FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tenofovir Disoproxilo Teva 245 mg comprimidos recubiertos con pelicula EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 245 mg de tenofovir disoproxilo (como fosfato).

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 100 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto con película de color azul claro a azul, ovalados, de 16,6 mm de largo y 8,9 mm de ancho, marcado en una de las caras con "T", y la otra cara plana.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Infección por VIH-1
Tenofovir Disoproxilo Teva está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1.

En adultos, la demostración del beneficio de tenofovir disoproxilo 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 tenofovir disoproxilo 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).

Tenofovir Disoproxilo Teva también está indicado para el tratamiento de adolescentes infectados por el VIH-1, con resistencia a los INTI o toxicidades que impidan el uso de fármacos de primera línea, de 12 a < 18 años.

La elección de Tenofovir Disoproxilo Teva 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
Tenofovir Disoproxilo Teva está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos 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 secciones 4.8 y 5.1).
- enfermedad hepática descompensada (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Tenofovir Disoproxilo Teva está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adolescentes de 12 a < 18 años de edad con:

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

enfermedad hepática compensada y evidencia de enfermedad inmune activa, es decir, replicación viral activa, niveles séricos de ALT persistentemente elevados y evidencia histológica de inflamación de moderada a grave y/o fibrosis. Con respecto a la decisión de iniciar el tratamiento en pacientes pediátricos, ver 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 y peso ≥ 35 kg:
La dosis recomendada de Tenofovir Disoproxilo Teva para el tratamiento del VIH o para el tratamiento de la hepatitis B crónica es de 245 mg (un comprimido), administrado una vez al día por vía oral, acompañado de alimentos.

La decisión de tratar a pacientes pediátricos (adolescentes) 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, incluyéndola 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 adolescentes 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 es adecuado para el paciente continuar con la terapia seleccionada.

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Para el tratamiento de la infección por el VIH-1 y de la hepatitis B crónica en adultos para quienes no sea adecuada una forma farmacéutica sólida, se deberá comprobar la disponibilidad de otras posibles formulaciones.

Población pediátrica

Se pueden utilizar dosis reducidas de tenofovir disoproxilo para el tratamiento de pacientes pediátricos o de niños con hepatitis B crónica de 2 a < 12 años infectados por el VIH-1. Ya que Tenofovir Disoproxilo Teva sólo está disponible en comprimidos recubiertos con película de 245 mg, no es adecuado para su empleo en pacientes pediátricos de 2 a < 12 años. Se deberá verificar la disponibilidad de otras formulaciones.

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

Dosis omitida
Si un paciente omite una dosis de Tenofovir Disoproxilo Teva en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Tenofovir Disoproxilo Teva lo antes posible con alimentos, y continuar su pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Tenofovir Disoproxilo Teva 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 Tenofovir Disoproxilo Teva, debe tomar otro comprimido. Si vomita más de 1 hora después de tomar Tenofovir Disoproxilo Teva, 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 una dosis diaria reducida en pacientes adultos con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, incluso pacientes en hemodiálisis. Tenofovir Disoproxilo Teva está disponible solo como comprimidos recubiertos con película de 245 mg. Se deberá comprobar la disponibilidad de otras posibles formulaciones.

Insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min)
Datos limitados de ensayos clínicos apoyan la administración una vez al día de 245 mg de tenofovir disoproxilo en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min)
Si no es posible la administración de la dosis más baja, pueden ampliarse los intervalos de dosis utilizando los comprimidos recubiertos con película de 245 mg. Se puede utilizar la administración de 245 mg de tenofovir disoproxilo cada 48 horas, 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

insuficiencia renal, incluyendo enfermedad renal en fase terminal que requiere hemodiálisis, aunque esta recomendación no ha sido confirmada en ensayos clínicos. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser cuidadosamente monitorizadas en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis
No se recomienda su uso en este grupo de pacientes ya que no pueden aplicarse ajustes de dosis adecuados por la falta de dosis alternativas de comprimidos. Sin tratamiento alternativo disponible, pueden ampliarse los intervalos de dosis utilizando los comprimidos recubiertos con película de 245 mg, del siguiente modo:

Insuficiencia renal grave: Pueden administrarse 245 mg de tenofovir disoproxilo cada 72-96 horas (dos veces por semana).

Pacientes en hemodiálisis: Pueden administrarse 245 mg de tenofovir disoproxilo cada 7 días tras completar una sesión de hemodiálisis*.

Estos ajustes del intervalo entre dosis no han sido confirmados en ensayos clínicos. Las simulaciones sugieren que ampliar el intervalo entre dosis utilizando Tenofovir Disoproxilo Teva no es óptimo y podría dar como resultado un incremento de la toxicidad y, posiblemente, una respuesta inadecuada. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser cuidadosamente monitorizadas (ver secciones 4.4 y 5.2).

* Generalmente, una dosis semanal asumiendo que se realizan 3 sesiones de hemodiálisis por semana de aproximadamente 4 horas de duración cada una o después de 12 horas acumulativas de hemodiálisis.

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 está recomendado 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 secciones 4.4 y 5.2).

Si se interrumpe el tratamiento con tenofovir disoproxilo, 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).

Forma de administración
Tenofovir Disoproxilo Teva se debe tomar una vez al día, por vía oral con alimentos.

En circunstancias excepcionales, en pacientes que tienen dificultad para tragar comprimidos, se puede triturar el comprimido de tenofovir disoproxilo y deshacerlo en al menos 100 ml de agua, zumo de naranja o zumo de uva y beberlo inmediatamente.

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*).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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.

Coadministración de otros medicamentos
- Tenofovir Disoproxilo Teva no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo o tenofovir alafenamida.
- Tenofovir Disoproxilo Teva no debe administrarse concomitantemente con dipivoxilo de adefovir.
- 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. Debido al 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.

Coadministración 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 ó MRP 4 (p. ej., cidofovir, un conocido medicamento nefrotóxico). Estas proteínas del transportador 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 ó MRP 4, debería modificarse en caso de ser coadministrados. 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. No se recomienda el uso de tenofovir disoproxilo en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) ni en los pacientes que precisan hemodiálisis. Si no se dispone de un tratamiento alternativo, se debe ajustar el intervalo de dosis y realizar un cuidadoso seguimiento de la función renal (ver secciones 4.2 y 5.2).

Efectos óseos
Las anormalidades 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).

Se han observado reducciones de la densidad mineral ósea (DMO) con tenofovir disoproxilo en estudios clínicos aleatorizados controlados de hasta 144 semanas de duración en pacientes infectados por el VIH o el VHB. En general, estas reducciones de la DMO mejoraron tras la interrupción del tratamiento.

En otros ensayos (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 anormalidades óseas relacionadas con tenofovir disoproxilo y las limitaciones de los datos a largo plazo sobre los efectos de tenofovir disoproxiloen la salud ósea y el riesgo de fracturas, sedeben considerar regímenes de tratamiento alternativas en los pacientes con osteoporosis o antecedentes de fracturas óseas.

Si hay sospechas de anormalidades 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 ensayo clínico GS-US-104-0352 en pacientes pediátricos de 2 a < 12 años infectados por el VIH-1 (ver secciones 4.8 y 5.1).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Monitorización renal
Se debe evaluar la función real (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 anormalidades 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.

Coadministración 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 está recomendado 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
Tenofovir disoproxilo puede causar una disminución de la DMO. Los efectos de los cambios asociados con el 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 anormalidades óseas en pacientes pediátricos, se debe realizar una consulta con un endocrinólogo y/o nefrólogo.

<u>Insuficiencia hepática</u>
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 deben ser monitorizados estrechamente en esta población de pacientes.

Exacerbaciones de la hepatitis
Brotes 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 deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento.

Brotes 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,

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

deberá garantizarse 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 anormalidades de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados 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 disoproxil 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 disoproxil y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat).
La seguridad de tenofovir disoproxil 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 disoproxil 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 disoproxil y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado deben ser controlados para detectar reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil.

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 la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones son a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 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.

Excipientes

Lactosa
Tenofovir DisoproxiloTeva contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

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
Tenofovir Disoproxilo Teva no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo o tenofovir alafenamida.

Tenofovir Disoproxilo Teva no debe administrarse concomitantemente con dipivoxilo de adefovir.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Didanosina: No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina (ver sección 4.4 y Tabla 1).

Medicamentos eliminados por vía renal: Puesto que tenofovir es eliminado principalmente por los riñones, la coadministración 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 ó MRP 4 (p.ej.: cidofovir) pueden 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 1 (el aumento está indicado como "↑"; la disminución, como "↓"; la ausencia de cambios, como "↔"; la administración dos veces al día, como "b.i.d", y la administración una vez al día, como "q.d").

Tabla 1: 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, Cmax, Cmin**	**Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo**
ANTIINFECCIOSOS		
Antiretrovirales		
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% Cmax: ↓ 28% Cmin: ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 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 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% Cmax: ↔ Cmin: ↑ 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).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de darunavir/ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 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).
INTIs		
Didanosina	La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina.	No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxilo con didanosina (ver sección 4.4). El aumento de la exposición sistémica a didanosina puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La coadministración 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 dianosina fosforilada (activa). La administración de una dosis menor de didanosina, 250 mg, junto con tenofovir disoproxilo se ha asociado con un elevado número de casos de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por el VIH-1.
Dipivoxilo de adefovir	AUC: ↔ Cmax: ↔	Tenofovir disoproxilo no debe administrarse simultáneamente con dipivoxilo de adefovir (ver sección 4.4).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Entecavir	AUC: ↔ Cmax: ↔	No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se coadministró tenofovir disoproxilo con entecavir.
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)[1]	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% Cmax: ↑ 68% Cmin: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 45% Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 47% Cmin: ↑ 47%	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)[1]	Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% Cmax: ↓ 37% GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Darunavir:	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 48% Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% Cmax: ↑ 64% Cmin: ↑ 59%	La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% Cmax: ↓ 34% Cmin: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% Cmax: ↑ 79% Cmin: ↑ 163%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-3310072:	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmax: ↔ Cmin: ↑ 91%	
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)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2] AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% Cmax: ↑ 61% Cmin: ↑ 115%	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).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 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)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42% Velpatasvir:	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	AUC: ↑ 142% Cmax: ↑ 55% Cmin: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 29% Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 55% Cmin: ↑ 39%	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. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 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)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% Cmax: ↓ 38% GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 24% Cmin: ↔ Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% Cmax: ↑ 55% Cmin: ↑ 52%	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir 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 sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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% Cmax: ↓ 41% GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30% Cmin: ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 42% Cmin: ↔	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. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Raltegravir (400 mg c/12 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2] : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 21% Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔	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).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmax: ↑ 46% Cmin: ↑ 70%	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 38% GS-331007[2] : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% Cmax: ↓ 47% Cmin: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% Cmax: ↑ 77% Cmin: ↑ 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.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2] : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔	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).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Rilpivirina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmax: ↑ 44% Cmin: ↑ 84%	
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg c/24 h) [3] + Darunavir (800 mg c/24 h) + Ritonavir (100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30 % Cmin: N/A GS-331007[2] : AUC: ↔ Cmax:↔ Cmin: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % Cmax:↑ 72 % Cmin: ↑ 300 % Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45 % Cmax: ↑ 60 % Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % Cmax: ↑ 48 % Cmin: ↑ 47 %	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo no se ha establecido cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).
Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovi	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 19%	No se requiere ajuste de dosis.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

r disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 25% Cmin: ↔	

[1] Datos generados a partir de la administración simultánea de ledipasvir/sofosbuvir. La administración escalonada (12 horas de diferencia) proporcionó resultados similares.
[2] El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.
[3] 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/etinil estradiol.

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
Existen 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.
Se ha demostrado, en la literatura, que la exposición a tenofovir disoproxilo en el tercer trimestre de embarazo, reduce el riesgo de tranmisión por VHB de madre a hijo si se administra tenofovir disoproxilo a las madres, además de admnistrar inmunoglobulina de la hepatitis B y la vacuna de la hepatitis B en los hijos.
En tres ensayos clínicos controlados, se administró tenofovir disproxilo (245 mg) una vez al día a un total de 327 mujeres embarazadas con infección por VHB crónica desde la semana 28 a 32 de gestación hasta 1 a 2 meses postparto; las mujeres y sus hijos fueron observados hasta 12 meses después del parto. No ha surgido ninguna señal de seguridad 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

notificado reacciones adversas en lactantes, y las madres infectadas por el VHB que toman tenofovir disoproxilo pueden dar el pecho.
Para evitar la transmisión del VIH al lactante, se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos.

Fertilidad
Existen datos clínicos limitados con respecto al efecto de tenofovir disoproxilo sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales del tenofovir disoproxilo en términos de la 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 anormalidades óseas (que contribuyen rara vez a fracturas). Se recomienda monitorizar la función renal de los pacientes que reciben Tenofovir Disoproxilo Teva (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 disoproxilo de tenofovir 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 2.

Ensayos clínicos de VIH-1: La evaluación de las reacciones adversas a partir de los datos de los ensayos clínicos de VIH-1 se basa en la experiencia de dos ensayos en 653 pacientes, 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 *naive* recibieron tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxilo (n = 299) o estavudina (n = 301) en combinación con lamivudina y efavirenz durante 144 semanas.

Ensayos clínicos de Hepatitis B: La evaluación de las reacciones adversas a partir de los datos de los ensayos clínicos de VHB se basa principalmente en la experiencia obtenida en dos ensayos 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

con 10 mg de dipivoxilo de adefovir 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^2 (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^2 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 ensayo 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 ≥ 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 ≥ 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 ensayo 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 (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) o raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

Tabla 2: Tabla resumen de reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxilo a partir de la experiencia en ensayos clínicos y post-comercialización

Frecuencia	**Tenofovir disoproxilo**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	
Muy frecuentes:	hipofosfatemia[1]

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Poco frecuentes:	hipopotasemia[1]
Raras:	acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso:	
Muy frecuentes:	mareos
Frecuentes:	dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales:	
Muy frecuentes:	diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes:	dolor abdominal, distension abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	pancreatitis
Trastornos hepatobiliares:	
Frecuentes:	incremento de transaminasas
Raras:	esteatosis hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Muy frecuentes:	erupción cutánea
Raras:	angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Frecuentes	densidad mineral ósea disminuida[3]
Poco frecuentes:	rabdomiliosis, debilidad muscular[1]
Raras:	osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas)[1, 2], miopatia[1]
Trastornos renales y urinarios:	
Poco frecuentes:	incremento de creatinina, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi)
Raras:	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda)[2], diabetes insípida nefrogénica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Muy frecuentes:	astenia
Frecuentes:	cansancio

[1]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.
[2]Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia post-comercialización pero no se observó en los ensayos 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).
[3] La frecuencia de esta reacción adversa se estimó basándose en los datos de seguridad derivados de diferentes estudios clínicos con TDF en pacientes infectados por el VHB. Ver también las secciones 4.4 y 5.1.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
VIH-1 y hepatitis B:
Insuficiencia renal
Ya que Tenofovir Disoproxilo Teva puede causar daño renal, se recomienda monitorizar la función renal (ver 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 momento basal, 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).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Acidosis láctica
Se han notificado casos de acidosis láctica con tenofovir disoproxilo sólo o en combinación con otros antiretrovirales. Los pacientes con factores predisponentes tales como pacientes con enfermedad hepática descompensada, o pacientes que reciben medicación concomitante conocida por inducir acidosis láctica, están en mayor riesgo de experimentar acidosis láctica grave durante el tratameinto con tenofovir disoproxilo, incluyendo resultados 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 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 ensayos 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 disoproxilo. 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 ≥ 2 log10 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 estudios aleatorizados (ensayos 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 disoproxilo (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 disoproxilo fueron coherentes con las observadas en los ensayos clínicos del tenofovir disoproxilo 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 disoproxilo 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 disoproxilo fue más baja que la observada en sujetos que continuaron con su régimen de tratamiento con estavudina o zidovudina (ver secciones 4.4 y 5.1).

En el ensayo GS-US-104-0352, 8 de 89 (9,0%) pacientes pediátricos 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

compatibles clínicamente con tubulopatía renal proximal, de los cuales 4 interrumpieron el tratamiento con tenofovir disoproxilo. Siete pacientes tenían unos valores de tasa de filtración glomerular (TFG) estimada entre 70 y 90 ml/min/1,73 m^2. De ellos, dos pacientes presentaron un descenso clínicamente significativo de la TFG estimada que mejoró tras la suspensión de tenofovir disoproxil.

Hepatitis B crónica
La evaluación de las reacciones adversas se basa en un ensayo aleatorizado (ensayo 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 ensayo aleatorizado (ensayo 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 adolescentes que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo concordaron con las observadas en los ensayos clínicos de tenofovir disoproxilo en adultos (ver 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 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 los pacientes adultos con insuficiencia renal tratado con Tenofovir Disoproxilo Teva (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2). El uso de tenofovir disoproxilo no está recomendado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (ver 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: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

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

Tratamiento
Tenofovir puede ser eliminado mediante la hemodiálisis; la media de aclaramiento durante la hemodiálisis del tenofovir es 134 ml/min. Se desconoce si el 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Fosfato de tenofovir disoproxilo es la sal fosfato del profármaco tenofovir disoproxilo. Tenofovir disoproxilo es absorbido y transformado al principio activo tenofovir, que es un análogo de nucleósido monofosfato (nucleótido). Posteriormente, Tenofovir se transforma en el metabolito activo, difosfato de tenofovir, un provocador de la terminación de la cadena, por enzimas celulares expresadas de forma constitutiva. El difosfato de tenofovir tiene una semivida intracelular de 10 horas en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) activadas, y de 50 horas en dichas células en reposo. El difosfato de tenofovir inhibe la transcriptasa inversa del VIH-1 y la polimerasa del VHB, al competir con el sustrato natural desoxirribonucleótido por el sitio de unión, y se incorpora al ADN provocando la terminación de la cadena. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas celulares α, β, y γ. A concentraciones de hasta 300 μmol/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 (CI_{50}) de la cepa salvaje VIH-1_{IIIB} de referencia de laboratorio es 1-6 μmol/l en líneas celulares linfoides y 1,1 μmol/l para el subtipo B del VIH-1 primario aislado en PBMCs. Tenofovir también actúa contra el VIH-1, subtipos A, C, D, E, F, G, y O, y contra VIH_{BaL} en macrófagos/células monocíticas primarias. Tenofovir es activo *in vitro* frente al VIH-2, con una CI_{50} de 4,9 μmol/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 ensayos 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 (TAMs) 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 ha 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.

550 pacientes adultos pretratados con terapia antiretroviral fueron tratados en el ensayo GS-99-907 con placebo o con 245 mg de tenofovir disoproxilo durante 24 semanas. El recuento celular basal medio de CD4 era de 427 células/mm^3, el nivel medio inicial del ARN plasmático del VIH-1 era 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 era 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 análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, un 58% tenían mutaciones asociadas a inhibidores de la proteasa y un 48% tenían mutaciones asociadas a los no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa.

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 ($DAVG_{24}$) 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 ($DAVG_{24}$) para el recuento de CD4 (+13 células/mm^3 para 245 mg de tenofovir disoproxilo comparado con -11 células/mm^3 para placebo, valor-p = 0,0008). La respuesta antiviral de tenofovir disoproxilo se mantuvo durante 48 semanas ($DAVG_{48}$ fue de -0,57 log_{10} copias/ml, la proporción de pacientes con ARN del VIH-1 por debajo de 400 ó 50 copias/ml fue de 41% y 18%

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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^3, el nivel medio basal de ARN del VIH-1 fue de 4,91 log_{10} copias/ml, el 19% de los pacientes tenían una infección sintomática por el VIH-1 y el 18% padecía SIDA. Los pacientes fueron estratificados 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 con 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 la 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_{10} copias/ml; +169 y 167 células/mm^3 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 permanece similar en ambos grupos de tratamiento (-3,07 y-3,03 log_{10} copias/ml; +263 y +283 células/mm^3 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_{50} para tenofovir estuvieron en el rango de 0,14 a 1,5 μmol/l, con valores > 100 μmol/l de CC_{50} (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_{50} 1,5 veces que los del virus salvaje.

Eficacia clínica y seguridad

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 naive, pacientes anteriormente tratados con lamivudina, pacientes anteriormente tratados con dipivoxilo de adefovir, y pacientes que ya tenían en el nivel basal mutaciones de resistencia a lamivudina y/o a dipivoxilo de adefovir. También se ha demostrado beneficio basado en las respuestas histológicas en pacientes compensados.

Experiencia en pacientes con enfermedad hepática compensada a las 48 semanas (ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103): Los resultados obtenidos a lo largo de 48 semanas en dos ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados, fase III, en los que se compararon tenofovir disoproxilo y dipivoxilo de adefovir en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada, se incluyen más abajo en la Tabla 3. El ensayo GS-US-174-0103 se realizó en 266 pacientes HBeAg positivo (aleatorizados y tratados), mientras que el ensayo GS-US-174-0102 se realizó en 375 pacientes HBeAg negativo y HBeAc positivo (aleatorizados y tratados).

En ambos ensayos, tenofovir disoproxilo fue significativamente superior a dipivoxilo de adefovir 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 dipivoxilo de adefovir 10 mg. Con ambos tratamiento 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 3).

En el ensayo GS-US-174-0103 una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de tenofovir disoproxilo que en el de dipivoxilo de adefovir, presentó un nivel normal de ALT y consiguió la pérdida de HBsAg en la semana 48 (ver la Tabla 3).

Tabla 3: Parámetros de eficacia en pacientes HBeAg negativos compensados y HBeAg positivos en la semana 48

	Ensayo 174-0102 (HBeAg negativo)		**Ensayo 174-0103 (HBeAg positivo)**	
Parámetro	Tenofovir disoproxilo 245 mg n = 250	Dipivoxilo de adefovir 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxilo 245 mg n = 176	Dipivoxilo de adefovir 10 mg n = 90
Respuesta completa (%)[a]	71*	49	67*	12
Histología Respuesta histológica (%)[b]	72	69	74	68
Mediana de la reducción de ADN del VHB con respecto al nivel basal[c] (log10 copias/ml)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
ADN del VHB (%) < 400 copias/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

ALT (%) ALT Normalizada[d]	76	77	68*	54
Serología (%) 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 dipivoxilo de adefovir < 0,05.

[a] 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.

[b] Mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en la fibrosis de Knodell.

[c] 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.

[d] 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 momento basal.

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 dipivoxilo de adefovir (ensayo GS-US-174-0102; 91%, 56% y ensayo GS-US-174-0103; 69%, 9%).

Cuando se combinaron los ensayos 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 momento basal. 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 momento basal y el 88% de los pacientes con ALT anormal en el momento basal, alcanzaron una supresión < 400 copias/ml de ADN del VHB.

Experiencia más allá de 48 semanas en los ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103

En los ensayos 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 dipivoxilo de adefovir), los pacientes pasaron, sin interrupción del tratamiento, a la fase abierta con tenofovir disoproxilo. En los ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103, el 77% y el 61% de los pacientes continuaron en el ensayo 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 4 y 5).

Tabla 4: Parámetros de eficacia en pacientes compensados HBeAg negativo en las semanas 96, 144, 192, 240, 288 y 384 con tratamiento abierto

	Ensayo 174-0102 (HBeAg negativo)											
Parámetro[a]	Tenofovir disoproxilo 245 mg n = 250						Dipivoxilo de adefovir 10 mg pasado a tenofovir disoproxilo 245 mg n = 125					
Semana	96 [b]	114 [e]	192 [g]	240 [i]	288[l]	384[o]	96 [c]	114 [f]	192 [h]	240 [j]	288[m]	384[p]
ADN del	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

VHB (%) < 400 copias/ml (< 69 UI/ml)												
ALT (%) ALT Normalizada[d]	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologia (%)												
Pérdida de HBeAg/sero-conversión	n/a 0/0	n/a 0/0	n/a 0/0	n/a 0/0	n/a 0/0	n/a 1/1[n]	n/a 0/0	n/a 0/0	n/a 0/0	n/a 0/0[k]	n/a 1/1[n]	n/a 1/1[n]
Pérdida de HBsAg/sero-conversión												

[a] Basado en el algoritmo de Evaluación a Largo Plazo (Análisis ELP) – Los pacientes que interrumpieron el ensayo 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.
[b]48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 48 semanas en abierto.
[c] 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 48 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.
[d] 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 momento basal.
[e] 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 96 semanas en abierto.
[f] 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 96 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.
[g] 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 144 semanas en abierto.
[h] 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 144 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.
[i] 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 192 semanas en abierto.
[j] 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 192 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.
[k] 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.
[l] 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 240 semanas en abierto.
[m] 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 240 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.
[n] Las cifras que se presentan son porcentajes acumulados basados en un análisis Kaplan Meier excluyendo los datos recogidos después de la adición de emtricitabina al tenofovir disoproxilo en abierto (KM-tenofovir disoproxilo).
[o] 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 336 semanas en abierto.
[p] 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 336 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.
n/a= no aplicable.

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

	Ensayo 174-0103 (HBeAg positivo)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Parámetro[a]	Tenofovir disoproxilo 245 mg n = 176						Dipivoxilo de adefovir 10 mg pasado a tenofovir disoproxilo 245 mg n = 90					
Semana	96 [b]	114 [e]	192 [h]	240 [j]	288[m]	384[o]	96 [c]	114 [f]	192 [i]	240 [k]	288[n]	384[p]
ADN del VHB (%) < 400 copias/ml (< 69 UI/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) ALT Normalizada[d]	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologia (%)												
Pérdida de HBeAg/sero-conversión	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/sero-conversión	5/4	8/ 6[g]	11/ 8[g]	11/ 8[l]	12/ 8[l]	15/ 12[l]	6/5	8/ 7[g]	8/ 7[g]	10/ 10[l]	11/ 10[l]	13/ 11[l]

[a] Basado en el algoritmo de Evaluación a Largo Plazo (Análisis ELP) – Los pacientes que interrumpieron el ensayo 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.

[b] 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 48 semanas en abierto.

[c] 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 48 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

[d] 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 momento basal.

[e] 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 96 semanas en abierto.

[f] 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 96 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

[g] Las cifras que se presentan son porcentajes acumulados basados en un análisis Kaplan Meier incluyendo los datos recogidos después de la adición de emtricitabina al tenofovir disoproxilo en abierto (KM-ITT).

[h] 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 144 semanas en abierto.

[i] 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 144 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

[j] 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 192 semanas en abierto.

[k] 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 192 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

[l] Las cifras que se presentan son porcentajes acumulados basados en un análisis Kaplan Meier excluyendo los datos recogidos después de la adición de emtricitabina al tenofovir disoproxilo en abierto (KM-tenofovir disoproxilo).

[m] 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 240 semanas en abierto.

[n] 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 240 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

[o] 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 336 semanas en abierto.

[p] 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 336 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 abajo la Tabla 6). El 95% (225/237) de los pacientes sin cirrosis en el momento basal y el 99% (93/94) de los pacientes con cirrosis en el momento basal no presentaron cambios o tuvieron una mejoría de la fibrosis (índice de fibrosis de Ishak). De los 94 pacientes con cirrosis en el momento basal (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 6: Respuesta histológica (%) en sujetos compensados HBeAg negativos y HBeAg positivos en la semana 240 en comparación con el momento basal

	Ensayo 174-0102 (HBeAg negativo)		**Ensayo 174-0102 (HBeAg negativo)**	
	Tenofovir disoproxilo 245 mg n = 250[c]	Dipivoxilo de adefovir 10 mg pasado a tenofovir disoproxilo 245 mg n = 125[d]	Tenofovir disoproxilo 245 mg n = 176[c]	Dipivoxilo de adefovir 10 mg pasado a tenofovir disoproxilo 245 mg N= 90[d]
Respuesta histológica[a, b] (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

[a] 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 ensayos).
[b] Mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en el índice de fibrosis de Knodell.
[c] 48 semanas doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de hasta 192 semanas en abierto.
[d] 48 semanas doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de hasta 192 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

Experiencia en pacientes coinfectados con VIH y previamente tratados con lamivudina
En un ensayo 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 (ensayo ACTG 5127), el nivel sérico medio de ADN del VHB en el momento basal en pacientes aleatorizados al grupo de tenofovir fue de 9,45 $\log_{10}$ 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 $\log_{10}$ 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 (ensayo 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 ensayo aleatorizado, doble ciego (ensayo 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 dipivoxilo de adefovir 10 mg durante más de 24 semanas. En el momento basal, 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 ensayos a largo plazo para evaluar el beneficio/riesgo de la biterapia con emtricitabina más tenofovir disoproxilo en pacientes monoinfectados con VHB.

Experiencia en pacientes con enfermedad hepática descompensada a 48 semanas (ensayo GS-US-174-0108)
El ensayo GS-US-174-0108 es un ensayo 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 de ADN del VHB de 5,8 $\log_{10}$ 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 dipivoxilo de adefovir, y 9 de 45 pacientes (20%) tenían mutaciones de resistencia a lamivudina y/o a dipivoxilo de adefovir 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 ≥ 0,5 mg/dl o fosfato sérico confirmado de < 2 mg/dl.

En pacientes con índices CPT ≤ 9, los grupos de tratamiento de tenofovir disoproxilo 74% (29/39), y de emtricitabina más tenofovir disoproxilo 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 ensayo son demasiado limitados para extraer unas conclusiones definitivas sobre la comparación de emtricitabina más tenofovir disoproxilo frente a tenofovir disoproxilo (ver abajo la Tabla 7).

Tabla 7: Parámetros de seguridad y eficacia en pacientes descompensados en la semana 48

	Study 174-0108		
Parámetro	Tenofovir disoproxilo 245 mg (n = 45)	Emtricitabina 200 mg/ tenofovir disoproxilo 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg ó 1 mg) n = 22
Fallo de tolerabilidad (abandono permanente del fármaco del estudio debido a un acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento) n (%)[a]	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Incremento confirmado de creatinina sérica ≥ 0.5 mg/dl desde el nivel basal, o fosfato sérico confirmado de < 2 mg/dl n (%)[b]	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
ADN del VHB n (%) < 400 copias/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) ALT normal	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

≥ 2 puntos de disminución de CPT desde el nivel basal n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Cambio medio desde el nivel basal en el índice CPT	-0.8	-0.9	-1.3
Cambio medio desde el nivel basal en el índice MELD	-1.8	-2.3	-2.6

[a] valor-p comparando la combinación de los brazos que tenofovir *versus* el brazo de entecavir = 0,622,
[b] valor-p comparando la combinación de los brazos que tenofovir *versus* el brazo de entecavir = 1,000.

Experiencia más allá de 48 semanas en el ensayo 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 disoproxilo, el 76% (28/37) de los sujetos tratados con emtricitabina más tenofovir disoproxilo 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 (ensayo GS-US-174-0121)
La eficacia y seguridad de 245 mg de tenofovir disoproxilo se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego (GS-US-174-0121) en pacientes HBeAg positivo y HBeAg negativo (n = 280) con enfermedad hepática compensada, viremia (ADN del VHB ≥ 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 momento basal. Se aleatorizó a 141 y 139 sujetos adultos a sendos brazos de tratamiento con tenofovir disoproxilo y con emtricitabina junto con tenofovir disoproxilo, respectivamente.
Las características demográficas basales eran similares en ambos brazos de tratamiento. En el momento basal, 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 $\log_{10}$ 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 disoproxilo 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 disoproxilo, 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 disoproxilo, 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 disoproxilo, 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 disoproxilo presentó pérdida de HBsAg en la semana 240, pero no seroconversión a anti-HBs. Cinco sujetos aleatorizados a emtricitabina junto con tenofovir disoproxilo presentó 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 disoproxilo y luego pasaron a tratamiento con tenofovir disoproxilo en abierto fueron evaluados para observar si aparecían cambios genotípicos en la polimerasa del VHB desde el momento basal. 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 disoproxilo en monoterapia mostraron que no se habían desarrollado mutaciones asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilo.

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 dipivoxilo de adefovir y luego pasaron a tratamiento con tenofovir disoproxilo en abierto fueron evaluados para observar si

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

aparecían cambios genotípicos en la polimerasa del VHB desde el momento basal. 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) y 384 (n=2) de tratamiento con tenofovir disoproxilo en monoterapia mostraron que no se habían desarrollado mutaciones asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilo.

En el ensayo GS-US-174-0108, 45 pacientes (incluyendo 9 pacientes con mutaciones de resistencia en el nivel basal a lamivudina y/o dipivoxilo de adefovir) recibieron tenofovir disoproxilo 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 al tenofovir disoproxilo. Se realizó un análisis genotípico para 5 sujetos del grupo tratado con tenofovir disoproxilo después de la semana 48. No se detectaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia al tenofovir disoproxilo en ningún sujeto.

En el ensayo GS-US-174-0121, 141 pacientes con sustituciones de resistencia a lamivudina en el nivel basal recibieron tenofovir disoproxilo durante un máximo de 240 semanas. Acumulativamente, hubo 4 pacientes que presentaron episodio de viremia (ADN del VHB > 400 copias/ml) en su último punto temporal de tratamiento con tenofovir disoproxil. 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 disoproxilo.

En un ensayo pediátrico (GS-US-174-0115), 52 pacientes (incluyendo 6 pacientes con mutaciones de resistencia en el nivel basal a lamivudina) recibieron inicialmente tenofovir disoproxilo enmascarado hasta 72 semanas y más tarde, 51/52 pacientes cambiaron a tenofovir disoproxilo en abierto (grupo TDF-TDF). Se realizaron evaluaciones genotípicas en todos los pacientes de de este grupo 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 disoproxilo (grupo PLB-TDF). Se realizaron evaluaciones genotípicas en todos los pacientes dentro de este grupo con ADN del VHB > 400 copias/ml a la semana 96 (n = 17), 144 (n = 7), y 192 (n = 8). En estos aislados no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia al tenofovir disoproxilo.

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 tratamiento ciego con tenofovir disoproxilo fueron atribuibles a 9 de 10 pacientes en la semana 48 que tenían ADN plasmático del VHB > 400 copias/ml. Los datos genotípicos de la pareja de aislados en el nivel basal y en tratamiento frente al VHB de pacientes que cambiaron del tratamiento ciego con tenofovir disoproxilo (grupo TDF-TDF) o con placebo (grupo PLB-TDF) al tratamiento en fase abierta con tenofovir disoproxilo tras al menos 48 semanas de tratamiento ciego fueron atribuibles a 12 de 16 pacientes en la semana 96, a 4 de 6 pacientes en la semana 144 y a 4 de 4 pacientes en la semana 192 que tenían un ADN plasmático del VHB > 400 copias/ml. En estos aislados no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilo en las semanas 48, 96, 144 o 192.

Población pediátrica

VIH-1: En el ensayo GS-US-104-0321, 87 pacientes de 12 a < 18 años infectados por el VIH-1 y pretratados, recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo (n = 45) o placebo (n = 42) en asociación con una pauta base optimizada (PBO) durante 48 semanas. Debido a las limitaciones del ensayo, no se demostró beneficio alguno del tenofovir disoproxilo 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 disoproxilo o placebo, los valores basales de la puntuación Z media de la DMO de la columna lumbar 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

la columna lumbar, y de -0,254 y -0,179 en la puntuación Z de la DMO corporal total en los grupos con tenofovir disoproxilo y placebo, respectivamente. La tasa media de aumento de la DMO fue menor en el grupo tratado con tenofovir disoproxilo, en comparación con el grupo que recibió placebo. En la semana 48, seis adolescentes del grupo que recibió tenofovir disoproxilo y un adolescente del grupo con placebo presentaron una pérdida significativa de la DMO de la columna lumbar (definida como > 4% de pérdida). Entre los 28 pacientes que recibieron un tratamiento durante 96 semanas con tenofovir disoproxilo, las puntuaciones Z de la DMO disminuyeron a -0,341 en la columna lumbar y -0,458 en la corporal total.

En el ensayo 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 disoproxilo (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 disoproxilo 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 disoproxilo. Cuando se excluyeron los datos ausentes, el 91% de los pacientes del grupo de tratamiento con tenofovir disoproxilo 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 disoproxilo, o estavudina o zidovudina, los valores basales de la puntuación Z media de la DMO de la columna lumbar 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 columna lumbar, y de -0,184 y -0,027 en la puntuación Z de la DMO corporal total en los grupos con tenofovir disoproxilo y con estavudina o zidovudina, respectivamente. La tasa media de aumento del hueso de la columna lumbar en la semana 48 fue similar entre el grupo tratado con tenofovir disoproxilo y el tratado con estavudina o zidovudina. El aumento del hueso corporal total fue menor en el grupo tratado con tenofovir disoproxilo en comparación con el tratado con estavudina o zidovudina. Un sujeto tratado con tenofovir disoproxilo 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 columna lumbar y en -0,338 para todo el cuerpo en los 64 sujetos que fueron tratados con tenofovir disoproxilo durante 96 semanas. Las puntuaciones Z de la DMO no se ajustaron por peso y estatura.

En el ensayo GS-US-104-0352, 8 de 89 pacientes pediátricos (9,0%) expuestos al tenofovir disoproxilo 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 disoproxilo (mediana de la exposición al tenofovir disoproxilo, 331 semanas).

Hepatitis B crónica: En el ensayo 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 (≥ 2 veces el LSN) o un historial de niveles plasmáticos de ALT elevados en los 24 meses anteriores] recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo 245 mg (n = 52) o placebo (n = 54) durante 72 semanas. Era necesario que los pacientes no hubieran recibido nunca tenofovir disoproxilo, 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 disoproxilo (> 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 disoproxilo 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 disoproxilo 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 disoproxilo 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 disoproxilo 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 disoproxilo 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 disoproxilo en abierto hasta la semana 192. Tras la semana 72, la supresión virológica se mantuvo para aquellos que recibieron tenofovir disoproxilo a doble ciego seguido de tenofovir disoproxilo en abierto (grupo TDF-TDF): el 86,5 % (45/52) de los sujetos en el grupo TDF-TDF 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 TDF en abierto (Grupo PLB-TDF): el 74,1% (40/54) de los sujetos en el grupo PLB-TDF 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 TDF-TDF fue de 75,8% (25/33) entre los que eran HBeAg positivo en el momento basal y de 100,0% (2 de 2 sujetos) entre los que eran HBeAg negativo en el momento basal. Porcentajes similares de sujetos en los grupos TDF-TDF y PLB-TDF (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 8:

Tabla 8: Evaluación de la densidad mineral ósea en el momento basal, semana 72 y 192

	Momento basal		**Semana 72**		**Semana 192**	
	TDF-TDF	**PLB-TDF**	**TDF-TDF**	**PLB-TDF**	**TDF-TDF**	**PLB-TDF**
Puntuación Z media (DE) de la DMO en la columna lumbar[a]	−0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Cambio medio (DE) de la puntuación Z de la DMO en la columna lumbar desde el momento basal[a]	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[a]	−0,19 (1,110)	−0,23 (0,859)	−0,36 (1,077)	−0,12 (0,916)	−0,38 (0,934)	−0,42 (0,942)
Cambio medio (DE) de la puntuación Z de la DMO en	NA	NA	−0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

todo el cuerpo desde el momento basal[a]						
Al menos 6% de reducción de la DMO de la columna lumbar[b]	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[b]	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 sujeto)
Media del % de aumento de la DMO en la columna lumbar	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

[a] Las puntuaciones Z de la DMO no se ajustan por peso y estatura

[b] 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 de haber recibido nunca tenofovir disoproxilo, con ADN del VHB > 10^5 copias/ml (~ 4,2 $\log_{10}$ 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 %).

Tras al menos 48 semanas de tratamiento aleatorizado ciego, cada sujeto pudo cambiar al tratamiento con tenofovir disoproxilo en fase abierta hasta la semana 192. Tras la semana 48, la supresión virológica se mantuvo para aquellos que recibieron tenofovir disoproxilo en doble ciego seguido de tenofovir disoproxilo en fase abierta (grupo TDF-TDF): el 83,3% (50/60) de los sujetos en el grupo TDF-TDF tenía un ADN del VHB < 400 copias/ml (69 UI/ml) en la semana 192. Entre los 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 recibir el tratamiento con TDF en fase abierta (grupo PLB-TDF): el 62,1% (18/29) de los sujetos en el grupo PLB-TDF 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 los grupos TDF-TDF y PLB-TDF fue de 79,3% y 59,3%, respectivamente (según los criterios del laboratorio central). Porcentajes similares de sujetos en los grupos TDF-TDF y PLB-TDF (33,9% y 34,5%, respectivamente) experimentaron seroconversión de HBeAg hasta la semana 192. Ningún sujeto en ninguno de los grupos de tratamiento experimentó seroconversión de
HBsAg en la semana 192. Las tasas de respuesta al tratamiento con tenofovir disoproxilo en la semana 192 se mantuvieron para todos los genotipos A, B y C (80-100%) en el grupo TDF-TDF. En la semana 192 se continúa observando una tasa de respuesta inferior en los sujetos con infección por genotipo D (77%), pero con mejoría en comparación con los resultados de la semana 48 (55%).

Los datos sobre la densidad mineral ósea (DMO) obtenidos del Estudio GS-US-174-0144 se resumen en la Tabla 9:

Tabla 9: Evaluación de la densidad mineral ósea en el inicio y la semana 48 y la semana 192

	Inicio		**Semana 48**		**Semana 192**	
	TDF	**PLB**	**TDF -TDF**	**PLB -TDF**	**TDF-TDF**	**PLB-TDF**
Puntuación Z media (DE) de la DMO en la zona lumbar de la columna	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Media del cambio (DE) de la puntuación Z de la DMO en la zona lumbar de la columna desde el inicio	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Puntuación Z media (DE) de la DMO en todo el cuerpo	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Media del cambio (DE) de la puntuación Z	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

de la DMO en todo el cuerpo desde el inicio						
Incidencia acumulada ≥ 4 % de reducción de la DMO de la zona lumbar de la columna desde el inicio [a]	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3%	6,9%
Incidencia acumulada ≥ 4 % de reducción de la DMO en todo el cuerpo desde el inicio[a]	NA	NA	6,7 %	0 %	6,7%	0%
Media del % de aumento de la DMO en la zona lumbar de la columna	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2%	26,1%
Media del % de aumento de la DMO en todo el cuerpo	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7%	27,7%

NA = No aplicable

[a] No se produjeron reducciones ≥ 4% de la DMO en ningún sujeto más después de la semana 48

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con tenofovir disoproxilo 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

Fosfato de 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 monofosfato de tenofovir y en el componente activo difosfato de tenofovir.

Absorción

Tras la administración oral de tenofovir disoproxilo en pacientes infectados por VIH, tenofovir disoproxilo es rápidamente absorbido y convertido 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 $C_{máx}$, AUC, y C_{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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 $C_{máx}$ de aproximadamente un 14%. Tras la primera dosis de tenofovir disoproxilo en pacientes que habían tomado alimento la media de la $C_{máx}$ 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 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 (ensayos 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%.

Biotransformación
Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxilo ni tenofovir son substratos 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 substrato 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 es excretado 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 el 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 ámbito 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 del tenofovir en ocho pacientes adolescentes (de 12 a < 18 años), infectados por el VIH-1, con un peso corporal ≥ 35 kg. Las C_{max}

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

y AUC_{tau} medias (± d.t.) son 0,38 ± 0,13 µg/ml y 3,39 ± 1,22 µg·h/ml, respectivamente. La exposición al tenofovir lograda en estos pacientes pediátricos que recibieron dosis diarias 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.

Hepatitis B crónica: La exposición al 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 con tenofovir disoproxilo en niños menores de 12 años o con insuficiencia renal.

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 espera que las dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia renal, con aumento del intervalo de dosis, den lugar a concentraciones plasmáticas más altas y a menores niveles de C_{min} en pacientes con insuficiencia renal comparados con pacientes con función renal normal. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos hechos.

En sujetos con enfermedad renal en estado terminal (CrCl < 10 ml/min) que necesiten hemodiálisis, entre las diálisis la concentración de tenofovir aumenta sustancialmente después de 48 horas alcanzando una media de C_{max} de 1.032 ng/ml y una AUC_{0-48h} media de 42.857 ng·h/ml.

Se recomienda modificar el intervalo de dosificación de 245 mg de tenofovir disoproxilo en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min o en los pacientes con enfermedad renal terminal que requieran diálisis (ver sección 4.2).

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 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 $C_{máx}$ 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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 (PBMCs) la semivida de difosfato de tenofovir fue de aproximadamente 50 horas, mientras que la semivida en PBMCs estimuladas con fitohemaglutinina fue de aproximadamente 10 horas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios no clínicos 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 ≥ 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 (≥ 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, el 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)
El principio activo tenofovir disoproxilo y sus principales productos de transformación persisten en el medio ambiente.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz pregelatinizado
Aceite vegetal hidrogenado
Laurilsulfato de sodio

Recubrimiento pelicular
Alcohol polivinílico, parcialmente hidrolizado (E1203)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Laca de aluminio indigotina (carmín de índigo)(E132)
Ácido carmínico (E120)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters aluminio- aluminio: 30, 30x1, 90 y 90x1 comprimidos, 10x1 comprimidos (envase clínico)
Frasco blanco de HDPE con un cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños y con uno o dos desecantes, que contienen 30 comprimidos y 90 comprimidos (3x30).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

80476

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

Diciembre 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS