

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viread 33 mg/g gránulos

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cacito administra un gramo de gránulos que contiene 33 mg de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato).

### Excipiente con efecto conocido

Un gramo de gránulos contiene 622 mg de manitol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gránulos.

Granulado recubierto de color blanco y sabor disimulado.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### *Infección por VIH-1*

Viread 33 mg/g gránulos está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de pacientes pediátricos infectados por el VIH-1, con resistencia a los ITIAN o toxicidades que impidan el uso de fármacos de primera línea, de 2 a < 6 años, y mayores de 6 años para quienes no sea adecuada una forma farmacéutica sólida.

Viread 33 mg/g gránulos está indicado también en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1 para quienes no sea adecuada una forma farmacéutica sólida.

En adultos, la demostración del beneficio de Viread en pacientes infectados por VIH-1 se basa en los resultados de un ensayo en pacientes *naive*, incluyendo pacientes con una carga viral alta (> 100.000 copias/ml) y de ensayos en los cuales Viread se añadió al tratamiento base estable, (principalmente terapia triple) en pacientes previamente tratados con fármacos antirretrovirales que experimentaron fallo virológico temprano (< 10.000 copias/ml, teniendo la mayoría de los pacientes < 5.000 copias/ml).

La elección de Viread como tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH-1 pretratados debe basarse en la prueba de resistencia viral del paciente y/o el historial de tratamiento de los pacientes.

#### *Infección por hepatitis B*

Viread 33 mg/g gránulos está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos para quienes no sea adecuada una forma farmacéutica sólida con:

- enfermedad hepática compensada, con evidencia de replicación viral activa, con niveles plasmáticos de alanina aminotransferasa (ALT) elevados de forma continuada y evidencia histológica de inflamación activa y/o fibrosis (ver sección 5.1).
- evidencia de virus de la hepatitis B con resistencia a lamivudina (ver las secciones 4.8 y 5.1).

- enfermedad hepática descompensada (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Viread 33 mg/g gránulos está indicado también para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes pediátricos de 2 a < 18 años de edad para quienes no sea adecuada una forma farmacéutica sólida con:

- enfermedad hepática compensada y evidencia de enfermedad inmune activa, es decir, replicación viral activa y niveles séricos de ALT persistentemente elevados o evidencia histológica de inflamación de moderada a grave y/o fibrosis (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.1). Con respecto a la decisión de iniciar el tratamiento en pacientes pediátricos, ver las secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1.

## 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH y/o en el tratamiento de la hepatitis B crónica.

### Posología

#### *VIH-1 y hepatitis B crónica*

*Adultos y adolescentes de 12 a < 18 años que pesen  $\geq 35$  kg:*

La dosis recomendada de Viread para el tratamiento del VIH o para el tratamiento de la hepatitis B crónica es de 245 mg, equivalentes a 7,5 cacitos de gránulos, administrados una vez al día por vía oral, acompañados de alimentos.

Viread también está disponible en comprimidos recubiertos con película de 245 mg para el tratamiento de la infección por el VIH-1 y de la hepatitis B crónica en adultos y adolescentes de 12 a < 18 años que pesen  $\geq 35$  kg.

*Niños entre 2 y < 12 años:*

La dosis recomendada es de 6,5 mg de tenofovir disoproxilo por kilogramo de peso corporal administrados una vez al día, acompañados de alimentos. Ver la Tabla 1.

Se dispone de datos clínicos limitados de los gránulos a la dosis de 6,5 mg/kg. Por tanto, se requiere un cuidadoso seguimiento de su eficacia y seguridad.

**Tabla 1: Posología para niños entre 2 y < 12 años**

Peso corporal (kg)	Una vez al día Cacitos de gránulos	Dosis total (mg) de tenofovir disoproxilo
10 a < 12	2	65
12 a < 14	2,5	82
14 a < 17	3	98
17 a < 19	3,5	114
19 a < 22	4	131
22 a < 24	4,5	147
24 a < 27	5	163
27 a < 29	5,5	180
29 a < 32	6	196
32 a < 34	6,5	212
34 a < 35	7	229
$\geq 35$	7,5	245

Viread también está disponible en comprimidos recubiertos con película de 123 mg, 163 mg y 204 mg para el tratamiento de la infección por VIH-1 y la hepatitis B crónica en pacientes pediátricos de

6 a < 12 años, con un peso  $\geq 17$  y < 35 kg, para quienes es adecuada una forma farmacéutica sólida. Consulte las Fichas Técnicas de estos medicamentos.

La decisión de tratar a pacientes pediátricos (adolescentes y niños) se debe basar en una evaluación minuciosa de las necesidades individuales de cada paciente y con referencia a las pautas actuales de tratamiento pediátrico, incluyendo el valor de la información histológica en el inicio. Los beneficios de la supresión virológica a largo plazo con el tratamiento continuado se deben sopesar frente al riesgo de un tratamiento prolongado, incluyendo la aparición de virus de la hepatitis B resistente y a las incertidumbres con respecto a los efectos a largo plazo de toxicidad ósea y renal (ver sección 4.4).

Los niveles séricos de ALT deben estar persistentemente elevados durante al menos 6 meses antes del tratamiento de los pacientes pediátricos con enfermedad hepática compensada debida a hepatitis B crónica con HBeAg positivo, y durante al menos 12 meses en pacientes con HBeAg negativo.

#### Duración del tratamiento en pacientes adultos y pediátricos con hepatitis B crónica

No se conoce la duración óptima del tratamiento. Puede considerarse la interrupción del tratamiento en los siguientes casos:

- En pacientes HBeAg positivo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos durante 12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBe (pérdida de HBeAg y pérdida del ADN del VHB, con detección de anti-HBe en dos muestras de suero consecutivas con al menos 3 a 6 meses de diferencia) o hasta la seroconversión de HBs o si se produce una pérdida de eficacia (ver sección 4.4). Los niveles de ALT y de ADN del VHB en suero deben medirse regularmente tras la interrupción del tratamiento para detectar cualquier recaída virológica posterior.
- En pacientes HBeAg negativo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya evidencia de pérdida de eficacia. La interrupción del tratamiento también se puede considerar después de lograr una supresión virológica estable (es decir, durante al menos 3 años) siempre que se realice un seguimiento regular de los niveles séricos de ALT y de ADN del VHB después de la interrupción del tratamiento para detectar cualquier recaída virológica posterior. Cuando el tratamiento se prolongue durante más de 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para confirmar que continuar con la terapia seleccionada es adecuado para el paciente.

En pacientes adultos con enfermedad hepática descompensada o cirrosis, no se recomienda la suspensión del tratamiento.

#### *Dosis omitida*

Si un paciente omite una dosis de Viread en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Viread lo antes posible con alimentos y continuar su pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Viread más de 12 horas y es casi la hora de su siguiente dosis, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Viread, debe tomar otra dosis. Si vomita más de 1 hora después de tomar Viread no es necesario que tome otra dosis.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

No hay datos disponibles en base a los cuales hacer una recomendación de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 4.4).

##### *Insuficiencia renal*

Tenofovir se elimina por excreción renal y la exposición a tenofovir aumenta en pacientes con insuficiencia renal.

### Adultos

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxilo en pacientes adultos con insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) y no se han evaluado los datos de seguridad a largo plazo para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min). Por tanto, en pacientes adultos con insuficiencia renal, sólo debe utilizarse tenofovir disoproxilo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales. Se recomienda ajustar la dosis utilizando tenofovir disoproxilo 33 mg/g gránulos en pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.

#### *Insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min)*

Datos limitados de estudios clínicos apoyan la administración una vez al día de 245 mg de tenofovir disoproxilo, equivalentes a 7,5 cacitos de gránulos, en pacientes con insuficiencia renal leve.

Se recomienda realizar ajustes de la dosis diaria de tenofovir disoproxilo 33 mg/g gránulos en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), según el modelado de datos farmacocinéticos obtenidos tras la administración de dosis única en sujetos VIH negativo y no infectados por VHB con diferentes grados de insuficiencia renal, incluyendo enfermedad renal en fase terminal que requiere hemodiálisis. Estos datos de modelado farmacocinético no se han confirmado en estudios clínicos. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal se deben monitorizar cuidadosamente en estos pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### *Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min)*

Se recomienda la administración de 132 mg (4 cacitos) de tenofovir disoproxilo 33 mg/g gránulos una vez al día.

#### *Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis*

En pacientes con aclaramiento de creatinina 20-29 ml/min: Se recomienda la administración de 65 mg (2 cacitos) de tenofovir disoproxilo 33 mg/g gránulos una vez al día.

En pacientes con aclaramiento de creatinina 10-19 ml/min: Se recomienda la administración de 33 mg (1 cacito) de tenofovir disoproxilo 33 mg/g gránulos una vez al día.

Pacientes en hemodiálisis: Pueden administrarse 16,5 mg (0,5 cacito) de tenofovir disoproxilo 33 mg/g gránulos tras completar cada sesión de hemodiálisis de 4 horas.

Estos ajustes de dosis no se han confirmado en estudios clínicos. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal se deben monitorizar cuidadosamente (ver las secciones 4.4 y 5.2).

No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes que no están en hemodiálisis con aclaramiento de creatinina < 10 ml/min.

### Pacientes pediátricos

El uso de tenofovir disoproxilo no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Si se interrumpe el tratamiento con Viread, se debe efectuar un seguimiento cuidadoso en pacientes con hepatitis B crónica con o sin coinfección por VIH, para descartar un empeoramiento de la hepatitis (ver sección 4.4).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxilo en niños infectados por el VIH-1 o niños con hepatitis B crónica de menos de 2 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Viread gránulos debe medirse con el cacito de dosificación suministrado. Un cacito raso administra 1 g de gránulos que contiene 33 mg de tenofovir disoproxilo. Viread gránulos debe mezclarse en un recipiente con alimento blando que no requiera masticación, por ejemplo, yogur, compota o papilla. Se requiere una cucharada (15 ml) de alimento blando por cada cacito raso de gránulos. Se debe ingerir la mezcla completa inmediatamente. Viread gránulos no se debe mezclar con líquidos.

Viread se debe tomar una vez al día, por vía oral con alimentos.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Generales

A todos los pacientes infectados por VHB se les debe ofrecer la posibilidad de que les realicen un análisis de anticuerpos de VIH antes de iniciar el tratamiento con tenofovir disoproxilo (ver *Coinfección con VIH-1 y hepatitis B*).

#### *VIH-1*

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

#### *Hepatitis B*

Se debe advertir a los pacientes que no se ha demostrado que tenofovir disoproxilo evite el riesgo de transmisión de VHB por contacto sexual o contaminación por sangre. Se deberán seguir tomando las precauciones apropiadas.

#### Administración conjunta con otros medicamentos

- Viread no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo o tenofovir alafenamida.
- Viread no debe administrarse concomitantemente con adefovir dipivoxil.
- No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina (ver sección 4.5).

#### Triple terapia con análogos de nucleósidos/nucleótidos

Se ha notificado una elevada proporción de fallos virológicos y de aparición de resistencias en estadios tempranos en pacientes con VIH cuando se administró tenofovir disoproxilo junto con lamivudina y abacavir, y también con lamivudina y didanosina administrados en régimen de una vez al día.

#### Efectos renales y óseos en la población adulta

##### *Efectos renales*

Tenofovir se elimina principalmente por el riñón. Con el uso de tenofovir disoproxilo en la práctica clínica se han notificado casos de fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo Síndrome de Fanconi) (ver sección 4.8).

##### *Monitorización renal*

Se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con tenofovir disoproxilo y que también se monitorice la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de tratamiento, tras tres meses de tratamiento y

cada tres a seis meses a partir de entonces en los pacientes sin factores de riesgo renal. En pacientes con riesgo de insuficiencia renal, es necesaria una monitorización más frecuente de la función renal.

#### *Tratamiento renal*

Si el valor del fosfato sérico es  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye a  $< 50$  ml/min en cualquier paciente adulto que esté recibiendo tenofovir disoproxilo, se debe repetir en una semana la evaluación de la función renal, incluyendo la medición de la concentración de glucosa y potasio en sangre y de glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Asimismo, se debe considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxilo en pacientes adultos con una disminución del aclaramiento de creatinina a  $< 50$  ml/min o con una disminución del fosfato sérico a  $< 1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxilo en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

#### *Administración conjunta y riesgo de toxicidad renal*

Debe evitarse el uso de tenofovir disoproxilo con el uso concomitante o reciente de fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2). Si el uso concomitante de tenofovir disoproxilo y fármacos nefrotóxicos es inevitable, se debe controlar semanalmente la función renal.

Se han notificado casos de fallo renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis altas o en administración múltiple en pacientes tratados con tenofovir disoproxilo con factores de riesgo para insuficiencia renal. Si se administra tenofovir disoproxilo de forma concomitante con un AINE, se debe controlar adecuadamente la función renal.

Se ha notificado un riesgo más alto de insuficiencia renal en los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat. En estos pacientes es necesaria una monitorización estrecha de la función renal (ver sección 4.5). En los pacientes con factores de riesgo renal, se debe evaluar cuidadosamente la administración concomitante de tenofovir disoproxilo con un inhibidor de la proteasa potenciado.

Tenofovir disoproxilo no se ha evaluado clínicamente en pacientes que reciben medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, incluyendo las proteínas de transporte del transportador de aniones orgánicos humanos (TAOh) 1 y 3 o MRP 4 (p. ej., cidofovir, un conocido medicamento nefrotóxico). Estas proteínas de transporte renal pueden ser responsables de la secreción tubular y en parte de la eliminación renal de tenofovir y cidofovir. Por lo tanto, la farmacocinética de estos medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, incluyendo las proteínas de transporte TAOh 1 y 3 o MRP 4 debería modificarse en caso de ser administrados conjuntamente. A menos que sea absolutamente necesario, no se recomienda el uso concomitante de ambos medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, pero en caso de que tal uso sea inevitable se debe controlar la función renal semanalmente (ver sección 4.5).

#### *Insuficiencia renal*

La seguridad renal de tenofovir disoproxilo sólo se ha estudiado de forma muy limitada en pacientes adultos con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $< 80$  ml/min).

#### *Pacientes adultos con aclaramiento de creatinina $< 50$ ml/min, incluyendo pacientes en hemodiálisis*

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxilo en pacientes con alteración de la función renal. Por tanto, sólo debe utilizarse tenofovir disoproxilo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina  $< 50$  ml/min) se debe ajustar la dosis diaria y realizar un cuidadoso seguimiento de la función renal (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### *Efectos óseos*

Las anomalías óseas como la osteomalacia, la cual se puede manifestar como dolor de huesos persistente o que empeora, que rara vez pueden contribuir a fracturas, pueden estar relacionadas con la tubulopatía renal proximal provocada por tenofovir disoproxilo (ver sección 4.8).

Tenofovir disoproxilo también puede causar una reducción de la densidad mineral ósea (DMO). En pacientes infectados por VIH, en un estudio clínico controlado de 144 semanas que comparaba tenofovir disoproxilo con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes adultos *naive*, se observó una pequeña disminución en la DMO de la cadera y de la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento. En el grupo tratado con tenofovir disoproxilo, la disminución de la DMO de la columna vertebral y los cambios en biomarcadores óseos desde el valor basal fue significativamente mayor a las 144 semanas. La disminución en la DMO de la cadera fue significativamente mayor en este grupo hasta la semana 96. Sin embargo, no hubo mayor riesgo de fracturas o evidencia de anomalías óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas en este estudio.

En otros estudios (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo como parte de un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado. En general, en vista de las anomalías óseas relacionadas con tenofovir disoproxilo y las limitaciones de los datos a largo plazo sobre los efectos de tenofovir disoproxilo en la salud ósea y el riesgo de fracturas, se deben considerar regímenes de tratamiento alternativos en los pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas.

Si hay sospechas de anomalías óseas o éstas se detectan, se debe realizar la consulta adecuada.

#### Efectos renales y óseos en la población pediátrica

Existen incertidumbres relacionadas con los efectos a largo plazo de toxicidad ósea y renal. Además, la reversibilidad de la toxicidad renal no se puede garantizar plenamente. Por tanto, se recomienda un enfoque multidisciplinar para ponderar adecuadamente en cada caso el balance de riesgos y beneficios del tratamiento, decidir la monitorización adecuada durante el tratamiento (incluyendo la decisión de la retirada del tratamiento) y contemplar la necesidad de administrar complementos.

#### *Efectos renales*

Se han notificado reacciones adversas renales indicativas de tubulopatía renal proximal en el estudio clínico GS-US-104-0352 en pacientes pediátricos de 2 a < 12 años infectados por el VIH-1 (ver las secciones 4.8 y 5.1).

#### *Monitorización renal*

Se debe evaluar la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) antes del tratamiento y se debe realizar un seguimiento durante el tratamiento como en los adultos (ver más arriba).

#### *Tratamiento renal*

Si se confirma que el valor del fosfato sérico es < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) en cualquier paciente pediátrico que esté recibiendo tenofovir disoproxilo, se debe repetir en una semana la evaluación de la función renal, incluyendo la medición de la concentración de glucosa y potasio en sangre y de glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Si hay sospechas de anomalías renales o éstas se detectan, se debe realizar una consulta con un nefrólogo para considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxilo. También se debe considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxilo en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

#### *Administración conjunta y riesgo de toxicidad renal*

Se aplican las mismas recomendaciones que en los adultos (ver más arriba).

#### *Insuficiencia renal*

El uso de tenofovir disoproxilo no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (ver sección 4.2). Tenofovir disoproxilo no debe iniciarse en pacientes pediátricos con insuficiencia renal y debe interrumpirse en los pacientes pediátricos que desarrollen insuficiencia renal durante el tratamiento con tenofovir disoproxilo.



### *Efectos óseos*

Viread puede causar una disminución de la DMO. Los efectos de los cambios asociados con tenofovir disoproxilo en la DMO sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas son imprecisos (ver sección 5.1).

Si se detectan o sospechan anomalías óseas en pacientes pediátricos, se debe realizar una consulta con un endocrino y/o nefrólogo.

### Insuficiencia hepática

Los datos de seguridad y eficacia en pacientes con trasplante hepático son muy limitados.

Hay datos limitados de seguridad y eficacia de tenofovir disoproxilo en pacientes infectados por VHB con enfermedad hepática descompensada y que tienen un índice de Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. Estos pacientes pueden tener un riesgo mayor de experimentar reacciones adversas hepáticas o renales graves. Por tanto, los parámetros renales y hepatobiliares se deben monitorizar estrechamente en esta población de pacientes.

### *Exacerbaciones de la hepatitis*

*Brotos durante el tratamiento:* Las exacerbaciones espontáneas de la hepatitis B crónica son relativamente frecuentes y se caracterizan por aumentos transitorios de la ALT sérica. Tras el inicio del tratamiento antiviral, los niveles séricos de ALT pueden aumentar en algunos pacientes (ver sección 4.8). En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos incrementos en la ALT sérica generalmente no van acompañados por un aumento de las concentraciones de bilirrubina sérica ni descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras la exacerbación de la hepatitis, y por tanto se deben monitorizar cuidadosamente durante el tratamiento.

*Brotos después de interrumpir el tratamiento:* También se ha notificado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes que habían interrumpido el tratamiento de la hepatitis B. Las exacerbaciones post-tratamiento se asocian habitualmente con aumentos en los niveles de ADN del VHB, y en la mayoría de casos parecen ser autolimitadas. Sin embargo, se han notificado exacerbaciones graves, incluyendo muertes. La función hepática debe ser monitorizada a intervalos repetidos mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses tras la interrupción del tratamiento de la hepatitis B. Si es adecuado, puede estar justificada la reanudación del tratamiento de la hepatitis B. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que la exacerbación de la hepatitis post-tratamiento puede provocar una descompensación hepática.

Los brotes hepáticos son especialmente graves, y a veces pueden provocar la muerte, en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

*Coinfección con hepatitis C o D:* No hay datos sobre la eficacia de tenofovir en pacientes coinfectados con virus de la hepatitis C o D.

*Coinfección con VIH-1 y hepatitis B:* Debido al riesgo de desarrollo de resistencias del VIH, tenofovir disoproxilo sólo debe utilizarse como parte de un régimen antirretroviral combinado adecuado en pacientes coinfectados por VIH/VHB. Pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben monitorizar de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la función hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los aumentos de ALT pueden ser parte del aclaramiento del VHB durante el tratamiento con tenofovir, ver más arriba *Exacerbaciones de la hepatitis*.

### Uso con determinados fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C

Se ha demostrado que la administración conjunta de tenofovir disoproxilo y ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir aumenta las concentraciones plasmáticas

de tenofovir, especialmente cuando se utiliza junto con una pauta posológica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxilo y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). La seguridad de tenofovir disoproxilo en el contexto de ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético no se ha establecido. Se deben considerar los posibles riesgos y beneficios asociados a la administración conjunta de ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y tenofovir disoproxilo administrado en combinación con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (por ejemplo, atazanavir o darunavir), particularmente en los pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de forma concomitante con tenofovir disoproxilo y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado deben ser controlados para detectar reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo.

#### Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

#### Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

#### Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

#### Pacientes de edad avanzada

Tenofovir disoproxilo no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad. En los pacientes de edad avanzada es más probable que tengan la función renal disminuida, por tanto, debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con tenofovir disoproxilo.

Viread gránulos contiene manitol, que puede tener un leve efecto laxante.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

En base a los resultados de experimentos *in vitro* y a la ruta conocida de eliminación de tenofovir, el potencial de interacciones entre tenofovir y otros medicamentos, mediadas por CYP450, es escaso.

#### Uso concomitante no recomendado

Viread no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo o tenofovir alafenamida.

Viread no debe administrarse concomitantemente con adefovir dipivoxil.

#### *Didanosina*

No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina (ver sección 4.4 y Tabla 2).

#### *Medicamentos eliminados por vía renal*

Puesto que tenofovir se elimina principalmente por los riñones, la administración conjunta de tenofovir disoproxilo con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa mediante proteínas de transporte TAOh 1, TAOh 3 o MRP 4 (p. ej., cidofovir) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de tenofovir y/o de otros medicamentos administrados de forma conjunta.

Debe evitarse el uso de tenofovir disoproxilo si en la actualidad o recientemente se está administrando un medicamento nefrotóxico. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2 (ver sección 4.4).

Dado que tacrolimus puede afectar a la función renal, se recomienda realizar un cuidadoso seguimiento cuando se administre de forma conjunta con tenofovir disoproxilo.

#### Otras interacciones

Las interacciones entre tenofovir disoproxilo y otros medicamentos se incluyen a continuación en la Tabla 2 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”; la administración dos veces al día, como “c/12 h”, y la administración una vez al día, como “c/24 h”).

**Tabla 2: Interacciones entre tenofovir disoproxilo y otros medicamentos**

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirales</b>		
<b>Inhibidores de la proteasa</b>		
Atazanavir/Ritonavir (300 c/24 h/100 c/24 h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C <sub>max</sub> : ↓ 28% C <sub>min</sub> : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 c/12 h/100 c/12 h)	Lopinavir/ritonavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 c/12 h)	Darunavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de darunavir/ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
<b>ITIAN</b>		
Didanosina	La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina.	<p>No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxilo con didanosina (ver sección 4.4).</p> <p>El aumento de la exposición sistémica a didanosina puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración concomitante de una dosis menor de didanosina, 250 mg, con tenofovir disoproxilo se ha asociado con notificaciones de altas tasas de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.</p>
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Tenofovir disoproxilo no debe administrarse simultáneamente con adefovir dipivoxil (ver sección 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se administró conjuntamente tenofovir disoproxilo con entecavir.

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
<b>Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C</b>		
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C<sub>max</sub>: ↑ 68% C<sub>min</sub>: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C<sub>max</sub>: ↓ 37%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C<sub>max</sub>: ↑ 64% C<sub>min</sub>: ↑ 59%</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C<sub>max</sub>: ↓ 34% C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C<sub>max</sub>: ↑ 79% C<sub>min</sub>: ↑ 163%</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91%</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).</p>



Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Dolutegravir (50 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C<sub>max</sub>: ↑ 61% C<sub>min</sub>: ↑ 115%</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilato
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilato (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 42%  Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C <sub>max</sub> : ↑ 55% C <sub>min</sub> : ↑ 301%  Atazanavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 39%  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 29%  Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 55% C <sub>min</sub> : ↑ 39%	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilato, sofosbuvir/velpatasvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilato, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilato cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilato
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilato (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C <sub>max</sub> : ↓ 38%  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% C <sub>min</sub> : ↔  Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 39% C <sub>max</sub> : ↑ 55% C <sub>min</sub> : ↑ 52%	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilato, sofosbuvir/velpatasvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilato, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilato cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C <sub>max</sub> : ↓ 41%  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 30% C <sub>min</sub> : ↑ 63%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 42% C <sub>min</sub> : ↔	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y lopinavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilato
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Raltegravir (400 mg c/12 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilato (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 21%  Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 40% C <sub>max</sub> : ↑ 46% C <sub>min</sub> : ↑ 70%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilato, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilato (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 38%  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C <sub>max</sub> : ↓ 47% C <sub>min</sub> : ↓ 57%  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 81% C <sub>max</sub> : ↑ 77% C <sub>min</sub> : ↑ 121%	Se prevé que la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir y efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con pautas de tratamiento que contengan efavirenz.

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 44% C<sub>min</sub>: ↑ 84%</p>	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilato
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg c/24 h) <sup>3</sup> + Darunavir (800 mg c/24 h) + Ritonavir (100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilato (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 30 % C <sub>min</sub> : N/A  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : N/A  Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % C <sub>max</sub> : ↑ 72 % C <sub>min</sub> : ↑ 300 %  Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 34 %  Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C <sub>max</sub> : ↑ 60 % C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C <sub>max</sub> : ↑ 48 % C <sub>min</sub> : ↑ 47 %	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilato, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilato, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilato no se ha establecido cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/disoproxilo Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19%  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23%  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabina: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25% C <sub>min</sub> : ↔	No se requiere ajuste de dosis.

<sup>1</sup> Datos generados a partir de la administración simultánea de ledipasvir/sofosbuvir. La administración escalonada (12 horas de diferencia) proporcionó resultados similares.

<sup>2</sup> El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.

<sup>3</sup> Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

#### Estudios realizados con otros medicamentos

No hubo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró tenofovir disoproxilo de forma conjunta con emtricitabina, lamivudina, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (potenciado con ritonavir), metadona, ribavirina, rifampicina, tacrolimus, o el anticonceptivo hormonal norgestimato/etinilestradiol.

Tenofovir disoproxilo debe ingerirse con alimentos puesto que éstos potencian la biodisponibilidad de tenofovir (ver sección 5.2).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos de más de 1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociadas con tenofovir disoproxilo. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). En casos necesarios, se puede considerar el uso de tenofovir disoproxilo durante el embarazo.

En la bibliografía se ha demostrado que la exposición a tenofovir disoproxilo en el tercer trimestre del embarazo reduce el riesgo de transmisión del VHB de madre a hijo si se administra tenofovir disoproxilo a las madres, además de inmunoglobulinas contra la hepatitis B y la vacuna contra la hepatitis B a los lactantes.

En tres ensayos clínicos controlados se administró tenofovir disoproxilo (245 mg) una vez al día a un total de 327 mujeres embarazadas con infección crónica por el VHB, desde la semana 28 a la 32 de gestación hasta 1 o 2 meses después del parto; se hizo un seguimiento de las mujeres y sus hijos hasta 12 meses después del parto. No ha surgido ninguna señal de seguridad a partir de estos datos.



### Lactancia

En general, si el recién nacido se trata adecuadamente para prevenir la hepatitis B al nacer, una madre con hepatitis B puede dar el pecho a su lactante.

Tenofovir se excreta en la leche materna a niveles muy bajos y la exposición de los lactantes a través de la leche materna se considera insignificante. Aunque los datos a largo plazo son limitados, no se han notificado reacciones adversas en lactantes, y las madres infectadas por el VHB que toman tenofovir disoproxilo pueden dar el pecho.

Como regla general, se recomienda que las madres que presentan infección por VIH no alimenten a sus niños con la leche materna, para evitar la transmisión del VIH al lactante.

### Fertilidad

Existen datos clínicos limitados con respecto al efecto de tenofovir disoproxilo sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de tenofovir disoproxilo en términos de fertilidad.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los pacientes deben saber que se han notificado mareos durante el tratamiento con tenofovir disoproxilo.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

*VIH-1 y hepatitis B:* En pacientes que reciben tenofovir disoproxilo, se han notificado acontecimientos raros de insuficiencia renal, fallo renal y acontecimientos poco frecuentes de tubulopatía proximal renal (incluyendo Síndrome de Fanconi), que a veces llevan a anomalías óseas (que contribuyen rara vez a fracturas). Se recomienda monitorizar la función renal de los pacientes que reciben Viread (ver sección 4.4).

*VIH-1:* Cabe esperar que aproximadamente un tercio de los pacientes experimenten reacciones adversas tras el tratamiento con tenofovir disoproxilo en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Estas reacciones suelen ser efectos gastrointestinales leves a moderados. Aproximadamente un 1% de los pacientes adultos tratados con tenofovir disoproxilo interrumpió el tratamiento debido a efectos gastrointestinales.

*Hepatitis B:* Cabe esperar que aproximadamente un cuarto de los pacientes experimente reacciones adversas tras el tratamiento con tenofovir disoproxilo, la mayoría de las cuales son leves. En ensayos clínicos con pacientes infectados por VHB, la reacción adversa que ocurrió más frecuentemente con tenofovir disoproxilo fue náuseas (5,4%).

Se ha notificado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes en tratamiento así como en pacientes que habían interrumpido el tratamiento de la hepatitis B (ver sección 4.4).

### Tabla resumen de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas de tenofovir disoproxilo se basa en los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. Todas las reacciones adversas se presentan en la Tabla 3.

*Estudios clínicos de VIH-1:* La evaluación de las reacciones adversas a partir de los datos de los estudios clínicos de VIH-1 se basa en la experiencia de dos estudios en 653 pacientes adultos, que ya habían recibido tratamiento antirretroviral, tratados con tenofovir disoproxilo (n = 443) o placebo (n = 210) durante 24 semanas en combinación con otros medicamentos antirretrovirales y también en un estudio doble ciego comparativo y controlado en el cual 600 pacientes adultos *naive* recibieron

tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxilo (n = 299) o estavudina (n = 301) en combinación con lamivudina y efavirenz durante 144 semanas.

*Estudios clínicos de Hepatitis B:* La evaluación de las reacciones adversas a partir de los datos de los estudios clínicos de VHB se basa principalmente en la experiencia obtenida en dos estudios clínicos doble ciego controlados en los cuales 641 pacientes adultos con hepatitis B crónica y enfermedad hepática compensada fueron tratados con 245 mg de tenofovir disoproxilo administrados una vez al día (n = 426), o con 10 mg de adefovir dipivoxil administrados una vez al día (n = 215) durante 48 semanas. Las reacciones adversas observadas con el tratamiento continuado durante 384 semanas fueron coherentes con el perfil de seguridad de tenofovir disoproxilo. Tras un descenso inicial de aproximadamente -4,9 ml/min (utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault) o de -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (utilizando la ecuación de la modificación de la dieta en la enfermedad renal [MDRD]) después de las primeras 4 semanas de tratamiento, la tasa de descenso anual postbasal de la función renal notificada en los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo fue de -1,41 ml/min al año (utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault) y de -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al año (utilizando la ecuación MDRD).

*Pacientes con enfermedad hepática descompensada:* Se evaluó el perfil de seguridad de tenofovir disoproxilo en pacientes con enfermedad hepática descompensada en un estudio doble ciego con control activo (GS-US-174-0108) en el cual los pacientes adultos recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo (n = 45), o emtricitabina más tenofovir disoproxilo (n = 45), o entecavir (n = 22), durante 48 semanas.

En el brazo de tratamiento de tenofovir disoproxilo, el 7% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a un acontecimiento adverso, el 9% experimentaron un incremento confirmado de creatinina sérica  $\geq 0,5$  mg/dl o fosfato sérico confirmado de  $< 2$  mg/dl durante la semana 48; y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los brazos que contenían tenofovir y el brazo de entecavir. Al cabo de 168 semanas, el 16% (7/45) de los sujetos del grupo tratado con tenofovir disoproxilo, el 4% (2/45) de los sujetos del grupo tratado con emtricitabina más tenofovir disoproxilo y el 14% (3/22) de los sujetos del grupo tratado con entecavir presentaron fallo de tolerabilidad. El 13% (6/45) de los sujetos del grupo tratado con tenofovir disoproxilo, el 13% (6/45) de los sujetos del grupo tratado con emtricitabina más tenofovir disoproxilo y el 9% (2/22) de los sujetos del grupo tratado con entecavir presentaron un incremento confirmado de creatinina sérica  $\geq 0,5$  mg/dl o fosfato sérico confirmado de  $< 2$  mg/dl.

En la semana 168, en esta población de pacientes con enfermedad hepática descompensada, la tasa de muerte fue del 13% (6/45) en el grupo tratado con tenofovir disoproxilo, del 11% (5/45) en el grupo tratado con emtricitabina más tenofovir disoproxilo y del 14% (3/22) en el grupo tratado con entecavir. La tasa de carcinoma hepatocelular fue del 18% (8/45) en el grupo tratado con tenofovir disoproxilo, del 7% (3/45) en el grupo tratado con emtricitabina más tenofovir disoproxilo y del 9% (2/22) en el grupo tratado con entecavir.

Los pacientes con un índice CPT basal alto tuvieron un riesgo mayor de desarrollar acontecimientos adversos graves (ver sección 4.4).

*Pacientes con hepatitis B crónica con resistencia a lamivudina:* No se identificaron reacciones adversas nuevas a tenofovir disoproxilo en un estudio aleatorizado, doble ciego (GS-US-174-0121) en el que 280 pacientes con resistencia a lamivudina recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo (n = 141) o emtricitabina/tenofovir disoproxilo (n = 139) durante 240 semanas.

Las reacciones adversas con sospecha (o al menos posibilidad) de estar relacionadas con el tratamiento a partir de la experiencia en ensayos clínicos y post-comercialización, están enumeradas a continuación según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) o raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

**Tabla 3: Tabla resumen de reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxilo a partir de la experiencia en ensayos clínicos y post-comercialización**

<b>Frecuencia</b>	<b>Tenofovir disoproxilo</b>
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>	
Muy frecuente:	hipofosfatemia <sup>1</sup>
Poco frecuente:	hipopotasemia <sup>1</sup>
Rara:	acidosis láctica
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Muy frecuente:	mareos
Frecuente:	dolor de cabeza
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Muy frecuente:	diarrea, vómitos, náuseas
Frecuente:	dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuente:	pancreatitis
<i>Trastornos hepatobiliares:</i>	
Frecuente:	incremento de transaminasas
Rara:	esteatosis hepática, hepatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Muy frecuente:	exantema
Rara:	angioedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	
Poco frecuente:	rabdomiolisis <sup>1</sup> , debilidad muscular <sup>1</sup>
Rara:	osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) <sup>1,2</sup> , miopatía <sup>1</sup>
<i>Trastornos renales y urinarios:</i>	
Poco frecuente:	incremento de creatinina, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi)
Rara:	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) <sup>2</sup> , diabetes insípida nefrogénica
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Muy frecuente:	astenia
Frecuente:	cansancio

<sup>1</sup> Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta, no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxilo.

<sup>2</sup> Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia post-comercialización pero no se observó en los estudios clínicos aleatorizados controlados o en el programa de acceso expandido de tenofovir disoproxilo. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a tenofovir disoproxilo en ensayos clínicos aleatorizados controlados y en el programa de acceso expandido (n = 7.319).

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *VIH-1 y hepatitis B:*

##### *Insuficiencia renal*

Ya que Viread puede causar daño renal, se recomienda monitorizar la función renal (ver las secciones 4.4 y 4.8 *Resumen del perfil de seguridad*). La tubulopatía renal proximal generalmente se resolvió o mejoró tras la interrupción de tenofovir disoproxilo. Sin embargo, en algunos pacientes, el descenso del aclaramiento de creatinina no se resolvió completamente a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxilo. Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en el inicio, enfermedad avanzada por VIH o en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un riesgo aumentado de sufrir una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxilo (ver sección 4.4).

##### *Acidosis láctica*

Se han notificado casos de acidosis láctica con tenofovir disoproxilo solo o en combinación con otros antirretrovirales. Los pacientes con factores de predisposición, como pacientes con enfermedad hepática descompensada o pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se conoce que

causan acidosis láctica, tienen un mayor riesgo de presentar acidosis láctica grave durante el tratamiento con tenofovir disoproxil, lo que incluye desenlaces mortales.

#### *VIH-1:*

##### *Parámetros metabólicos*

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

##### *Síndrome de reconstitución inmune*

Al inicio de la TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

##### *Osteonecrosis*

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

#### *Hepatitis B:*

##### *Exacerbaciones de la hepatitis durante el tratamiento*

En estudios clínicos en pacientes que no habían recibido antes tratamiento con nucleósidos se produjeron elevaciones de ALT > 10 veces el LSN (límite superior de la normalidad) y > 2 veces el nivel basal, en el 2,6% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil. Las elevaciones de ALT durante el tratamiento tuvieron un tiempo medio de inicio de 8 semanas, y se resolvieron con el tratamiento continuado, y, en la mayoría de los casos, se asociaron con una reducción  $\geq 2 \log_{10}$  copias/ml en la carga viral que precedió o coincidió con la elevación de ALT. Se recomienda la monitorización periódica de la función hepática durante el tratamiento (ver sección 4.4).

##### *Exacerbaciones de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento*

En pacientes infectados por VHB, han aparecido evidencias clínicas y de laboratorio de exacerbaciones de la hepatitis tras interrumpir el tratamiento de VHB (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

##### *VIH-1*

La evaluación de las reacciones adversas se basa en dos ensayos aleatorizados (estudios GS-US-104-0321 y GS-US-104-0352) en 184 pacientes pediátricos, infectados por el VIH-1 (de 2 a < 18 años), que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil (n = 93) o placebo/tratamiento comparativo activo (n = 91) en asociación con otros fármacos antirretrovirales durante 48 semanas (ver sección 5.1). Las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fueron coherentes con las observadas en los estudios clínicos del tenofovir disoproxil en adultos (ver sección 4.8 *Tabla resumen de reacciones adversas* y 5.1).

Se han notificado reducciones de la DMO en pacientes pediátricos. En adolescentes infectados por el VIH-1, la puntuación Z de la DMO observada en sujetos que recibieron tenofovir disoproxil fue más baja que la observada en sujetos que recibieron placebo. En niños infectados por el VIH-1, la puntuación Z de la DMO observada en sujetos que cambiaron a tenofovir disoproxil fue más baja que la observada en sujetos que continuaron con su régimen de tratamiento con estavudina o zidovudina (ver las secciones 4.4 y 5.1).

En el estudio GS-US-104-0352, 8 de 89 pacientes pediátricos (9,0 %) expuestos a tenofovir disoproxil (mediana de la exposición a tenofovir disoproxil 331 semanas) abandonaron el fármaco del estudio debido a acontecimientos adversos renales. Cinco sujetos (5,6 %) tuvieron datos de laboratorio compatibles clínicamente con tubulopatía renal proximal, de los cuales 4 interrumpieron el tratamiento con tenofovir disoproxil. Siete pacientes tenían unos valores de tasa de filtración glomerular (TFG) estimada entre 70 y 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. De ellos, 3 pacientes presentaron un

descenso clínicamente significativo de la TFG estimada que mejoró tras la suspensión de tenofovir disoproxilo.

#### *Hepatitis B crónica*

La evaluación de las reacciones adversas se basa en un estudio aleatorizado (estudio GS-US-174-0115) en 106 pacientes adolescentes (de 12 a < 18 años) con hepatitis B crónica en tratamiento con tenofovir disoproxilo 245 mg (n = 52) o placebo (n = 54) durante 72 semanas y en un estudio aleatorizado (estudio GS-US-174-0144) en 89 pacientes con hepatitis B crónica (de 2 a < 12 años) en tratamiento con tenofovir disoproxilo (n = 60) o placebo (n = 29) durante 48 semanas. Las reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo concordaron con las observadas en los estudios clínicos de tenofovir disoproxilo en adultos (ver las secciones 4.8 *Tabla resumen de reacciones adversas* y 5.1).

Se han observado reducciones de la DMO en pacientes pediátricos de 2 a < 18 años infectados por el VHB. La puntuación Z de la DMO observada en sujetos que recibieron tenofovir disoproxilo fue más baja que la observada en sujetos que recibieron placebo (ver las secciones 4.4 y 5.1).

#### Otra(s) población(es) especial(es)

##### *Pacientes de edad avanzada*

Tenofovir disoproxilo no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad. En los pacientes de edad avanzada es más probable que tengan la función renal disminuida, por tanto, debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con tenofovir disoproxilo (ver sección 4.4).

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

Dado que tenofovir disoproxilo puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal en pacientes adultos con insuficiencia renal tratados con Viread (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2). El uso de tenofovir disoproxilo no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## **4.9 Sobredosis**

#### Síntomas

En caso de sobredosis debe vigilarse al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver las secciones 4.8 y 5.3) y administrarse tratamiento de apoyo si fuera necesario.

#### Tratamiento

Tenofovir se puede eliminar mediante la hemodiálisis; la media de aclaramiento durante la hemodiálisis de tenofovir es 134 ml/min. Se desconoce si tenofovir puede eliminarse con diálisis peritoneal.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico; nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AF07

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Tenofovir disoproxilo fumarato es la sal fumarato del profármaco tenofovir disoproxilo. Tenofovir disoproxilo se absorbe y transforma en el principio activo tenofovir, que es un análogo de nucleósido

monofosfato (nucleótido). Posteriormente, tenofovir se transforma en el metabolito activo, tenofovir difosfato, un provocador de la terminación de la cadena, por enzimas celulares expresadas de forma constitutiva. Tenofovir difosfato tiene una semivida intracelular de 10 horas en células mononucleares de sangre periférica (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) activadas, y de 50 horas en dichas células en reposo. Tenofovir difosfato inhibe la transcriptasa inversa del VIH-1 y la polimerasa del VHB, al competir directamente con el sustrato natural desoxirribonucleótido por el sitio de unión, y se incorpora al ADN provocando la terminación de la cadena. Tenofovir difosfato es un inhibidor débil de las polimerasas celulares  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$ . A concentraciones de hasta 300  $\mu\text{mol/l}$ , se ha observado también que tenofovir no tiene efecto en la síntesis del ADN mitocondrial o en la producción de ácido láctico en ensayos *in vitro*.

#### *Datos relativos al VIH*

*Actividad antiviral 'in vitro' relativa al VIH:* La concentración de tenofovir necesaria para producir un 50% de inhibición ( $\text{CI}_{50}$ ) de la cepa salvaje VIH-1<sub>III<sub>B</sub></sub> de referencia de laboratorio es 1-6  $\mu\text{mol/l}$  en líneas celulares linfoides y 1,1  $\mu\text{mol/l}$  para el subtipo B del VIH-1 primario aislado en PBMC. Tenofovir también actúa contra el VIH-1, subtipos A, C, D, E, F, G, y O, y contra VIH<sub>BaL</sub> en macrófagos/células monocíticas primarias. Tenofovir es activo *in vitro* frente al VIH-2, con una  $\text{CI}_{50}$  de 4,9  $\mu\text{mol/l}$  en células MT-4.

*Resistencia:* Se han seleccionado *in vitro* y en algunos pacientes (ver Eficacia clínica y seguridad), cepas de VIH-1 con una disminución de la sensibilidad a tenofovir y que expresan una mutación K65R en la transcriptasa inversa. Tenofovir disoproxilo debe evitarse en pacientes pretratados con antirretrovirales que tienen cepas portadoras de la mutación K65R (ver sección 4.4). Además, tenofovir ha seleccionado una sustitución K70E en la transcriptasa inversa del VIH-1 y da lugar a una disminución de bajo nivel de la sensibilidad a tenofovir.

En estudios clínicos en pacientes que habían sido previamente tratados se ha valorado la actividad anti-VIH de tenofovir disoproxilo 245 mg frente a cepas de VIH-1 resistentes a los inhibidores de nucleósidos. Los resultados indican que los pacientes cuyo VIH expresa 3 o más mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAM) que incluyen la mutación M41L o la mutación L210W de la transcriptasa inversa, mostraron sensibilidad reducida al tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxilo.

#### Eficacia clínica y seguridad

Se han demostrado los efectos de tenofovir disoproxilo en adultos infectados con VIH-1 tanto pretratados como *naive* en ensayos de 48 semanas de duración y de 144 semanas de duración, respectivamente.

En el estudio GS-99-907, 550 pacientes adultos pretratados con terapia antirretroviral se trataron con placebo o con 245 mg de tenofovir disoproxilo durante 24 semanas. El recuento celular basal medio de CD4 fue de 427 células/ $\text{mm}^3$ , el nivel medio inicial del ARN plasmático del VIH-1 fue de 3,4  $\log_{10}$  copias/ml (78% de los pacientes presentaban una carga viral  $< 5.000$  copias/ml) y la duración media del tratamiento previo de VIH fue de 5,4 años. El análisis genotípico basal del VIH aislado en 253 pacientes reveló que el 94% de los pacientes tenían mutaciones de resistencia a VIH-1 asociadas a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, un 58% tenían mutaciones asociadas a inhibidores de la proteasa y un 48% tenían mutaciones asociadas a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

En la semana 24, el cambio medio ponderado por tiempo desde el inicio en los niveles del ARN del VIH-1  $\log_{10}$  en plasma ( $\text{DAVG}_{24}$ ) fue de -0,03  $\log_{10}$  copias/ml para el grupo de placebo y -0,61  $\log_{10}$  copias/ml para el de 245 mg de tenofovir disoproxilo ( $p < 0,0001$ ). Se observó una diferencia estadísticamente significativa en favor de 245 mg de tenofovir disoproxilo en el cambio medio ponderado por tiempo desde el punto de partida a la semana 24 ( $\text{DAVG}_{24}$ ) para el recuento de CD4 (+13 células/ $\text{mm}^3$  para 245 mg de tenofovir disoproxilo comparado con -11 células/ $\text{mm}^3$  para placebo, valor- $p = 0,0008$ ). La respuesta antiviral de tenofovir disoproxilo se mantuvo durante 48 semanas ( $\text{DAVG}_{48}$  fue de -0,57  $\log_{10}$  copias/ml, la proporción de pacientes con ARN del VIH-1 por

debajo de 400 o 50 copias/ml fue de 41% y 18% respectivamente). Ocho (2%) pacientes tratados con 245 mg de tenofovir disoproxilo desarrollaron la mutación K65R durante las primeras 48 semanas.

El estudio GS-99-903 a 144 semanas, doble ciego con control activo, evaluó la eficacia y seguridad de 245 mg de tenofovir disoproxilo frente a estavudina cuando se utilizan en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes adultos infectados por VIH-1 *naive* al tratamiento antirretroviral. El recuento medio basal de células CD4 fue de 279 células/mm<sup>3</sup>, el nivel medio basal de ARN del VIH-1 fue de 4,91 log<sub>10</sub> copias/ml, el 19% de los pacientes tenían una infección sintomática por el VIH-1 y el 18% padecía SIDA. Los pacientes se estratificaron según el nivel basal de ARN del VIH-1 y el número de células CD4. El 43% de los pacientes tenía una carga viral basal > 100.000 copias/ml y el 39% tenía un recuento de células CD4 < 200 células/ml.

En un análisis por intención de tratar (se consideraron fallos los datos perdidos y la interrupción en el tratamiento antirretroviral (TAR), la proporción de pacientes con ARN de VIH-1 por debajo de 400 copias/ml y 50 copias/ml a las 48 semanas de tratamiento fueron 80% y 76% respectivamente en el grupo tratado con 245 mg de tenofovir disoproxilo comparados con el 84% y 80% en el grupo de estavudina. A las 144 semanas, la proporción de pacientes con ARN de VIH-1 por debajo de 400 copias/ml y de 50 copias/ml fue de 71% y 68% respectivamente en el grupo de 245 mg de tenofovir disoproxilo, comparado con el 64% y 63% en el grupo de estavudina.

El cambio medio desde el nivel basal de ARN del VIH-1 y el recuento de CD4 a las 48 semanas de tratamiento fue similar para los dos grupos de tratamiento (-3,09 y -3,09 log<sub>10</sub> copias/ml; +169 y 167 células/mm<sup>3</sup> en el grupo tratado con 245 mg de tenofovir disoproxilo y estavudina respectivamente). A las 144 semanas de tratamiento, el cambio medio desde el nivel basal permaneció similar en ambos grupos de tratamiento (-3,07 y -3,03 log<sub>10</sub> copias/ml; +263 y +283 células/mm<sup>3</sup> en el grupo de 245 mg de tenofovir disoproxilo y en el de estavudina respectivamente). Se ha observado una respuesta constante al tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxilo medida independientemente de los niveles basales de ARN del VIH-1 y el número de células CD4.

La mutación K65R ocurrió en un porcentaje ligeramente mayor de pacientes en el grupo de tenofovir disoproxilo que en el grupo del tratamiento control (2,7% vs. 0,7%). La resistencia a efavirenz o lamivudina estuvo precedida o coincidió con el desarrollo de la mutación K65R en todos los casos. Ocho pacientes en el grupo de 245 mg de tenofovir disoproxilo tenían VIH que expresó la K65R, siete de estos ocurrieron durante las 48 primeras semanas de tratamiento y el último en la semana 96. No se observó el desarrollo de más K65R hasta la semana 144. Un paciente en el grupo de tenofovir disoproxilo desarrolló la sustitución K70E en el virus. En los análisis genotípicos y fenotípicos no hay evidencia de otros patrones de resistencias a tenofovir.

#### *Datos relativos al VHB*

*Actividad antiviral in vitro relativa al VHB:* Se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de tenofovir frente al VHB, en la línea celular HepG 2.2.15. Los valores de CI<sub>50</sub> para tenofovir estuvieron en el rango de 0,14 a 1,5 µmol/l, con valores > 100 µmol/l de CC<sub>50</sub> (concentración de citotoxicidad 50%).

*Resistencia:* No se han identificado mutaciones del VHB asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilo (ver Eficacia clínica y seguridad). En ensayos realizados en células, las cepas del VHB que expresaban las mutaciones rtV173L, rtL180M, y rtM204I/V, asociadas con resistencia a lamivudina y telbivudina, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 0,7- a 3,4- veces que la del virus salvaje. Las cepas del VHB que expresaban las mutaciones rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V y rtM250V, asociadas con resistencia a entecavir, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 0,6- a 6,9- veces que la del virus salvaje. Las cepas del VHB que expresaban las mutaciones de resistencia rtA181V y rtN236T asociadas a adefovir, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 2,9- a 10- veces que la del virus salvaje. Los virus que contenían la mutación rtA181T continuaron siendo sensibles a tenofovir con valores de CI<sub>50</sub> 1,5 veces que los del virus salvaje.

### Eficacia clínica y seguridad

La demostración del beneficio de tenofovir disoproxilo en enfermedad compensada y descompensada se basa en las respuestas virológica, bioquímica y serológica en adultos con hepatitis B crónica con HBeAg positivo y HBeAg negativo. Los pacientes tratados incluyen a aquellos que eran *naïve*, pacientes anteriormente tratados con lamivudina, pacientes anteriormente tratados con adefovir dipivoxil, y pacientes que ya tenían en el nivel basal mutaciones de resistencia a lamivudina y/o a adefovir dipivoxil. También se ha demostrado beneficio basado en las respuestas histológicas en pacientes compensados.

#### *Experiencia en pacientes con enfermedad hepática compensada a las 48 semanas (estudios GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103)*

Los resultados obtenidos a lo largo de 48 semanas en dos estudios clínicos doble ciego, aleatorizados, fase III, en los que se compararon tenofovir disoproxilo y adefovir dipivoxil en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada, se incluyen en la Tabla 4 a continuación. El estudio GS-US-174-0103 se realizó en 266 pacientes HBeAg positivo (aleatorizados y tratados), mientras que el estudio GS-US-174-0102 se realizó en 375 pacientes HBeAg negativo y HBeAb positivo (aleatorizados y tratados).

En ambos estudios, tenofovir disoproxilo fue significativamente superior a adefovir dipivoxil para la variable principal de eficacia de respuesta completa (definida como niveles de ADN del VHB < 400 copias/ml y mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en el índice de fibrosis de Knodell). El tratamiento con tenofovir disoproxilo 245 mg también se asoció con una proporción significativamente mayor de pacientes con ADN del VHB < 400 copias/ml, cuando se comparó con el tratamiento con adefovir dipivoxil 10 mg. Con ambos tratamientos se obtuvieron resultados similares con respecto a la respuesta histológica (definida como mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento del índice fibrosis de Knodell) en la semana 48 (ver la Tabla 4).

En el estudio GS-US-174-0103 una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de tenofovir disoproxilo que en el de adefovir dipivoxil, presentó un nivel normal de ALT y consiguió la pérdida de HBsAg en la semana 48 (ver la Tabla 4).

**Tabla 4: Parámetros de eficacia en pacientes HBeAg negativos compensados y HBeAg positivos en la semana 48**

Parámetro	Estudio 174-0102 (HBeAg negativo)		Estudio 174-0103 (HBeAg positivo)	
	Tenofovir disoproxilo 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxilo 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
<b>Respuesta completa (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histología</b> Respuesta histológica (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Mediana de la reducción de ADN del VHB con respecto al nivel basal<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> copias/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>ADN del VHB (%)</b> < 400 copias/ml (< 69 UI/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALT (%)</b> ALT Normalizada <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serología (%)</b> Pérdida de HBeAg/ seroconversión	n/a	n/a	22/21	18/18
Pérdida de HBsAg/ seroconversión	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* Valor-p *versus* adefovir dipivoxil < 0,05.



<sup>a</sup> Respuesta completa definida como niveles de ADN del VHB < 400 copias/ml y mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en la fibrosis de Knodell.

<sup>b</sup> Mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en la fibrosis de Knodell.

<sup>c</sup> El cambio de la mediana desde el nivel basal del ADN del VHB solamente refleja la diferencia entre el nivel basal de ADN del VHB y el límite de detección (LD) del ensayo.

<sup>d</sup> La población utilizada para el análisis de la normalización de los niveles de ALT incluía sólo pacientes con un nivel de ALT por encima del LSN en el inicio.

n/a= no aplicable.

Tenofovir disoproxilo se asoció con una proporción significativamente mayor de pacientes con ADN del VHB indetectable (< 169 copias/ml [ $< 29$  UI/ml]; límite de cuantificación de VHB de la técnica Cobas Taqman de Roche), cuando se comparó con adefovir dipivoxil (estudio GS-US-174-0102; 91%, 56% y estudio GS-US-174-0103; 69%, 9%).

Cuando se combinaron los estudios GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103, la respuesta al tratamiento con tenofovir disoproxilo fue comparable en pacientes que ya habían sido tratados con nucleósidos ( $n = 51$ ) y en aquellos que no habían recibido tratamiento anterior con nucleósidos ( $n = 375$ ) y en pacientes con niveles de ALT normal ( $n = 21$ ) y ALT anormal ( $n = 405$ ) en el inicio. Cuarenta y nueve de los 51 pacientes que ya habían sido tratados con nucleósidos habían recibido lamivudina. El 73% de los pacientes anteriormente tratados con nucleósidos y el 69% de los pacientes que no habían sido tratados antes con nucleósidos alcanzaron una respuesta completa al tratamiento; el 90% de los pacientes que sí habían sido tratados antes con nucleósidos y el 88% de los que no habían sido tratados antes con nucleósidos alcanzaron una supresión < 400 copias/ml de ADN del VHB. Todos los pacientes con ALT normal en el inicio y el 88% de los pacientes con ALT anormal en el inicio, alcanzaron una supresión < 400 copias/ml de ADN del VHB.

#### *Experiencia después de 48 semanas en los estudios GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103*

En los estudios GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103, tras recibir tratamiento doble ciego durante 48 semanas (245 mg de tenofovir disoproxilo, o 10 mg de adefovir dipivoxil), los pacientes pasaron, sin interrupción del tratamiento, a la fase abierta con tenofovir disoproxilo. En los estudios GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103, el 77% y el 61% de los pacientes continuaron en el estudio hasta la semana 384, respectivamente. En las semanas 96, 144, 192, 240, 288 y 384, se mantuvieron la supresión viral y las respuestas bioquímica y serológica con el tratamiento continuado con tenofovir disoproxilo (ver a continuación Tablas 5 y 6).

**Tabla 5: Parámetros de eficacia en pacientes compensados HBeAg negativo en las semanas 96, 144, 192, 240, 288 y 384 con tratamiento abierto**

Parámetro <sup>a</sup>	Estudio 174-0102 (HBeAg negativo)											
	Tenofovir disoproxilo 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg pasado a tenofovir disoproxilo 245 mg n = 125					
Semana	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>e</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
ADN del VHB (%) < 400 copias/ml ( $< 69$ UI/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) ALT Normalizada <sup>d</sup>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serología (%) Pérdida de HBeAg/ seroconversión	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Pérdida de HBsAg/ seroconversión	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 <sup>n</sup>	0/0	0/0	0/0	0/0 <sup>k</sup>	1/1 <sup>n</sup>	1/1 <sup>n</sup>

<sup>a</sup> Basado en el algoritmo de Evaluación a Largo Plazo (Análisis ELP) – Los pacientes que interrumpieron el estudio en algún momento antes de la semana 384 debido a un criterio de finalización definido en el protocolo, así como aquellos que completaron la semana 384, están incluidos en el denominador.

<sup>b</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 48 semanas en abierto.

<sup>c</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 48 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

<sup>d</sup> La población utilizada para el análisis de la normalización de los niveles de ALT incluía sólo pacientes con un nivel de ALT por encima del LSN en el inicio.

<sup>e</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 96 semanas en abierto.

<sup>f</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 96 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

- <sup>g</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 144 semanas en abierto.  
<sup>h</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 144 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.  
<sup>i</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 192 semanas en abierto.  
<sup>j</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 192 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.  
<sup>k</sup> Un paciente de este grupo se volvió HBsAg negativo por primera vez en la consulta de la semana 240 y continuaba en el estudio en el momento del corte de los datos. No obstante, la pérdida de HBsAg del sujeto se confirmó finalmente en la siguiente consulta.  
<sup>l</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 240 semanas en abierto.  
<sup>m</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 240 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.  
<sup>n</sup> Las cifras que se presentan son porcentajes acumulados basados en un análisis Kaplan Meier excluyendo los datos recogidos después de la adición de emtricitabina a tenofovir disoproxilo en abierto (KM-tenofovir disoproxilo).  
<sup>o</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 336 semanas en abierto.  
<sup>p</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 336 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.  
n/a= no aplicable.

**Tabla 6: Parámetros de eficacia en pacientes compensados HBeAg positivo en las semanas 96, 144, 192, 240, 288 y 384 con tratamiento abierto**

Parámetro <sup>a</sup>	Estudio 174-0103 (HBeAg positivo)											
	Tenofovir disoproxilo 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg pasado a tenofovir disoproxilo 245 mg n = 90					
Semana	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>i</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>p</sup>
ADN del VHB (%) < 400 copias/ml (< 69 UI/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) ALT Normalizada <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serología (%)												
Pérdida de HBeAg/ seroconversión	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Pérdida de HBsAg/ seroconversión	5/ 4	8/ 6 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>g</sup>	11/ 8 <sup>l</sup>	12/ 8 <sup>l</sup>	15/ 12 <sup>l</sup>	6/ 5	8/ 7 <sup>g</sup>	8/ 7 <sup>g</sup>	10/ 10 <sup>l</sup>	11/ 10 <sup>l</sup>	13/ 11 <sup>l</sup>

- <sup>a</sup> Basado en el algoritmo de Evaluación a Largo Plazo (Análisis ELP) – Los pacientes que interrumpieron el estudio en algún momento antes de la semana 384 debido a un criterio de finalización definido en el protocolo, así como aquellos que completaron la semana 384, están incluidos en el denominador.  
<sup>b</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 48 semanas en abierto.  
<sup>c</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 48 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.  
<sup>d</sup> La población utilizada para el análisis de la normalización de los niveles de ALT incluía sólo pacientes con un nivel de ALT por encima del LSN en el inicio.  
<sup>e</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 96 semanas en abierto.  
<sup>f</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 96 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.  
<sup>g</sup> Las cifras que se presentan son porcentajes acumulados basados en un análisis Kaplan Meier incluyendo los datos recogidos después de la adición de emtricitabina a tenofovir disoproxilo en abierto (KM-ITT).  
<sup>h</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 144 semanas en abierto.  
<sup>i</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 144 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.  
<sup>j</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 192 semanas en abierto.  
<sup>k</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 192 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.  
<sup>l</sup> Las cifras que se presentan son porcentajes acumulados basados en un análisis Kaplan Meier excluyendo los datos recogidos después de la adición de emtricitabina a tenofovir disoproxilo en abierto (KM-tenofovir disoproxilo).  
<sup>m</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 240 semanas en abierto.  
<sup>n</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 240 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.  
<sup>o</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 336 semanas en abierto.  
<sup>p</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 336 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

Se disponía de datos pareados del nivel basal y de la semana 240 de biopsia hepática para 331/489 pacientes que continuaron en los estudios GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103 en la semana 240 (ver la Tabla 7 a continuación). El 95% (225/237) de los pacientes sin cirrosis en el inicio y el 99% (93/94) de los pacientes con cirrosis en el inicio no presentaron cambios o tuvieron una mejoría de la fibrosis (índice de fibrosis de Ishak). De los 94 pacientes con cirrosis en el inicio (índice de fibrosis de Ishak: 5 - 6), un 26% (24) no experimentaron cambios del índice de fibrosis de Ishak y un 72% (68) experimentaron una regresión de la fibrosis en la semana 240 con una reducción del índice de fibrosis de Ishak de al menos 2 puntos.

**Tabla 7: Respuesta histológica (%) en sujetos compensados HBeAg negativos y HBeAg positivos en la semana 240 en comparación con el inicio**

	<b>Estudio 174-0102 (HBeAg negativo)</b>		<b>Estudio 174-0103 (HBeAg positivo)</b>	
	Tenofovir disoproxilo 245 mg n = 250 <sup>c</sup>	Adefovir dipivoxil 10 mg pasado a tenofovir disoproxilo 245 mg n = 125 <sup>d</sup>	Tenofovir disoproxilo 245 mg n = 176 <sup>c</sup>	Adefovir dipivoxil 10 mg pasado a tenofovir disoproxilo 245 mg n = 90 <sup>d</sup>
Respuesta histológica <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> La población utilizada para el análisis de la histología incluía sólo pacientes con datos disponibles de biopsia hepática (Ausentes = Excluidos) en la semana 240. Se excluye la respuesta después de la adición de emtricitabina (un total de 17 sujetos en ambos estudios).

<sup>b</sup> Mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en el índice de fibrosis de Knodell.

<sup>c</sup> 48 semanas doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de hasta 192 semanas en abierto.

<sup>d</sup> 48 semanas doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de hasta 192 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

#### *Experiencia en pacientes coinfectados con VIH y previamente tratados con lamivudina*

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, de 48 semanas de duración en el que se administró tenofovir disoproxilo 245 mg a pacientes adultos coinfectados con VIH-1 y hepatitis B crónica que habían sido previamente tratados con lamivudina (estudio ACTG 5127), el nivel sérico medio de ADN del VHB en el inicio en pacientes aleatorizados al grupo de tenofovir fue de 9,45 log<sub>10</sub> copias/ml (n = 27). El tratamiento con tenofovir disoproxilo 245 mg se asoció con un cambio medio en el nivel sérico de ADN del VHB de -5,74 log<sub>10</sub> copias/ml (n = 18) con respecto al nivel basal, en pacientes en los que se disponía de datos en la semana 48. Además, el 61% de los pacientes presentó valores normales de ALT en la semana 48.

#### *Experiencia en pacientes con replicación viral persistente (estudio GS-US-174-0106)*

La eficacia y seguridad de tenofovir disoproxilo 245 mg o tenofovir disoproxilo 245 mg administrado junto con 200 mg de emtricitabina ha sido evaluada en un estudio aleatorizado, doble ciego (estudio GS-US-174-0106), en pacientes adultos HBeAg positivo y HBeAg negativo que presentaron viremia persistente (ADN del VHB ≥ 1.000 copias/ml) mientras recibieron adefovir dipivoxil 10 mg durante más de 24 semanas. En el inicio, el 57% de los pacientes aleatorizados a tenofovir disoproxilo frente al 60% de los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento con emtricitabina más tenofovir disoproxilo, habían sido previamente tratados con lamivudina. De forma general en la semana 24, un 66% (35/53) de los pacientes tratados con un régimen que contenía tenofovir disoproxilo presentaron niveles de ADN del VHB < 400 copias/ml (< 69 UI/ml), frente a un 69% (36/52) de pacientes tratados con emtricitabina más tenofovir disoproxilo (p = 0,672). Además, el 55% (29/53) de los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo tuvieron ADN del VHB indetectable (< 169 copias/ml [< 29 UI/ml]; límite de cuantificación del ensayo de VHB Roche Cobas TaqMan) frente al 60% (31/52) de los pacientes tratados con emtricitabina más tenofovir disoproxilo (p=0,504). Las comparaciones entre los tratamientos hasta la semana 24 son difíciles de interpretar dado que los investigadores tenían la opción de intensificar el tratamiento hacia la fase abierta con emtricitabina más tenofovir disoproxilo. Se están realizando estudios a largo plazo para evaluar el beneficio/riesgo de la biterapia con emtricitabina más tenofovir disoproxilo en pacientes mono infectados con VHB.

#### *Experiencia en pacientes con enfermedad hepática descompensada a 48 semanas (estudio GS-US-174-0108)*

El estudio GS-US-174-0108 es un estudio aleatorizado, doble ciego, con control activo que evalúa la eficacia y la seguridad de tenofovir disoproxilo (n = 45), emtricitabina más tenofovir disoproxilo (n = 45), y entecavir (n = 22), en pacientes con enfermedad hepática descompensada. En el brazo de tratamiento de tenofovir disoproxilo, los pacientes tenían una media del índice de CPT de 7,2, una media de ADN del VHB de 5,8 log<sub>10</sub> copias/ml y una media de ALT sérico de 61 U/l en el nivel basal. El cuarenta y dos por ciento (19/45) de los pacientes tenían al menos 6 meses de experiencia previa con lamivudina, el 20% (9/45) de los pacientes tenían experiencia previa con adefovir dipivoxil, y 9 de 45 pacientes (20%) tenían mutaciones de resistencia a lamivudina y/o a adefovir dipivoxil en el nivel

basal. Las variables co-primarias de seguridad fueron el abandono debido a un acontecimiento adverso y el incremento confirmado de creatinina sérica  $\geq 0,5$  mg/dl o fosfato sérico confirmado de  $< 2$  mg/dl.

En pacientes con índices CPT  $\leq 9$ , los grupos de tratamiento de tenofovir disoproxilato 74% (29/39), y de emtricitabina más tenofovir disoproxilato 94% (33/35), alcanzaron unos niveles de ADN del VHB de  $< 400$  copias/ml tras 48 semanas de tratamiento.

En general, los datos derivados de este estudio son demasiado limitados para extraer unas conclusiones definitivas sobre la comparación de emtricitabina más tenofovir disoproxilato frente a tenofovir disoproxilato (ver la Tabla 8 a continuación).

**Tabla 8: Parámetros de seguridad y eficacia en pacientes descompensados en la semana 48**

Parámetro	Estudio 174-0108		
	Tenofovir disoproxilato 245 mg (n = 45)	Emtricitabina 200 mg/ tenofovir disoproxilato 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg o 1 mg) n = 22
<b>Fallo de tolerabilidad (abandono permanente del fármaco del estudio debido a un acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
<b>Incremento confirmado de creatinina sérica <math>\geq 0,5</math> mg/dl desde el nivel basal, o fosfato sérico confirmado de <math>&lt; 2</math> mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
<b>ADN del VHB n (%)</b> $< 400$ copias/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
<b>ALT n (%)</b> ALT normal	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
<b><math>\geq 2</math> puntos de disminución de CPT desde el nivel basal</b> n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
<b>Cambio medio desde el nivel basal en el índice CPT</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Cambio medio desde el nivel basal en el índice MELD</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> valor-p comparando la combinación de los brazos que tenofovir *versus* el brazo de entecavir = 0,622,

<sup>b</sup> valor-p comparando la combinación de los brazos que tenofovir *versus* el brazo de entecavir = 1,000.

#### *Experiencia después de 48 semanas en el estudio GS-US-174-0108*

Considerando como fracaso los pacientes que no hayan completado o hayan cambiado el tratamiento (NC/S=F), el 50% (21/42) de los sujetos tratados con tenofovir disoproxilato, el 76% (28/37) de los sujetos tratados con emtricitabina más tenofovir disoproxilato y el 52% (11/21) de los sujetos tratados con entecavir alcanzaron un ADN del VHB  $< 400$  copias/ml en la semana 168.

#### *Experiencia en pacientes con VHB con resistencia a lamivudina a 240 semanas (estudio GS-US-174-0121)*

La eficacia y seguridad de 245 mg de tenofovir disoproxilato se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego (GS-US-174-0121) en pacientes HBeAg positivo y HBeAg negativo (n = 280) con enfermedad hepática compensada, viremia (ADN del VHB  $\geq 1.000$  UI/ml), y evidencia genotípica de resistencia a lamivudina (rtM204I/V +/- rtL180M). Sólo cinco pacientes presentaban mutaciones de resistencia asociadas a adefovir en el inicio. Se aleatorizó a 141 y 139 sujetos adultos a sendos brazos de tratamiento con tenofovir disoproxilato y con emtricitabina junto con tenofovir disoproxilato, respectivamente. Las características demográficas basales eran similares en ambos brazos de tratamiento. En el inicio, el 52,5% de los sujetos eran HBeAg negativo, el 47,5% eran

HBeAg positivo, el nivel medio de ADN del VHB era de 6,5 log<sub>10</sub> copias/ml y el ALT medio era de 79 U/l, respectivamente.

Tras 240 semanas de tratamiento, 117 de 141 sujetos (83%) aleatorizados a tenofovir disoproxilol presentaban un ADN del VHB < 400 copias/ml y 51 de 79 sujetos (65%) experimentaron una normalización de los niveles de ALT. Tras 240 semanas de tratamiento con emtricitabina más tenofovir disoproxilol, 115 de 139 sujetos (83%) presentaban un ADN del VHB < 400 copias/ml y 59 de 83 sujetos (71%) experimentaron una normalización de los niveles de ALT. Entre los sujetos HBeAg positivo aleatorizados a tenofovir disoproxilol, 16 de 65 sujetos (25%) presentaron pérdida de HBeAg y 8 de 65 sujetos (12%) experimentaron seroconversión anti-HBe hasta la semana 240. Entre los sujetos HBeAg positivo aleatorizados a emtricitabina junto con tenofovir disoproxilol, 13 de 68 sujetos (19%) presentaron pérdida de HBeAg y 7 de 68 sujetos (10%) experimentaron seroconversión anti-HBe hasta la semana 240. Dos sujetos aleatorizados a tenofovir disoproxilol presentaron pérdida de HBsAg en la semana 240, pero no seroconversión a anti-HBs. Cinco sujetos aleatorizados a emtricitabina junto con tenofovir disoproxilol presentaron pérdida de HBsAg, y 2 de estos 5 sujetos presentaron seroconversión a anti-HBs.

#### *Resistencia clínica*

Cuatrocientos veintiséis pacientes HBeAg negativo (GS-US-174-0102, n = 250) y HBeAg positivo (GS-US-174-0103, n = 176) que se aleatorizaron inicialmente a tratamiento doble ciego con tenofovir disoproxilol y luego pasaron a tratamiento con tenofovir disoproxilol en abierto fueron evaluados para observar si aparecían cambios genotípicos en la polimerasa del VHB desde el inicio. Las evaluaciones genotípicas realizadas en todos los pacientes con ADN del VHB > 400 copias/ml en la semana 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) y 384 (n = 2) de tratamiento con tenofovir disoproxilol en monoterapia mostraron que no se habían desarrollado mutaciones asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilol.

Doscientos quince pacientes HBeAg negativo (GS-US-174-0102, n = 125) y HBeAg positivo (GS-US-174-0103, n = 90) que se aleatorizaron inicialmente a tratamiento doble ciego con adefovir dipivoxil y luego pasaron a tratamiento con tenofovir disoproxilol en abierto fueron evaluados para observar si aparecían cambios genotípicos en la polimerasa del VHB desde el inicio. Las evaluaciones genotípicas realizadas en todos los pacientes con ADN del VHB > 400 copias/ml en la semana 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) y 384 (n = 2) de tratamiento con tenofovir disoproxilol en monoterapia mostraron que no se habían desarrollado mutaciones asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilol.

En el estudio GS-US-174-0108, 45 pacientes (incluyendo 9 pacientes con mutaciones de resistencia en el nivel basal a lamivudina y/o adefovir dipivoxil) recibieron tenofovir disoproxilol hasta 168 semanas. Los datos genotípicos de la pareja de aislados de VHB a nivel basal y en tratamiento fueron atribuibles a 6/8 pacientes con ADN del VHB > 400 copias/ml en la semana 48. En estos aislados no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilol. Se realizó un análisis genotípico para 5 sujetos del grupo tratado con tenofovir disoproxilol después de la semana 48. No se detectaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilol en ningún sujeto.

En el estudio GS-US-174-0121, 141 pacientes con sustituciones de resistencia a lamivudina en el nivel basal recibieron tenofovir disoproxilol durante un máximo de 240 semanas. Acumulativamente, hubo 4 pacientes que presentaron un episodio de viremia (ADN del VHB > 400 copias/ml) en su último punto temporal de tratamiento con tenofovir disoproxilol. Entre ellos, los datos de secuencia de la pareja de aislados de VHB a nivel basal y en tratamiento fueron atribuibles a 2 de 4 pacientes. En estos aislados no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilol.

En un estudio pediátrico (GS-US-174-0115), 52 pacientes (incluyendo 6 pacientes con mutaciones de resistencia en el nivel basal a lamivudina) recibieron inicialmente tenofovir disoproxilol enmascarado hasta 72 semanas y, más tarde, 51/52 pacientes cambiaron a tenofovir disoproxilol en abierto (grupo tenofovir disoproxilol- tenofovir disoproxilol). Se realizaron evaluaciones genotípicas en todos los

pacientes con ADN del VHB > 400 copias/ml en las semanas 48 (n = 6), 72 (n = 5), 96 (n = 4), 144 (n = 2) y 192 (n = 3). Cincuenta y cuatro pacientes (incluyendo 2 pacientes con mutaciones de resistencia en el nivel basal a lamivudina) recibieron inicialmente tratamiento ciego con placebo durante 72 semanas y 52/54 pacientes siguieron con tenofovir disoproxilato (grupo PLB- tenofovir disoproxilato). Se realizaron evaluaciones genotípicas en todos los pacientes de este grupo con ADN del VHB > 400 copias/ml en las semanas 96 (n = 17), 144 (n = 7) y 192 (n = 8). En estos aislados no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilato.

En un estudio pediátrico (GS-US-174-0144), los datos genotípicos de aislados de emparejados en el nivel basal y en tratamiento frente al VHB y de pacientes que recibieron tenofovir disoproxilato fueron atribuibles a 9 de 10 pacientes que tenían ADN plasmático del VHB > 400 copias/ml. En estos aislados no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilato en la semana 48.

#### Población pediátrica

*VIH-1:* En el estudio GS-US-104-0321, 87 pacientes de 12 a < 18 años infectados por el VIH-1 y pretratados, recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilato (n = 45) o placebo (n = 42) en asociación con una pauta base optimizada (PBO) durante 48 semanas. Debido a las limitaciones del estudio, no se demostró beneficio alguno de tenofovir disoproxilato sobre el placebo basándose en los niveles de ARN plasmático del VIH-1 en la semana 24. No obstante, se espera un beneficio para la población adolescente basándose en la extrapolación de los datos de adultos y en los datos farmacocinéticos comparativos (ver sección 5.2).

En los pacientes que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilato o placebo, los valores basales de la puntuación Z media de la DMO de la zona lumbar de la columna fueron de -1,004 y -0,809 respectivamente, y los valores basales de la puntuación Z media de la DMO corporal total de -0,866 y -0,584. Los cambios medios en la semana 48 (fin de la fase de doble ciego) fueron de -0,215 y -0,165 en la puntuación Z de la DMO de la zona lumbar de la columna, y de -0,254 y -0,179 en la puntuación Z de la DMO corporal total en los grupos con tenofovir disoproxilato y placebo, respectivamente. La tasa media de aumento de la DMO fue menor en el grupo tratado con tenofovir disoproxilato, en comparación con el grupo que recibió placebo. En la semana 48, seis adolescentes del grupo que recibió tenofovir disoproxilato y un adolescente del grupo con placebo presentaron una pérdida significativa de la DMO de la zona lumbar de la columna (definida como > 4% de pérdida). Entre los 28 pacientes que recibieron un tratamiento durante 96 semanas con tenofovir disoproxilato, las puntuaciones Z de la DMO disminuyeron a -0,341 en la zona lumbar de la columna y -0,458 en la corporal total.

En el estudio GS-US-104-0352, se aleatorizó a 97 pacientes pretratados de 2 a < 12 años con supresión virológica estable bajo regímenes de tratamiento con estavudina o zidovudina para sustituir la estavudina o zidovudina por tenofovir disoproxilato (n = 48) o continuar con su régimen original (n = 49) durante 48 semanas. En la semana 48, el 83% de los pacientes del grupo de tratamiento con tenofovir disoproxilato y el 92% de los pacientes del grupo de tratamiento con estavudina o zidovudina tenían concentraciones de ARN del VIH-1 < 400 copias/ml. La diferencia en las proporciones de pacientes que mantuvieron < 400 copias/ml en la semana 48 vino determinada principalmente por el mayor número de abandonos en el grupo de tratamiento con tenofovir disoproxilato. Cuando se excluyeron los datos ausentes, el 91% de los pacientes del grupo de tratamiento con tenofovir disoproxilato y el 94% de los pacientes del grupo de tratamiento con estavudina o zidovudina tenían concentraciones de ARN del VIH-1 < 400 copias/ml en la semana 48.

Se han notificado reducciones de la DMO en pacientes pediátricos. En los pacientes que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilato, o estavudina o zidovudina, los valores basales de la puntuación Z media de la DMO de la zona lumbar de la columna fueron de -1,034 y -0,498 respectivamente, y los valores basales de la puntuación Z media de la DMO corporal total de -0,471 y -0,386. Los cambios medios en la semana 48 (fin de la fase aleatorizada) fueron de 0,032 y 0,087 en la puntuación Z de la DMO de la zona lumbar de la columna, y de -0,184 y -0,027 en la puntuación Z de la DMO corporal total en los grupos con tenofovir disoproxilato y con estavudina o zidovudina, respectivamente. La tasa media de aumento del hueso de la zona lumbar de la columna en la

semana 48 fue similar entre el grupo tratado con tenofovir disoproxilato y el tratado con estavudina o zidovudina. El aumento del hueso corporal total fue menor en el grupo tratado con tenofovir disoproxilato en comparación con el tratado con estavudina o zidovudina. Un sujeto tratado con tenofovir disoproxilato y ninguno de los sujetos tratados con estavudina o zidovudina experimentaron una pérdida significativa (> 4%) en la semana 48. Las puntuaciones Z de la DMO disminuyeron en -0,012 para la zona lumbar de la columna y en -0,338 para todo el cuerpo en los 64 sujetos que fueron tratados con tenofovir disoproxilato durante 96 semanas. Las puntuaciones Z de la DMO no se ajustaron por peso y estatura.

En el estudio GS-US-104-0352, 8 de 89 pacientes pediátricos (9,0 %) expuestos a tenofovir disoproxilato abandonaron el fármaco del estudio debido a acontecimientos adversos renales. Cinco sujetos (5,6 %) tuvieron datos de laboratorio compatibles clínicamente con tubulopatía renal proximal, de los cuales 4 interrumpieron el tratamiento con tenofovir disoproxilato (mediana de la exposición a tenofovir disoproxilato, 331 semanas).

*Hepatitis B crónica:* En el estudio GS-US-174-0115, 106 pacientes HBeAg negativo y HBeAg positivo de 12 a < 18 años de edad con infección crónica por VHB [ADN del VHB  $\geq 10^5$  copias/ml, ALT plasmática elevada ( $\geq 2$  veces el LSN) o un historial de niveles plasmáticos de ALT elevados en los 24 meses anteriores] recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilato 245 mg (n = 52) o placebo (n = 54) durante 72 semanas. Era necesario que los pacientes no hubieran recibido nunca tenofovir disoproxilato, pero podían haber recibido pautas de interferón (> 6 meses antes de la fase de selección) o cualquier otro tratamiento oral con nucleósidos/nucleótidos contra el VHB que no contuviese tenofovir disoproxilato (> 16 semanas antes de la fase de selección). En conjunto, en la semana 72, el 88% (46/52) de los pacientes del grupo de tratamiento con tenofovir disoproxilato y el 0% (0/54) de los pacientes del grupo con placebo presentaban un ADN del VHB < 400 copias/ml. El setenta y cuatro por ciento (26/35) de los pacientes del grupo con tenofovir disoproxilato presentaban una ALT normalizada en la semana 72, frente al 31% (13/42) de los del grupo con placebo. La respuesta al tratamiento con tenofovir disoproxilato fue comparable en los pacientes que no habían sido tratados antes con nucleós(t)idos (n = 20) y en los pacientes anteriormente tratados con nucleós(t)idos (n = 32), incluyendo los pacientes con resistencia a la lamivudina (n = 6). El noventa y cinco por ciento de los pacientes que no habían sido tratados antes con nucleós(t)idos, el 84% de los pacientes anteriormente tratados con nucleós(t)idos y el 83% de los pacientes con resistencia a la lamivudina lograron un ADN del VHB < 400 copias/ml en la semana 72. Treinta y uno de los 32 pacientes anteriormente tratados con nucleós(t)idos habían recibido tratamiento previo con lamivudina. En la semana 72, el 96% (27/28) de los pacientes con actividad inmune (ADN del VHB  $\geq 10^5$  copias/ml, ALT plasmática > 1,5 veces el LSN) del grupo de tratamiento con tenofovir disoproxilato y el 0% (0/32) de los pacientes del grupo con placebo tenían un ADN del VHB < 400 copias/ml. El setenta y cinco por ciento (21/28) de los pacientes con actividad inmune del grupo con tenofovir disoproxilato presentaban una ALT normal en la semana 72, frente al 34% (11/32) de los del grupo con placebo.

Tras 72 semanas de tratamiento aleatorizado ciego, los sujetos pudieron cambiar al tratamiento con tenofovir disoproxilato en abierto hasta la semana 192. Tras la semana 72, la supresión virológica se mantuvo para aquellos que recibieron tenofovir disoproxilato a doble ciego seguido de tenofovir disoproxilato en abierto (grupo tenofovir disoproxilato-tenofovir disoproxilato): el 86,5% (45/52) de los sujetos en el grupo tenofovir disoproxilato-tenofovir disoproxilato tenía un ADN del VHB < 400 copias/ml en la semana 192. Entre estos sujetos que recibieron placebo durante el periodo de doble ciego, la proporción de sujetos con un ADN del VHB < 400 copias/ml aumentó considerablemente después de iniciar el tratamiento con tenofovir disoproxilato en abierto (grupo PLB-tenofovir disoproxilato): el 74,1% (40/54) de los sujetos en el grupo PLB-tenofovir disoproxilato tenía un ADN del VHB < 400 copias/ml en la semana 192. La proporción de sujetos con normalización de los niveles de ALT en la semana 192 en el grupo tenofovir disoproxilato-tenofovir disoproxilato fue de 75,8% (25/33) entre los que eran HBeAg positivo en el inicio y de 100,0% (2 de 2 sujetos) entre los que eran HBeAg negativo en el inicio. Porcentajes similares de sujetos en los grupos tenofovir disoproxilato-tenofovir disoproxilato y PLB-tenofovir disoproxilato (37,5% y 41,7%, respectivamente) experimentaron seroconversión anti-HBe hasta la semana 192.

Los datos sobre la densidad mineral ósea (DMO) obtenidos del Estudio GS-US-174-0115 se resumen en la Tabla 9:

**Tabla 9: Evaluación de la densidad mineral ósea en el inicio, en la semana 72 y en la 192**

	Inicio		Semana 72		Semana 192	
	Tenofovir disoproxilo-tenofovir disoproxilo	PLB-tenofovir disoproxilo	Tenofovir disoproxilo-tenofovir disoproxilo	PLB-tenofovir disoproxilo	Tenofovir disoproxilo-tenofovir disoproxilo	PLB-tenofovir disoproxilo
Puntuación Z media (DE) de la DMO en la zona lumbar de la columna <sup>a</sup>	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Cambio medio (DE) de la puntuación Z de la DMO en la zona lumbar de la columna desde el inicio <sup>a</sup>	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Puntuación Z media (DE) de la DMO en todo el cuerpo <sup>a</sup>	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Cambio medio (DE) de la puntuación Z de la DMO en todo el cuerpo desde el inicio <sup>a</sup>	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Al menos 6% de reducción de la DMO de la zona lumbar de la columna <sup>b</sup>	NA	NA	1,9% (1 sujeto)	0%	3,8% (2 sujetos)	3,7% (2 sujetos)
Al menos 6% de reducción de la DMO en todo el cuerpo <sup>b</sup>	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 sujeto)
Media del % de aumento de la DMO en la zona lumbar de la columna	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Media del % de aumento de la DMO en todo el cuerpo	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = No aplicable

<sup>a</sup> Las puntuaciones Z de la DMO no se ajustan por peso y estatura

<sup>b</sup> Criterio principal de seguridad durante la semana 72

En el estudio GS-US-174-0144, 89 pacientes HBeAg negativo y HBeAg positivo de 2 a < 12 años de edad con hepatitis B crónica recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo a una dosis de 6,5 mg/kg hasta una dosis máxima de 245 mg (n = 60) o placebo (n = 29) administrado una vez al día durante 48 semanas. Los sujetos no debían haber recibido nunca tenofovir disoproxilo, tuvieran ADN del VHB > 10<sup>5</sup> copias/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> UI/ml) y ALT > 1,5 veces el LSN (límite superior de la normalidad) en la fase de selección. En la semana 48, el 77 % (46 de 60) de los pacientes del grupo de tratamiento con tenofovir disoproxilo y el 7 % (2 de 29) de los pacientes del grupo con placebo presentaban un ADN



del VHB < 400 copias/ml (69 UI/ml). El 66 % (38 de 58) de los pacientes del grupo con tenofovir disoproxilo presentaban una ALT normalizada en la semana 48, frente al 15 % (4 de 27) de los del grupo con placebo. El 25 % (14 de 56) de los pacientes del grupo con tenofovir disoproxilo y el 24 % (7 de 29) de los pacientes del grupo con placebo lograron la seroconversión de HBeAg en la semana 48.

La respuesta al tratamiento con tenofovir disoproxilo fue comparable en los sujetos que no habían recibido nunca tratamiento y en los sujetos que habían sido previamente tratados, alcanzando niveles de ADN del VHB < 400 copias/ml (69 UI/ml) el 76 % (38/50) de sujetos que no habían recibido nunca tratamiento y el 80 % (8/10) de los sujetos que habían sido previamente tratados en la semana 48. La respuesta al tratamiento con tenofovir disoproxilo también fue similar en los sujetos que eran HBeAg negativo en comparación con aquellos que eran HBeAg positivo en el inicio, alcanzando niveles de ADN del VHB < 400 copias/ml (69 UI/ml) el 77 % (43/56) de los sujetos HBeAg positivos y el 75,0 % (3/4) de los sujetos HBeAg negativos en la semana 48. La distribución de los genotipos del VHB en el inicio fue similar entre los grupos TDF y placebo. La mayoría de los sujetos presentaban genotipos C (43,8 %) o D (41,6 %) con una frecuencia menor y similar de genotipos A y B (6,7 % cada uno). Sólo 1 sujeto aleatorizado al grupo TDF presentaba genotipo E en el inicio. En general, las respuestas al tratamiento para tenofovir disoproxilo fueron similares para los genotipos A, B, C y E [el 75-100 % de los sujetos alcanzaron niveles de ADN del VHB < 400 copias/ml (69 UI/ml) en la semana 48] con una tasa de respuesta inferior en los sujetos con infección de genotipo D (55 %).

Los datos sobre la densidad mineral ósea (DMO) obtenidos del Estudio GS-US-174-0144 se resumen en la Tabla 10:

**Tabla 10: Evaluación de la densidad mineral ósea en el inicio y la semana 48**

	Inicio		Semana 48	
	TDF	PLB	TDF	PLB
Puntuación Z media (DE) de la DMO en la zona lumbar de la columna <sup>a</sup>	0,02 (0,977)	-0,29 (1,229)	-0,11 (0,983)	-0,11 (1,234)
Media del cambio (DE) de la puntuación Z de la DMO en la zona lumbar de la columna desde el inicio <sup>a</sup>	NA	NA	-0,12 (0,411)	0,14 (0,330)
Puntuación Z media (DE) de la DMO en todo el cuerpo <sup>a</sup>	0,11 (0,743)	-0,05 (1,497)	-0,34 (0,939)	0,20 (1,299)
Media del cambio (DE) de la puntuación Z de la DMO en todo el cuerpo desde el inicio <sup>a</sup>	NA	NA	-0,18 (0,334)	0,22 (0,446)
Al menos 4 % de reducción de la DMO de la zona lumbar de la columna <sup>b</sup>	NA	NA	18,3 % (11 sujetos)	6,9 % (2 sujetos)
Al menos 4 % de reducción de la DMO en todo el cuerpo	NA	NA	6,7 % (4 sujetos)	0 %
Media del % de aumento de la DMO en la zona lumbar de la columna <sup>b</sup>	NA	NA	3,8 %	7,6 %
Media del % de aumento de la DMO en todo el cuerpo	NA	NA	4,5 %	8,9 %

NA = No aplicable

<sup>a</sup> Las puntuaciones Z de la DMO sólo están disponibles para un conjunto limitado de sujetos con datos de referencia emparejados

<sup>b</sup> Criterio secundario durante la semana 48

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Viread en uno o más grupos de la población pediátrica en la infección por el VIH y en la hepatitis B crónica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tenofovir disoproxilo es un profármaco éster soluble en agua, el cual se convierte rápidamente *in vivo* en tenofovir y formaldehído.

Tenofovir se convierte intracelularmente en tenofovir monofosfato y en el componente activo tenofovir difosfato.

### Absorción

Tras la administración oral de tenofovir disoproxilo en pacientes infectados por VIH, tenofovir disoproxilo se absorbe rápidamente y se convierte en tenofovir. La administración de dosis múltiples de tenofovir disoproxilo con una comida en pacientes infectados por VIH dio como resultado, de media (%CV) unos valores de tenofovir de  $C_{\text{máx}}$ , AUC, y  $C_{\text{min}}$  de 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml y 64,4 (39,4%) ng/ml, respectivamente. Las concentraciones máximas de tenofovir en suero, se observan durante la hora siguiente a la administración en ayunas, y dentro de las dos horas cuando se administra con comida. La biodisponibilidad oral de tenofovir a partir de tenofovir disoproxilo en pacientes en ayunas fue aproximadamente de 25%. La administración de tenofovir disoproxilo con una comida muy grasa mejoró la biodisponibilidad oral con un incremento del AUC de tenofovir de aproximadamente un 40% y de la  $C_{\text{máx}}$  de aproximadamente un 14%. Tras la primera dosis de tenofovir disoproxilo en pacientes que habían tomado alimentos la media de la  $C_{\text{máx}}$  en suero estuvo en un rango de 213 a 375 ng/ml. Sin embargo, la administración de tenofovir disoproxilo con una comida ligera no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de tenofovir.

### Distribución

Tras la administración intravenosa se estimó que el volumen de distribución de tenofovir en estado de equilibrio es de aproximadamente 800 ml/kg. Después de la administración oral de tenofovir disoproxilo, tenofovir se distribuye a la mayoría de los tejidos, alcanzándose las concentraciones más altas en riñón, hígado y contenido intestinal (estudios preclínicos). A concentraciones de tenofovir entre 0,01 y 25 µg/ml la unión *in vitro* de tenofovir a proteínas tanto plasmáticas como séricas fue inferior a 0,7 y 7,2%, respectivamente.

### Biotransformación

Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxilo ni tenofovir son sustratos para las enzimas CYP450. Además, a concentraciones sustancialmente más altas (aproximadamente 300 veces) que las observadas *in vivo*, tenofovir no inhibió *in vitro* el metabolismo de medicamentos mediado por cualquiera de las principales isoformas CYP450 humanas implicadas en la biotransformación de medicamentos (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, o CYP1A1/2). Tenofovir disoproxilo a una concentración de 100 µmol/l no tuvo efecto en ninguna de las isoformas CYP450, excepto la CYP1A1/2, donde se observó una pequeña reducción (6%), pero estadísticamente significativa del metabolismo del sustrato de CYP1A1/2. Basado en estos datos, es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas en las que participen tenofovir disoproxilo y medicamentos metabolizados por CYP450.

### Eliminación

Tenofovir se excreta principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, excretándose aproximadamente un 70-80% de la dosis en forma inalterada por la orina tras administración intravenosa. El aclaramiento total se estima en aproximadamente 230 ml/h/kg (aproximadamente 300 ml/min). El aclaramiento renal se estima en aproximadamente 160 ml/h/kg (aproximadamente 210 ml/min), lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa representa una parte importante de la eliminación de tenofovir. Tras la administración oral, la vida media final de tenofovir es aproximadamente de 12 a 18 horas.

Existen estudios que han establecido que la vía de secreción tubular activa hace pasar tenofovir a las células del túbulo proximal mediante los transportadores humanos de aniones orgánicos (hOAT) 1 y 3 y lo excretan a la orina mediante la proteína resistente a polifármacos 4 (MRP 4).

### Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de tenofovir fue independiente de la dosis de tenofovir disoproxilo en un rango de dosis de 75 a 600 mg y no se vio afectada por dosis repetidas a ningún nivel de dosis.

### Edad

No se han hecho estudios de farmacocinética en los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad).

### Género (sexo)

Los escasos datos disponibles sobre la farmacocinética de tenofovir en mujeres no indican un efecto importante asociado al sexo.

### Etnia

No se ha estudiado la farmacocinética específica en diferentes grupos étnicos.

### Población pediátrica

*VIH-1*: Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas en estado estacionario de tenofovir en 8 pacientes adolescentes (de 12 a < 18 años), infectados por el VIH-1, con un peso corporal  $\geq 35$  kg y en 23 niños de 2 a < 12 años (ver la Tabla 11 a continuación) infectados por el VIH-1. La exposición a tenofovir lograda en estos pacientes pediátricos que recibieron dosis diarias por vía oral de tenofovir disoproxilo de 245 mg o de 6,5 mg/kg de peso corporal de tenofovir disoproxilo hasta una dosis máxima de 245 mg fue similar a las exposiciones conseguidas en los adultos que recibieron dosis una vez al día de 245 mg de tenofovir disoproxilo.

**Tabla 11: Media ( $\pm$  d.t.) de los parámetros farmacocinéticos de tenofovir por grupo de edad para pacientes pediátricos**

Dosis y formulación	245 mg comprimido recubierto con película 12 a < 18 años (n = 8)	6,5 mg/kg gránulos 2 a < 12 años (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

*Hepatitis B crónica*: La exposición a tenofovir en el estado estacionario en pacientes adolescentes infectados por el VHB (de 12 a < 18 años) que recibieron una dosis diaria por vía oral de tenofovir disoproxilo de 245 mg fue similar a las exposiciones conseguidas en los adultos que recibieron dosis una vez al día de 245 mg de tenofovir disoproxilo.

La exposición a tenofovir lograda en los pacientes pediátricos infectados por el VHB de 2 a < 12 años que recibieron una dosis diaria por vía oral de 6,5 mg/kg de peso corporal de tenofovir disoproxilo (comprimido o gránulos) hasta una dosis máxima de 245 mg fue similar a las exposiciones conseguidas en los pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 de 2 a < 12 años que recibieron dosis una vez al día de 6,5 mg/kg de tenofovir disoproxilo hasta una dosis máxima de 245 mg de tenofovir disoproxilo.

No se han realizado estudios farmacocinéticos en niños menores de 2 años.

### Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir se determinaron después de la administración de una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxilo a 40 pacientes adultos no infectados con VIH ni con VHB, con varios grados de insuficiencia renal definida de acuerdo al aclaramiento de creatinina basal en adultos ( $CrCl$ ) (función renal normal cuando el  $CrCl > 80$  ml/min; leve con  $CrCl = 50-79$  ml/min; moderada con  $CrCl = 30-49$  ml/min y grave con  $CrCl = 10-29$  ml/min). Comparándolos con pacientes con función renal normal, la exposición media (%CV) de tenofovir se incrementó desde 2.185 (12%) ng·h/ml en sujetos con  $CrCl > 80$  ml/min hasta 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng·h/ml y 15.985 (45%) ng·h/ml en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave respectivamente.

Se utilizó el modelado farmacocinético de datos farmacocinéticos obtenidos tras la administración de dosis única en sujetos adultos no infectados por VIH ni por VHB con diferentes grados de insuficiencia renal para determinar las recomendaciones de dosis e intervalo de dosis para sujetos adultos con diferentes grados de insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Se recomiendan dosis de 132 mg, 65 mg y 33 mg de tenofovir disoproxilo gránulos una vez al día en pacientes adultos con aclaramiento de creatinina (CrCl) calculado de 30 a 49 ml/min, 20 a 29 ml/min o 10 a 19 ml/min, respectivamente. Aunque no se espera que estas dosis reproduzcan exactamente el perfil farmacocinético de tenofovir en pacientes con función renal normal que reciben tenofovir disoproxilo 245 mg comprimidos recubiertos con película, se considera que representan la mejor relación de beneficio y riesgo para pacientes con insuficiencia renal.

En sujetos con enfermedad renal en estado terminal (CrCl < 10 ml/min) que necesiten hemodiálisis, se predice que una dosis de 16,5 mg de tenofovir disoproxilo tras completar la hemodiálisis limitará la acumulación sistémica de tenofovir a exposiciones de aproximadamente el doble de las observadas en pacientes con función renal normal que reciben tenofovir disoproxilo 245 mg comprimidos recubiertos con película. Esta recomendación de dosis compensa la necesidad de limitar la acumulación del fármaco mientras se intentan mantener concentraciones de tenofovir suficientes a lo largo del intervalo de dosis similares a las concentraciones valle observadas en pacientes con función renal normal que reciben tenofovir disoproxilo 245 mg comprimidos recubiertos con película.

No se ha estudiado la farmacocinética de tenofovir en pacientes no sometidos a hemodiálisis con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes con enfermedad renal en estado terminal bajo diálisis peritoneal u otras formas de diálisis.

No se ha estudiado la farmacocinética de tenofovir en pacientes pediátricos con insuficiencia renal. No se dispone de datos para hacer recomendaciones de dosis (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### Insuficiencia hepática

Se administró una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxilo a pacientes adultos no infectados por VIH ni por VHB, con distintos grados de insuficiencia hepática, definida según la clasificación de Child-Pugh-Turcotte (CPT). Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir no se alteraron sustancialmente en sujetos con insuficiencia hepática, lo cual sugiere que no se necesita un ajuste de dosis en estos sujetos. La media (%CV) de los valores de tenofovir de  $C_{\text{máx}}$  y  $AUC_{0-\infty}$  fue 223 (34,8%) ng/ml y 2.050 (50,8%) ng·h/ml, respectivamente, en sujetos normales, comparada con 289 (46,0%) ng/ml y 2.310 (43,5%) ng·h/ml en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 305 (24,8%) ng/ml y 2.740 (44,0%) ng·h/ml en sujetos con insuficiencia hepática grave.

#### Farmacocinética intracelular

En células mononucleares de sangre periférica humana no proliferantes (PBMC) la semivida de tenofovir difosfato fue de aproximadamente 50 horas, mientras que la semivida en PBMC estimuladas con fitohemaglutinina fue de aproximadamente 10 horas.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios preclínicos de farmacología de seguridad no muestran riesgos especiales para los seres humanos. Los hallazgos en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, perros y monos con niveles de exposición mayores o iguales a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico incluyen toxicidad renal y ósea y un descenso en la concentración de fosfato sérico. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la densidad mineral ósea (DMO) (ratas y perros). La toxicidad ósea en ratas y perros adultos jóvenes se produjo a exposiciones  $\geq 5$  veces la exposición en los pacientes pediátricos o adultos; se produjo toxicidad ósea en monos infectados jóvenes, a exposiciones muy altas después de la administración por vía subcutánea ( $\geq 40$  veces la exposición en los pacientes). Los resultados de los estudios en las ratas y monos indicaron que se produjo una disminución en la absorción intestinal de fosfatos atribuible al fármaco, con una posible reducción secundaria de la DMO ósea.

Se han realizado estudios de genotoxicidad que revelaron resultados positivos en el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón, resultados equívocos en una de las cepas usadas en el test de Ames y resultados ligeramente positivos en un test de SDA en hepatocitos primarios de rata. Sin embargo, el resultado fue negativo en un ensayo *in vivo* del micronúcleo de la médula ósea de ratón.

Los estudios de carcinogenicidad oral en ratas y ratones sólo revelaron una baja incidencia de tumores duodenales a una dosis extremadamente alta en ratones. Estos tumores no parecen ser de relevancia para humanos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, tenofovir disoproxilo redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en estudios peri- postnatales de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

#### Evaluación del riesgo medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)

El principio activo tenofovir disoproxilo y sus principales productos de transformación persisten en el medio ambiente.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Etilcelulosa (E462)  
Hidroxipropilcelulosa (E463)  
Manitol (E421)  
Dióxido de silicio (E551)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), con un cierre de seguridad de polipropileno, a prueba de niños, que contiene 60 g de gránulos y un cacito de dosificación.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/200/003

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 05/febrero/2002  
Fecha de la última renovación: 14/diciembre/2011

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

01/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>