

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tenofovir disoproxilo Qilu 245 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 245 mg de tenofovir disoproxilo (en forma de fumarato).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 153,33 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos recubiertos con película de forma almendrada, de color azul y con la inscripción «32» grabada en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

*Infección por el VIH-1*

Tenofovir disoproxilo Qilu 245 mg comprimidos recubiertos con película está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH-1.

En adultos, la demostración del beneficio de tenofovir disoproxilo en la infección por el VIH-1 se basa en los resultados de un estudio llevado a cabo en pacientes que no habían recibido tratamiento previo, lo que incluye a pacientes con una carga vírica elevada ( $> 100\,000$  copias/ml) y en estudios en los que se añadió tenofovir disoproxilo al tratamiento de base estable (principalmente triterapia) a pacientes que ya habían recibido previamente tratamiento antirretrovírico y que experimentaron un fracaso virológico temprano ( $< 10\,000$  copias/ml y la mayor parte de los pacientes mostraban un valor de  $< 5000$  copias/ml).

Tenofovir disoproxilo Qilu 245 mg comprimidos recubiertos con película también está indicado en el tratamiento de adolescentes, de 12 a  $< 18$  años, infectados por el VIH-1, con resistencia a los ITIAN o toxicidades que impidan el uso de fármacos de primera línea.

La elección de tenofovir disoproxilo 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 Qilu 245 mg comprimidos recubiertos con película está indicado en el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos que, además, padezcan:

- enfermedad hepática compensada, con evidencia de replicación viral activa, con niveles séricos 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 Qilu 245 mg comprimidos recubiertos con película está indicado también para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adolescentes de 12 a < 18 años con:

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

#### **4.2. Posología y forma de administración**

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

##### Posología

VIH-1 y hepatitis B crónica

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

La dosis recomendada de Tenofovir disoproxilo Qilu para el tratamiento del VIH o para el tratamiento de la hepatitis B crónica es de un comprimido de 245 mg administrado una vez al día por vía oral, acompañado de alimentos.

Tenofovir disoproxilo también está disponible en gránulos para su empleo en pacientes adultos o adolescentes infectados por el VIH-1 y la hepatitis B crónica para los que no sea adecuada una forma farmacéutica sólida.

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, incluyendo la aparición de virus de la hepatitis B resistente y a las incertidumbres con respecto a los efectos a largo plazo de la 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 la reevaluación periódica para confirmar que continuar con la terapia seleccionada es adecuado para el paciente.

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

### *Población pediátrica*

Tenofovir disoproxilo también está disponible en gránulos para el tratamiento de la infección por el VIH-1 y de la hepatitis B crónica en pacientes pediátricos de 2 a < 12 años y en comprimidos con dosis reducida para el tratamiento de la infección por el VIH-1 y de la hepatitis B crónica en pacientes pediátricos de 6 a < 12 años infectados por el VIH-1 o que sean incapaces de tragar comprimidos recubiertos con película (ver sección 5.1). Se puede comprobar la disponibilidad de otras formulaciones adecuadas.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de 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 en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar tenofovir disoproxilo lo antes posible con alimentos y continuar su pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de tenofovir disoproxilo 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, debe tomar otra dosis. Si vomita más de 1 hora después de tomar Tenofovir disoproxilo, 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 solo debe utilizarse tenofovir disoproxilo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales.

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

Datos limitados de estudios 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 de 30-49 ml/min)*

Si no es posible la administración de una dosis más baja, se pueden emplear intervalos de dosis prolongados con comprimidos recubiertos con película de 245 mg. Se puede usar una administración de 245 mg de tenofovir disoproxilo cada 48 horas, según los modelos de los datos farmacocinéticos de dosis únicas en sujetos no infectados por el VIH ni el VHB con distintos grados de insuficiencia renal, lo que incluye la nefropatía terminal que precisa hemodiálisis, aunque no se ha confirmado en los ensayos clínicos. Por lo

tanto, en esta población de pacientes se debe supervisar estrechamente la respuesta clínica al tratamiento y la actividad renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

Si no es posible la administración de una dosis más baja ni se dispone de un tratamiento alternativo, se pueden emplear intervalos de dosis prolongados con comprimidos recubiertos con película de 245 mg del modo siguiente:

Insuficiencia renal grave: se pueden administrar 245 mg de tenofovir disoproxilo cada 72-96 horas (administración de dos veces por semana).

Pacientes en hemodiálisis: se pueden administrar 245 mg de tenofovir disoproxilo cada 7 días después de finalizar la sesión de hemodiálisis.\*

Estos ajustes del intervalo de dosis no se han confirmado en los ensayos clínicos. Las simulaciones sugieren que el intervalo de dosis prolongado de los comprimidos recubiertos con película de 245 mg de tenofovir disoproxilo no es óptimo y que podría tener como resultado un aumento de la toxicidad y una posible respuesta insuficiente. Por lo tanto, en esta población de pacientes, se debe supervisar estrechamente la respuesta clínica al tratamiento y la actividad renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

\*Por lo general, administración una vez a la semana considerando tres sesiones de hemodiálisis a la semana con una duración de 4 horas aproximadamente cada una, o después de una hemodiálisis acumulada de 12 horas.

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

#### Pacientes pediátricos

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

#### *Insuficiencia hepática*

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

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

#### Forma de administración

Los comprimidos de Tenofovir disoproxilo Qilu se deben tomar una vez al día, por vía oral con alimentos.

Pueden comercializarse otras formulaciones de tenofovir disoproxilo para pacientes que tengan problemas para tragar los comprimidos recubiertos con película. No obstante, en casos excepcionales, Tenofovir disoproxilo Qilu 245 mg comprimidos recubiertos con película se puede administrar después de deshacer el comprimido en al menos 100 ml de agua, zumo de naranja o mosto.

### **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 se les realice un análisis de anticuerpos de VIH antes de iniciar el tratamiento con tenofovir disoproxilato (ver *Coinfección con VIH-1 y hepatitis B*).

### *Hepatitis B*

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

### Administración conjunta con otros medicamentos

- Tenofovir disoproxilato Qilu no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxilato o tenofovir alafenamida.
- Tenofovir disoproxilato Qilu no debe administrarse concomitantemente con adefovir dipivoxil.
- No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxilato 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 disoproxilato junto con lamivudina y abacavir, y también con lamivudina y didanosina administrados en una pauta 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 disoproxilato 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 calcular el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con tenofovir disoproxilato y también hacer un seguimiento de 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 necesario un seguimiento 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 disoproxilato, 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 disoproxilato 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 disoproxilato en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

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

Debe evitarse el uso de tenofovir disoproxilato 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 disoproxilato 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 disoproxilato con factores de riesgo para insuficiencia renal. Si se administra tenofovir disoproxilato 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 disoproxilato en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat. En estos pacientes es necesario un seguimiento estrecho de la función renal (ver sección 4.5). En los pacientes con factores de riesgo renal, se debe evaluar cuidadosamente la administración concomitante de tenofovir disoproxilato con un inhibidor de la proteasa potenciado.

Tenofovir disoproxilato Qilu no se ha evaluado clínicamente en pacientes que reciben medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, como las proteínas de transporte del transportador de aniones orgánicos humanos (TAOh) 1 y 3 o MRP 4 (p. ej., cidofovir, un conocido medicamento nefrotóxico). Estas proteínas de transporte renales pueden ser responsables de la secreción tubular y en parte de la eliminación renal de tenofovir y cidofovir. Por lo tanto, la farmacocinética de estos medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, incluyendo las proteínas de transporte TAOh 1 y 3 o MRP 4, podrían modificarse en caso de ser administrados conjuntamente. A menos que sea absolutamente necesario, no se recomienda el uso concomitante de estos 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 disoproxilato solo 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, entre ellos pacientes en hemodiálisis:*

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxilato en pacientes con alteración de la función renal. Por tanto, solo debe utilizarse tenofovir disoproxilato si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos potenciales. No se recomienda el uso de tenofovir disoproxilato en pacientes que padezcan una insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min) ni en los pacientes que precisen el uso de hemodiálisis. Si no se dispone de un tratamiento alternativo, se debe ajustar el intervalo de administración y se debe supervisar detenidamente la actividad renal (ver secciones 4.2 y 5.2).

### *Efectos óseos*

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

Tenofovir disoproxilato también puede causar una reducción de la densidad mineral ósea (DMO).

En pacientes infectados por VIH, en un estudio clínico controlado de 144 semanas que comparaba tenofovir disoproxilato con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo, se observó una pequeña disminución en la DMO de la cadera y de la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento. En el grupo tratado con tenofovir disoproxilato, la disminución de la DMO de la columna vertebral y los cambios en biomarcadores óseos desde el valor basal fueron significativamente mayores a las 144 semanas. La disminución de la DMO de la cadera fue significativamente mayor en este grupo hasta las 96 semanas. Sin embargo, no hubo mayor riesgo de fracturas ni evidencia de anomalías óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas en este estudio.

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

Si hay sospechas de anomalías óseas o estas 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 la relación de riesgos y beneficios del tratamiento, decidir el seguimiento adecuado durante el tratamiento (como por ejemplo decidir la retirada del tratamiento) y contemplar la necesidad de administrar complementos.

#### *Efectos renales*

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

#### *Monitorización renal*

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

#### *Tratamiento renal*

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

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

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

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Efectos óseos*

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

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

#### Insuficiencia hepática

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

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

#### *Exacerbaciones de la hepatitis*

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

Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras la exacerbación de la hepatitis, y por tanto se deben supervisar cuidadosamente durante el tratamiento.

*Brotos después de interrumpir el tratamiento:* también se ha notificado la exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes que habían interrumpido el tratamiento para la hepatitis B. Las exacerbaciones postratamiento se asocian habitualmente con aumentos en los niveles de ADN del VHB, y en la mayoría de los casos parecen ser autolimitadas. Sin embargo, se han notificado exacerbaciones graves e incluso muertes. Debe hacerse un control de la función hepática a intervalos repetidos mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses tras la interrupción del tratamiento para la hepatitis B; si procede, puede estar justificada la reanudación del tratamiento de la hepatitis B. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis no se recomienda interrumpir el tratamiento, ya que la exacerbación postratamiento de la hepatitis 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 los virus de la hepatitis C o D.

*Coinfección con VIH-1 y hepatitis B:* debido al riesgo de desarrollo de resistencias del VIH, el tenofovir disoproxilo solo debe utilizarse como parte de una pauta antirretroviral combinada adecuada en pacientes coinfectados por VIH/VHB. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, como hepatitis crónica activa, presentan con mayor frecuencia anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben someter a un seguimiento de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la función hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los aumentos de ALT pueden ser parte del aclaramiento del VHB durante el tratamiento con tenofovir; ver más arriba *Exacerbaciones de la hepatitis*.

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

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

#### Peso y parámetros metabólicos

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

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

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes

VIH negativo expuestos *in utero* y/o posparto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado casos raros de trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten signos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente neurológicos. Estos datos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales de utilizar un tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

#### Síndrome de reconstitución inmune

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

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como, por ejemplo, la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmunitaria) durante la reconstitución inmunitaria; 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 al TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (abarca el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el 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 Qilu no se ha estudiado en pacientes de más de 65 años. En los pacientes de edad avanzada es más probable que la función renal se encuentre disminuida, por lo que debe tenerse precaución cuando se trate a estos pacientes con tenofovir disoproxilo.

#### Excipientes

Este medicamento 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.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) 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 solo en adultos.

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

#### Uso concomitante no recomendado

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

Tenofovir disoproxilo Qilu no debe administrarse concomitantemente con adefovir dipivoxil.

#### *Didanosina*

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

#### *Medicamentos eliminados por vía renal*

Puesto que tenofovir se elimina principalmente por los riñones, la administración conjunta de tenofovir disoproxilo con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa mediante proteínas de transporte TAOh 1, TAOh 3 o MRP 4 (p. ej., cidofovir) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de tenofovir y/o de los 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, entre otros, 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 el 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 “c/12 h”, y la administración una vez al día, como “c/24 h”).

**Tabla 1. Interacciones entre tenofovir disoproxilo y otros medicamentos**

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

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones del medicamento Cambio porcentual medio en AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
	$C_{min}$ : ↑ 51 %	cuidadosamente supervisada (ver sección 4.4).
Darunavir/ritonavir (300/100 c/12 h)	Darunavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % $C_{min}$ : ↑ 37 %	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, especialmente las alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente supervisada (ver sección 4.4).
<b>ITIAN</b>		
Didanosina	La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina genera un aumento de un 40 %-60 % en la exposición sistémica a didanosina, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con la 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 las reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración concomitante de una dosis menor de didanosina, 250 mg, con tenofovir disoproxilo se ha asociado con notificaciones de altas tasas de fallo virológico tras la evaluación

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones del medicamento Cambio porcentual medio en AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
		de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔	Tenofovir disoproxilo Qilu no debe administrarse simultáneamente con adefovir dipivoxil (ver sección 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔	Ninguna interacción farmacocinética de relevancia clínica cuando se administró de forma conjunta tenofovir disoproxilo y entecavir.
<b>Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C</b>		
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + atazanavir/ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h) <sup>1</sup>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % <math>C_{max}</math>: ↑ 68 % <math>C_{min}</math>: ↑ 118 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↑ 42 %</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↑ 63 %</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↑ 45 %</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↑ 47 % <math>C_{min}</math>: ↑ 47 %</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, particularmente los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo no se ha establecido cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución y con seguimiento renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).</p>
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) +	Ledipasvir: AUC: ↔	El aumento de las concentraciones plasmáticas

<b>Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis en mg)</b>	<b>Efectos sobre las concentraciones del medicamento</b> <b>Cambio porcentual medio en AUC,</b> $C_{max}$ , $C_{min}$	<b>Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo</b>
<p>Darunavir/ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)<sup>1</sup></p>	<p><math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % <math>C_{max}</math>: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↑ 48 %</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50 % <math>C_{max}</math>: ↑ 64 % <math>C_{min}</math>: ↑ 59 %</p>	<p>de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución y con seguimiento renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % <math>C_{max}</math>: ↓ 34 % <math>C_{min}</math>: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, especialmente las alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente supervisada (ver sección 4.4).</p>

<b>Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis en mg)</b>	<b>Efectos sobre las concentraciones del medicamento</b> <b>Cambio porcentual medio en AUC,</b> $C_{max}$ , $C_{min}$	<b>Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo</b>
	<p>Emtricitabina:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 98 %  <math>C_{max}</math>: ↑ 79 %  <math>C_{min}</math>: ↑ 163 %</p>	
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Ledipasvir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabina:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Rilpivirina:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 40 %  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 91 %</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, especialmente las alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente supervisada (ver sección 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Dolutegravir (50 mg c/24 h) + Emtricitabina/tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Ledipasvir:</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, especialmente las alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente supervisada (ver sección 4.4).</p>

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones del medicamento Cambio porcentual medio en AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
	<p>AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Dolutegravir  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabina:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 65 %  <math>C_{max}</math>: ↑ 61 %  <math>C_{min}</math>: ↑ 115 %</p>	
<p>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)</p>	<p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasvir:  AUC: ↑ 142 %  <math>C_{max}</math>: ↑ 55 %  <math>C_{min}</math>: ↑ 301 %</p> <p>Atazanavir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 39 %</p> <p>Ritonavir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 29 %</p> <p>Emtricitabina:  AUC: ↔</p>	<p>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 trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución y con seguimiento renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones del medicamento Cambio porcentual medio en AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
	$C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↑ 55 % $C_{min}$ : ↑ 39 %	
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 % $C_{max}$ : ↓ 38 %  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↓ 24 % $C_{min}$ : ↔  Darunavir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔  Ritonavir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔  Emtricitabina: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{min}$ : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 39 % $C_{max}$ : ↑ 55 % $C_{min}$ : ↑ 52 %	<p>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.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con seguimiento renal frecuente (ver sección 4.4).</p>
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg c/24 h) +	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % $C_{max}$ : ↓ 41 %	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante

<b>Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis en mg)</b>	<b>Efectos sobre las concentraciones del medicamento</b> <b>Cambio porcentual medio en AUC,</b> $C_{max}$ , $C_{min}$	<b>Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo</b>
Emtricitabina/tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	<p>GS-331007<sup>2</sup>:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{max}</math>: ↔</p> <p><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Velpatasvir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{max}</math>: ↓ 30 %</p> <p><math>C_{min}</math>: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{max}</math>: ↔</p> <p><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Ritonavir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{max}</math>: ↔</p> <p><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabina:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{max}</math>: ↔</p> <p><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{max}</math>: ↑ 42 %</p> <p><math>C_{min}</math>: ↔</p>	<p>de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y lopinavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con seguimiento renal frecuente (ver sección 4.4).</p>
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)	<p>Sofosbuvir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{max}</math>: ↔</p> <p><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Velpatasvir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p><math>C_{max}</math>: ↔</p> <p><math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Raltegravir:</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, particularmente las alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente supervisada (ver sección 4.4).</p>

<b>Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis en mg)</b>	<b>Efectos sobre las concentraciones del medicamento</b> <b>Cambio porcentual medio en AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo</b>
	<p>AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↓ 21 %</p> <p>Emtricitabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 40 %  C<sub>max</sub>: ↑ 46 %  C<sub>min</sub>: ↑ 70 %</p>	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	<p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir:  AUC: ↓ 53 %  C<sub>max</sub>: ↓ 47 %  C<sub>min</sub>: ↓ 57 %</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 81 %  C<sub>max</sub>: ↑ 77 %  C<sub>min</sub>: ↑ 121 %</p>	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	<p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p>	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría

<b>Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis en mg)</b>	<b>Efectos sobre las concentraciones del medicamento</b> <b>Cambio porcentual medio en AUC,</b> $C_{max}$ , $C_{min}$	<b>Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo</b>
vir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	<p>GS-331007<sup>2</sup>:            AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Velpatasvir:            AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabina:            AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Rilpivirina:            AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:            AUC: ↑ 40 %  <math>C_{max}</math>: ↑ 44 %  <math>C_{min}</math>: ↑ 84 %</p>	<p>potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, particularmente las alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente supervisada (ver sección 4.4).</p>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg c/24 h) <sup>3</sup> + Darunavir (800 mg c/24 h) + Ritonavir (100 mg c/24 h) + Emtricitabina/tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	<p>Sofosbuvir:            AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↓ 30 %  <math>C_{min}</math>: N/P</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:            AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: N/P</p> <p>Velpatasvir:            AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Voxilaprevir:            AUC: ↑ 143 %  <math>C_{max}</math>: ↑ 72 %  <math>C_{min}</math>: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir:            AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↓ 34 %</p> <p>Ritonavir:</p>	<p>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).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución y con seguimiento renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

Medicamentos por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones del medicamento Cambio porcentual medio en AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
	<p>AUC: ↑ 45 %  <math>C_{max}</math>: ↑ 60 %  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabina:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↑ 39 %  <math>C_{max}</math>: ↑ 48 %  <math>C_{min}</math>: ↑ 47 %</p>	
Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	<p>Sofosbuvir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↓ 19 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↓ 23 %</p> <p>Efavirenz:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtricitabina:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↑ 25 %  <math>C_{min}</math>: ↔</p>	No se requiere ajuste de dosis.

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

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

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

#### Estudios realizados con otros medicamentos

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

Tenofovir disoproxilo Qilu debe ingerirse con alimentos, puesto que potencian la biodisponibilidad del tenofovir (ver sección 5.2).

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos) que indican que Tenofovir disoproxilo Qilu no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. 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 Qilu durante el embarazo.

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

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

### Lactancia

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

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

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 de tenofovir disoproxilo en términos de fertilidad.

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

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

## 4.8. Reacciones adversas

### RESUMEN DEL PERFIL DE SEGURIDAD

*VIH-1 y hepatitis B:* en pacientes que reciben tenofovir disoproxilo, se han notificado acontecimientos raros de insuficiencia renal, fallo renal y acontecimientos poco frecuentes de tubulopatía proximal renal (como síndrome de Fanconi), que a veces llevan a anomalías óseas (las cuales contribuyen rara vez a la aparición de fracturas). Se recomienda hacer un seguimiento de la función renal de los pacientes que reciben Tenofovir disoproxilo Qilu (ver sección 4.4).

*VIH-1*: cabe esperar que aproximadamente un tercio de los pacientes experimenten reacciones adversas tras el tratamiento con tenofovir disoproxilato en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Estas reacciones suelen ser efectos gastrointestinales leves a moderados. Aproximadamente un 1 % de los pacientes adultos tratados con tenofovir disoproxilato 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 disoproxilato, la mayoría de las cuales son leves. En ensayos clínicos con pacientes infectados por VHB, la reacción adversa que ocurrió más frecuentemente con tenofovir disoproxilato fueron las 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 disoproxilato se basa en los datos de seguridad procedentes de los estudios clínicos y de la experiencia poscomercialización. Todas las reacciones adversas se presentan en la Tabla 2.

*Estudios clínicos de VIH-1*: la evaluación de las reacciones adversas a partir de los datos de los estudios clínicos de VIH-1 se basa en la experiencia de dos estudios en 653 pacientes adultos que ya habían recibido tratamiento antirretroviral tratados con tenofovir disoproxilato ( $n = 443$ ) o placebo ( $n = 210$ ) durante 24 semanas en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, y también en un estudio doble ciego, comparativo y controlado en el cual 600 pacientes adultos sin tratamiento previo recibieron 245 mg de tenofovir disoproxilato ( $n = 299$ ) 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 estudios clínicos de VHB se basa principalmente en la experiencia obtenida en dos estudios clínicos doble ciego controlados en los cuales 641 pacientes adultos con hepatitis B crónica y enfermedad hepática compensada fueron tratados con 245 mg de tenofovir disoproxilato administrados una vez al día ( $n = 426$ ), o con 10 mg de adefovir dipivoxil administrados una vez al día ( $n = 215$ ) durante 48 semanas. Las reacciones adversas observadas con el tratamiento continuado durante 384 semanas fueron coherentes con el perfil de seguridad de tenofovir disoproxilato. Tras un descenso inicial de aproximadamente  $-4,9$  ml/min (utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault) o de  $-3,9$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (utilizando la ecuación de la modificación de la dieta en la enfermedad renal [MDRD]) después de las primeras 4 semanas de tratamiento, la tasa de descenso anual posbasal de la función renal notificada en los pacientes tratados con tenofovir disoproxilato fue de  $-1,41$  ml/min al año (utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault) y de  $-0,74$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al año (utilizando la ecuación MDRD).

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

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

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

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

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

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

**Tabla 2. Tabla resumen de reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo a partir de la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización**

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

Frecuentes:	fatiga
-------------	--------

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

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

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

##### *Insuficiencia renal*

Ya que Tenofovir disoproxilato Qilu puede causar daño renal, se recomienda supervisar 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 disoproxilato. Sin embargo, en algunos pacientes, el descenso del aclaramiento de creatinina no se resolvió completamente a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxilato. 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 la administración de tenofovir disoproxilato (ver sección 4.4).

##### Acidosis láctica

Se han notificado casos de acidosis láctica con tenofovir disoproxilato solo o en combinación con otros antirretrovirales. Los pacientes con factores de predisposición, como pacientes con enfermedad hepática descompensada o pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se conoce que causan acidosis láctica, tienen un mayor riesgo de presentar acidosis láctica grave durante el tratamiento con tenofovir disoproxilato, lo que incluye desenlaces mortales.

#### *VIH-1:*

##### *Parámetros metabólicos*

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

##### *Síndrome de reconstitución inmune*

Al inicio del TARC, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como, por ejemplo, la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmunitaria); 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 al TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

#### *Hepatitis B:*

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

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

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

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

### Población pediátrica

#### *VIH-1*

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

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

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

#### *Hepatitis B crónica*

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

Se han observado reducciones de la DMO en pacientes pediátricos de 2 a < 18 años infectados por el VHB. La puntuación Z de la DMO observada en sujetos que recibieron tenofovir disoproxil 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 disoproxil Qilu no se ha estudiado en pacientes de más de 65 años. 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 disoproxil (ver sección 4.4).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Dado que tenofovir disoproxil puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda un estrecho seguimiento de la función renal en pacientes adultos con insuficiencia renal tratados con Tenofovir disoproxil Qilu (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2). El uso de tenofovir disoproxil no se recomienda 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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## **4.9. Sobredosis**

### Síntomas

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

### Tratamiento

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Tenofovir disoproxilo fumarato es la sal fumarato del profármaco tenofovir disoproxilo. Tenofovir disoproxilo se absorbe y transforma en el principio activo tenofovir, que es un análogo de nucleósido monofosfato (nucleótido). Posteriormente, tenofovir se transforma en el metabolito activo, difosfato de tenofovir, un finalizador de cadena estricto, por enzimas celulares expresadas de forma constitutiva. El difosfato de tenofovir tiene una semivida intracelular de 10 horas en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) 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 compitiendo con el sustrato natural desoxirribonucleótido por el sitio de unión, y se incorpora al ADN provocando la finalización de la cadena. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas celulares  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . En concentraciones de hasta 300  $\mu\text{mol/l}$ , se ha observado también que el tenofovir no tiene efecto en la síntesis del ADN mitocondrial o en la producción de ácido láctico en ensayos *in vitro*.

### *Datos relativos al VIH*

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

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

En estudios clínicos en pacientes que habían sido previamente tratados, se ha valorado la actividad anti-VIH de tenofovir disoproxilo 245 mg frente a cepas de VIH-1 resistentes a los inhibidores de nucleósidos. Los resultados indican que los pacientes cuyo VIH expresa 3 o más mutaciones asociadas a análogos de

timidina (TAM), que incluyen la mutación M41L o la mutación L210W de la transcriptasa inversa, mostraron sensibilidad reducida al tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxilato.

### Eficacia clínica y seguridad

Se han demostrado los efectos de tenofovir disoproxilato en adultos infectados con VIH-1, tanto pretratados como sin tratamiento previo, en ensayos de 48 semanas de duración y de 144 semanas de duración, respectivamente.

En el estudio GS-99-907, 550 pacientes adultos pretratados con terapia antirretroviral se trataron con placebo o con 245 mg de tenofovir disoproxilato durante 24 semanas. El recuento celular basal medio de CD4 fue de 427 células/mm<sup>3</sup>, el nivel medio inicial del ARN plasmático del VIH-1 fue de 3,4 log<sub>10</sub> copias/ml (el 78 % de los pacientes presentaban una carga viral < 5000 copias/ml) y la duración media del tratamiento previo de VIH fue de 5,4 años. El análisis genotípico basal del VIH aislado en 253 pacientes reveló que el 94 % de los pacientes tenía mutaciones de resistencia a VIH-1 asociadas a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, un 58 % tenía mutaciones asociadas a inhibidores de la proteasa y un 48 % tenía mutaciones asociadas a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

En la semana 24, el cambio medio ponderado por tiempo desde el inicio en los niveles del ARN del VIH-1 log<sub>10</sub> en plasma (DAVG<sub>24</sub>) fue de -0,03 log<sub>10</sub> copias/ml para el grupo de placebo y -0,61 log<sub>10</sub> copias/ml para el de 245 mg de tenofovir disoproxilato ( $p < 0,0001$ ). Se observó una diferencia estadísticamente significativa en favor de 245 mg de tenofovir disoproxilato en el cambio medio ponderado por tiempo desde el punto de partida a la semana 24 (DAVG<sub>24</sub>) para el recuento de CD4 (+13 células/mm<sup>3</sup> para 245 mg de tenofovir disoproxilato comparado con -11 células/mm<sup>3</sup> para el placebo, valor- $p = 0,0008$ ). La respuesta antiviral de tenofovir disoproxilato se mantuvo durante 48 semanas (el DAVG<sub>48</sub> fue de -0,57 log<sub>10</sub> copias/ml, la proporción de pacientes con ARN del VIH-1 por debajo de 400 o 50 copias/ml fue del 41 % y el 18 %, respectivamente). Ocho (el 2 %) pacientes tratados con 245 mg de tenofovir disoproxilato desarrollaron la mutación K65R durante las primeras 48 semanas.

El estudio GS-99-903 de 144 semanas, doble ciego con control activo evaluó la eficacia y seguridad de 245 mg del tenofovir disoproxilato frente a la estavudina cuando se utilizan en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes adultos infectados por VIH-1 sin exposición previa al tratamiento antirretroviral. El recuento medio basal de linfocitos CD4 fue de 279 células/mm<sup>3</sup>, el nivel medio basal de ARN del VIH-1 en plasma fue de 4,91 log<sub>10</sub> copias/ml, el 19 % de los pacientes tenía una infección sintomática por el VIH-1 y el 18 % padecía SIDA. Los pacientes se estratificaron según el nivel basal de ARN del VIH-1 y el número de linfocitos CD4. El 43 % de los pacientes tenía una carga viral basal > 100 000 copias/ml y el 39 % tenía un recuento de linfocitos CD4 < 200 células/ml.

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

El cambio medio desde el nivel basal de ARN del VIH-1 y el recuento de CD4 a las 48 semanas de tratamiento fue similar en los dos grupos de tratamiento (-3,09 y -3,09 log<sub>10</sub> copias/ml; +169 y 167 células/mm<sup>3</sup> en el grupo tratado con 245 mg de tenofovir disoproxilato y estavudina, respectivamente). A las 144 semanas de tratamiento, el cambio medio desde el nivel basal permaneció similar en ambos grupos de tratamiento (-3,07 y -3,03 log<sub>10</sub> copias/ml; +263 y +283 células/mm<sup>3</sup> en el grupo de 245 mg de tenofovir disoproxilato y en el de estavudina, respectivamente). Se ha observado una respuesta constante al tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxilato 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 disoproxil 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 disoproxil tenían VIH que expresó la K65R, siete de estos 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 disoproxil desarrolló la sustitución K70E en el virus. En los análisis genotípicos y fenotípicos no hay evidencia de otros patrones de resistencias al 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  $\mu\text{mol/l}$  a 1,5  $\mu\text{mol/l}$ , con valores  $> 100 \mu\text{mol/l}$  de  $CC_{50}$  (concentración de citotoxicidad 50 %).

*Resistencia:* no se han identificado mutaciones del VHB asociadas a la resistencia al tenofovir disoproxil (ver el apartado *Eficacia clínica y seguridad*). En ensayos realizados en células, las cepas del VHB que expresaban las mutaciones rtV173L, rtL180M y rtM204I/V, asociadas a resistencia a lamivudina y telbivudina, mostraron una sensibilidad al tenofovir en un rango de 0,7 a 3,4 veces la del virus salvaje. Las cepas del VHB que expresaban las mutaciones rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V y rtM250V, asociadas a resistencia a entecavir, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 0,6 a 6,9 veces 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 la del virus salvaje. Los virus que contenían la mutación rtA181T continuaron siendo sensibles al tenofovir con valores de  $CI_{50}$  1,5 veces los del virus salvaje.

#### Eficacia clínica y seguridad

La demostración del beneficio de tenofovir disoproxil 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 sin tratamiento previo, pacientes anteriormente tratados con lamivudina, pacientes anteriormente tratados con adefovir dipivoxil y pacientes que ya tenían en el nivel basal mutaciones de resistencia a lamivudina y/o a adefovir dipivoxil. También se ha demostrado su beneficio teniendo en cuenta las respuestas histológicas en pacientes compensados.

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

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

En ambos estudios, tenofovir disoproxil fue significativamente superior a adefovir dipivoxil en 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 disoproxil 245 mg también se asoció con una proporción significativamente mayor de pacientes con ADN del VHB  $< 400$  copias/ml cuando se comparó con el tratamiento con adefovir dipivoxil 10 mg. Con ambos tratamientos se obtuvieron resultados similares con respecto a la respuesta histológica (definida como mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento del índice fibrosis de Knodell) en la semana 48 (ver la Tabla 3).

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

**Tabla 3. Parámetros de eficacia en pacientes HBeAg negativos compensados y HBeAg positivos en la Semana 48**

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

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

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

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

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

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

n/a= no aplicable.

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

Cuando se combinaron los estudios GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103, la respuesta al tratamiento con tenofovir disoproxilo fue comparable en pacientes que ya habían sido tratados con nucleósidos (n = 51) y en aquellos que no habían recibido tratamiento anterior con nucleósidos (n = 375), y también 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 posterior a las 48 semanas en los estudios GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103*

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>g</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxil seguidas de 144 semanas en abierto.

<sup>h</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 144 semanas en abierto con tenofovir disoproxil.

<sup>i</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxil seguidas de 192 semanas en abierto.

<sup>j</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 192 semanas en abierto con tenofovir disoproxil.

<sup>k</sup> Un paciente de este grupo se volvió HBsAg negativo por primera vez en la consulta de la semana 240 y continuaba en el estudio en el momento del corte de los datos. No obstante, la pérdida de HBsAg del sujeto se confirmó finalmente en la siguiente consulta.

<sup>l</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxil, seguidas de 240 semanas en abierto.

<sup>m</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil, seguidas de 240 semanas en abierto con tenofovir disoproxil.

<sup>n</sup> Las cifras que se presentan son porcentajes acumulados basados en un análisis Kaplan Meier, sin incluir los datos recogidos después de la adición de emtricitabina al tenofovir disoproxil en abierto (KM-tenofovir disoproxil).

<sup>o</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxil seguidas de 336 semanas en abierto.

<sup>p</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 336 semanas en abierto con tenofovir disoproxil.

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**

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

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

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

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

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

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

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

<sup>g</sup> Las cifras que se presentan son porcentajes acumulados basados en un análisis Kaplan Meier que incluye los datos recogidos después de la adición de emtricitabina al tenofovir disoproxil en abierto (KM-ITT).

<sup>h</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxil seguidas de 144 semanas en abierto.

<sup>i</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 144 semanas en abierto con tenofovir disoproxil.

<sup>j</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxil seguidas de 192 semanas en abierto.

<sup>k</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 192 semanas en abierto con tenofovir disoproxil.

<sup>l</sup> Las cifras que se presentan son porcentajes acumulados basados en un análisis Kaplan Meier, que no incluye los datos recogidos después de la adición de emtricitabina al tenofovir disoproxilo en abierto (KM-tenofovir disoproxilo).

<sup>m</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 240 semanas en abierto.

<sup>n</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 240 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

<sup>o</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 336 semanas en abierto.

<sup>p</sup> 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 336 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

Se disponía de datos pareados del nivel basal y de la semana 240 de biopsia hepática para 331/489 pacientes que continuaron en los estudios GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103 en la semana 240 (ver 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 experimentó cambios del índice de fibrosis de Ishak y un 72 % (68) experimentó 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**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El estudio GS-US-174-0108 es un estudio aleatorizado, doble ciego y 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 grupo de tratamiento de tenofovir disoproxilo, los pacientes tenían una media del índice de CPT de 7,2, una media de ADN del VHB de 5,8  $\log_{10}$  copias/ml y una media de ALT sérico de 61 UI/l en el nivel basal. El 42 % (19/45) de los pacientes tenía al menos 6 meses de experiencia previa con lamivudina, el 20 % (9/45) de los pacientes tenía experiencia previa con adefovir dipivoxil y 9 de 45 pacientes (el 20 %) tenían mutaciones de resistencia a lamivudina y/o a adefovir dipivoxil en el nivel basal. Las variables coprimarias de seguridad fueron el abandono debido a un acontecimiento adverso y el incremento confirmado de creatinina sérica  $\geq 0,5$  mg/dl o fosfato sérico confirmado de  $< 2$  mg/dl.

En pacientes con índices CPT  $\leq 9$ , los grupos de tratamiento de tenofovir 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 estudio 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**

Parámetro	Estudio 174-0108		
	Tenofovir disoproxilo 245 mg ( $n = 45$ )	Emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxilo 245 mg ( $n = 45$ )	Entecavir (0,5 mg o 1 mg) $n = 22$
<b>Fallo de tolerabilidad (abandono permanente del fármaco del estudio debido a un acontecimiento adverso surgido durante el</b>	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)

<b>tratamiento)</b> n (%) <sup>a</sup>			
<b>Incremento confirmado de creatinina sérica <math>\geq 0,5</math> mg/dl desde el nivel basal o fosfato sérico confirmado de <math>&lt; 2</math> mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
<b>ADN del VHB n (%)</b> < 400 copias/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
<b>ALT n (%)</b> ALT normal	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
<b><math>\geq 2</math> puntos de disminución de CPT desde el nivel basal</b> n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
<b>Cambio medio desde el nivel basal en el índice CPT</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Cambio medio desde el nivel basal en el índice MELD</b>	-1,8	-2,3	-2,6

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

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

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

Considerando como fracaso los pacientes que no hayan completado o hayan cambiado el tratamiento (NC/S=F), el 50 % (21/42) de los sujetos tratados con tenofovir 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 (estudio GS-US-174-0121)*

La eficacia y seguridad de 245 mg de tenofovir disoproxilo se evaluó en un estudio aleatorizado y doble ciego (GS-US-174-0121) en pacientes HBeAg positivo y HBeAg negativo (n = 280) con enfermedad hepática compensada, viremia (ADN del VHB  $\geq 1.000$  UI/ml) y evidencia genotípica de resistencia a lamivudina (rtM204I/V +/- rtL180M). Solo cinco pacientes presentaban mutaciones de resistencia asociadas a adefovir en el momento basal. Se aleatorizó a 141 y 139 sujetos adultos a sendos grupos de tratamiento con tenofovir disoproxilo y con emtricitabina junto con tenofovir disoproxilo, respectivamente. Las características demográficas basales eran similares en ambos grupos de tratamiento: en el momento basal, el 52,5 % de los sujetos era HBeAg negativo, el 47,5 % era HBeAg positivo, el nivel medio de ADN del VHB era de 6,5 log<sub>10</sub> copias/ml y el ALT medio era de 79 UI/l, respectivamente.

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

### *Resistencia clínica*

Cuatrocientos veintiséis pacientes HBeAg negativo (GS-US-174-0102, n = 250) y HBeAg positivo (GS-US-174-0103, n = 176) que se aleatorizaron inicialmente a tratamiento doble ciego con tenofovir 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 a 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 adefovir dipivoxil 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 = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) y 384 (n = 2) de tratamiento con tenofovir disoproxilo en monoterapia mostraron que no se habían desarrollado mutaciones asociadas a resistencia a tenofovir disoproxilo.

En el estudio GS-US-174-0108, 45 pacientes (entre ellos 9 pacientes con mutaciones de resistencia en el nivel basal a lamivudina y/o adefovir dipivoxil) recibieron tenofovir disoproxilo hasta 168 semanas. Los datos genotípicos de la pareja de cepas aisladas 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 estas cepas aisladas no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas a resistencia al tenofovir disoproxilo. Se realizó un análisis genotípico en 5 sujetos del grupo tratado con tenofovir disoproxilo después de la semana 48. No se detectaron sustituciones de aminoácidos asociadas a resistencia al tenofovir disoproxilo en ningún sujeto.

En el estudio 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 un episodio de viremia (ADN del VHB > 400 copias/ml) en su último punto temporal de tratamiento con tenofovir disoproxilo. Entre ellos, los datos de secuencia de la pareja de cepas aisladas de VHB a nivel basal y en tratamiento fueron atribuibles a 2 de 4 pacientes. En estas cepas aisladas no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas a resistencia al tenofovir disoproxilo.

En un estudio pediátrico (GS-US-174-0115), 52 pacientes (incluidos 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 tenofovir disoproxilo-tenofovir disoproxilo). Se realizaron evaluaciones genotípicas en todos los pacientes con ADN del VHB > 400 copias/ml en las semanas 48 (n = 6), 72 (n = 5), 96 (n = 4), 144 (n = 2) y 192 (n = 3). Cincuenta y cuatro pacientes (incluidos 2 pacientes con mutaciones de resistencia en el nivel basal a la lamivudina) recibieron inicialmente tratamiento ciego con el placebo durante 72 semanas y 52/54 pacientes siguieron con el tenofovir disoproxilo (grupo PLB-tenofovir disoproxilo). Se realizaron evaluaciones genotípicas en todos los pacientes de este grupo con ADN del VHB > 400 copias/ml en las semanas 96 (n = 17), 144 (n = 7) y 192 (n = 8). En estas cepas aisladas no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas a 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 un 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 disoproxilato (grupo TDF-TDF) o con placebo (grupo PLB-TDF) al tratamiento en fase abierta con tenofovir disoproxilato 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 disoproxilato en las semanas 48, 96, 144 o 192.

#### Población pediátrica

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

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

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

Se han notificado reducciones de la DMO en pacientes pediátricos. En los pacientes que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilato o con 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 disoproxilato 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 disoproxilato y el tratado con estavudina o zidovudina. El aumento del hueso corporal total fue menor en el grupo tratado con tenofovir disoproxilato en comparación con el tratado con estavudina o zidovudina. Un sujeto tratado con tenofovir disoproxilato y ninguno de los sujetos tratados con estavudina o zidovudina experimentaron una pérdida significativa (> 4 %) en la semana 48. Las puntuaciones Z de la DMO disminuyeron en -0,012 en la columna lumbar y en -0,338 en 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 estudio GS-US-104-0352, 8 de 89 pacientes pediátricos (9,0 %) expuestos a 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 a tenofovir disoproxilo, 331 semanas).

*Hepatitis B crónica:* en el estudio GS-US-174-0115, 106 pacientes HBeAg negativo y HBeAg positivo de 12 a < 18 años de edad con infección crónica por VHB (ADN del VHB  $\geq 10^5$  copias/ml, ALT plasmática elevada  $\geq 2$  veces el LSN) o un historial de niveles séricos 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 74 % (26/35) de los pacientes del grupo con tenofovir disoproxilo presentaba 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), incluidos los pacientes con resistencia a la lamivudina (n = 6). El 95 % de los pacientes que no habían sido tratados antes con nucleós(t)idos, el 84 % de los pacientes anteriormente tratados con nucleós(t)idos y el 83 % de los pacientes con resistencia a la lamivudina lograron un ADN del VHB < 400 copias/ml en la semana 72. Treinta y uno de los 32 pacientes anteriormente tratados con nucleós(t)idos habían recibido tratamiento previo con lamivudina. En la semana 72, el 96 % (27/28) de los pacientes con actividad inmunitaria (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 75 % (21/28) de los pacientes con actividad inmunitaria 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 tenofovir disoproxilo-tenofovir disoproxilo): el 86,5 % (45/52) de los sujetos en el grupo tenofovir disoproxilo-tenofovir disoproxilo tenía un ADN del VHB < 400 copias/ml en la semana 192. Entre estos sujetos que recibieron placebo durante el periodo de doble ciego, la proporción de sujetos con un ADN del VHB < 400 copias/ml aumentó considerablemente después de iniciar el tratamiento con tenofovir disoproxilo en abierto (grupo PLB-tenofovir disoproxilo): el 74,1 % (40/54) de los sujetos en el grupo PLB-tenofovir disoproxilo tenía un ADN del VHB < 400 copias/ml en la semana 192. La proporción de sujetos con normalización de los niveles de ALT en la semana 192 en el grupo tenofovir disoproxilo-tenofovir disoproxilo 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 tenofovir disoproxilo-tenofovir disoproxilo y PLB-tenofovir disoproxilo (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	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxilo	PLB-tenofovir disoproxilo	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxilo	PBL-tenofovir disoproxilo	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxilo	PLB-tenofovir disoproxilo
Puntuación Z media (DE) de la DMO en la columna lumbar <sup>a</sup>	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Cambio medio (DE) de la puntuación Z de la DMO en la columna lumbar desde el momento basal <sup>a</sup>	NP	NP	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Puntuación Z media (DE) de la DMO en todo el cuerpo <sup>a</sup>	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Cambio medio (DE) de la puntuación Z de la DMO en todo el cuerpo desde el momento basal <sup>a</sup>	NP	NP	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Al menos 6 % de reducción de la DMO de la columna lumbar <sup>b</sup>	NP	NP	1,9 % (1 paciente)	0 %	3,8 % (2 pacientes)	3,7 % (2 pacientes)
Al menos 6 % de reducción	NP	NP	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 paciente)

de la DMO en todo el cuerpo <sup>b</sup>						
Media del % de aumento de la DMO en la columna lumbar	NP	NP	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Media del % de aumento de la DMO en todo el cuerpo	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA: No aplicable

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

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

En el estudio GS-US-174-0144, 89 pacientes HBeAg negativo y HBeAg positivo de 2 a < 12 años de edad con hepatitis B crónica recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo a una dosis de 6,5 mg/kg hasta una dosis máxima de 245 mg (n = 60) o placebo (n = 29) administrado una vez al día durante 48 semanas. Los sujetos no debían haber recibido nunca tenofovir disoproxilo, con ADN del VHB > 10<sup>5</sup> copias/ml (~ 4,2 log<sub>10</sub> UI/ml) y ALT > 1,5 veces el LSN (límite superior de la normalidad) en la fase de selección. En la semana 48, el 77 % (46 de 60) de los pacientes del grupo de tratamiento con tenofovir disoproxilo y el 7 % (2 de 29) de los pacientes del grupo con placebo presentaban un AND del VHB < 400 copias/ml (69 UI/ml). El 66% (38 de 58) de los pacientes del grupo con tenofovir disoproxilo presentaban una ALT normalizada en la semana 48, frente al 15 % (4 de 27) de los del grupo con placebo. El 25 % (14 de 56) de los pacientes del grupo con tenofovir disoproxilo y el 24 % (7 de 29) de los pacientes del grupo con placebo lograron la seroconversión de HBeAg en la semana 48.

La respuesta al tratamiento con tenofovir disoproxilo fue comparable en los sujetos que no habían recibido nunca tratamiento y en los sujetos que habían sido previamente tratados, alcanzando niveles de ADN del VHB < 400 copias/ml (69 UI/ml) el 76 % (38/50) de sujetos que no habían recibido nunca tratamiento y el 80 % (8/10) de los sujetos que habían sido previamente tratados en la semana 48. La respuesta al tratamiento con tenofovir disoproxilo también fue similar en los sujetos que eran HBeAg negativo en comparación con aquellos que eran HBeAg positivo en el inicio, alcanzando niveles de ADN del VHB < 400 copias/ml (69 UI/ml) el 77 % (43/56) de los sujetos HBeAg positivos y el 75,0 % (3/4) de los sujetos HBeAg negativos en la semana 48. La distribución de los genotipos del VHB en el inicio fue similar entre los grupos TDF y placebo. La mayoría de los sujetos presentaban genotipos C (43,8 %) o D (41,6 %) con una frecuencia menor y similar de genotipos A y B (6,7 % cada uno). Solo 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 PLBTDF (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 de la DMO en todo el cuerpo desde el inicio	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Incidencia acumulada $\geq 4$ % de reducción de la DMO de la zona lumbar de la columna desde el inicio <sup>a</sup>	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %

Incidencia acumulada $\geq 4$ % de reducción de la DMO en todo el cuerpo desde el inicio <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> No se produjeron reducciones  $\geq 4\%$  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

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

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

### Absorción

Tras la administración oral de tenofovir disoproxilo en pacientes infectados por VIH, tenofovir disoproxilo se absorbe rápidamente y se convierte en tenofovir. La administración de dosis múltiples de tenofovir disoproxilo con una comida en pacientes infectados por VIH dio como resultado, de media (%CV), unos valores de tenofovir de  $C_{max}$ , AUC y  $C_{min}$  de 326 ng/ml (el 36,6 %), 3324 ng·h/ml (el 41,2 %) y 64,4 ng/ml (el 39,4 %), respectivamente. Las concentraciones máximas de tenofovir en suero se observan durante la hora siguiente a la administración en ayunas y durante las dos horas posteriores cuando se administra con comida. La biodisponibilidad oral de tenofovir a partir de tenofovir disoproxilo en pacientes en ayunas fue aproximadamente del 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  $C_{max}$  de aproximadamente un 14 %. Tras la primera dosis de tenofovir disoproxilo en pacientes que habían tomado alimento la mediana de la  $C_{max}$  en suero estuvo en un rango de 213 ng/ml a 375 ng/ml. Sin embargo, la administración de tenofovir disoproxilo con una comida ligera no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de tenofovir.

### Distribución

Tras la administración intravenosa se estimó que el volumen de distribución de tenofovir en estado de equilibrio es de aproximadamente 800 ml/kg. Después de la administración oral de tenofovir disoproxilo, tenofovir se distribuye a la mayoría de los tejidos y las concentraciones más altas se alcanzan en el riñón, el hígado y el contenido intestinal (estudios preclínicos). Con concentraciones de tenofovir entre 0,01  $\mu\text{g/ml}$  y 25  $\mu\text{g/ml}$ , 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 sustratos para las enzimas CYP450. Además, en 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 en una concentración de 100 µmol/l no tuvo efecto en ninguna de las isoformas CYP450, excepto la CYP1A1/2, donde se observó una reducción pequeña (del 6 %), pero estadísticamente significativa del metabolismo del sustrato de CYP1A1/2. En función de estos datos, es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas en las que participen tenofovir disoproxilo y medicamentos metabolizados por CYP450.

### Eliminación

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

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

### Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de tenofovir fue independiente de la dosis de tenofovir disoproxilo en un ámbito de dosis de 75 mg 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).

### Sexo

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

### Etnia

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

### Población pediátrica

*VIH-1*: se evaluaron las propiedades farmacocinéticas en estado estacionario de tenofovir en 8 pacientes adolescentes (de 12 a < 18 años) infectados por el VIH-1 con un peso corporal  $\geq 35$  kg. La  $C_{max}$  y el  $AUC_{tau}$  medios ( $\pm$  DT) son 0,38 µg/ml  $\pm$  0,13 µg/ml y 3,39 µg·h/ml  $\pm$  1,22 µg·h/ml, respectivamente. La exposición a tenofovir lograda en pacientes adolescentes que recibieron dosis diarias por vía oral de 245 mg de tenofovir disoproxilo fue similar a las exposiciones conseguidas en los adultos que recibieron dosis orales 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 245 mg comprimidos en niños menores de 12 años o que padecieran 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 el VHB, con varios grados de insuficiencia renal definida de acuerdo al aclaramiento de creatinina basal (CrCl; función renal normal cuando el CrCl > 80 ml/min; leve con CrCl = 50 ml/min-79 ml/min; moderada con CrCl = 30 ml/min-49 ml/min y grave con CrCl = 10 ml/min-29 ml/min). Comparándolos con pacientes con función renal normal, la exposición media (%CV) de tenofovir se incrementó desde 2185 ng·h/ml (el 12 %) en sujetos con CrCl > 80 ml/min hasta 3064 ng·h/ml (el 30 %), 6009 ng·h/ml (el 42 %) y 15 985 ng·h/ml (el 45 %) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. Se prevé que las recomendaciones posológicas en pacientes que sufran una insuficiencia renal, con intervalos de dosis crecientes, tengan como resultado concentraciones plasmáticas máximas mayores y niveles de  $C_{\min}$  inferiores en pacientes con insuficiencia renal, en comparación con los pacientes con una actividad renal normal. Se desconocen las implicaciones clínicas de esta observación.

En pacientes con una nefropatía terminal (NPT; CrCl < 10 ml/min) que precisan hemodiálisis, las concentraciones de tenofovir disoproxilo entre dos sesiones de diálisis aumentaron considerablemente a lo largo de un período de 48 horas, donde alcanzaron una  $C_{\max}$  de 1032 ng/ml y un  $AUC_{0-48h}$  media de 42 857 ng·h/ml.

Se recomienda modificar el intervalo de dosificación de 245 mg de tenofovir disoproxilo en pacientes adultos que presenten un aclaramiento de creatinina de < 50 ml/min o en pacientes que ya padezcan una NPT y que precisen diálisis (ver sección 4.2).

No se ha estudiado la farmacocinética de tenofovir en pacientes adultos 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  $C_{\max}$  y  $AUC_{0-\infty}$  fue 223 ng/ml (el 34,8 %) y 2050 ng·h/ml (el 50,8 %), respectivamente, en sujetos normales, comparada con 289 ng/ml (el 46,0 %) y 2310 ng·h/ml (el 43,5 %) en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 305 ng/ml (el 24,8 %) y 2740 ng·h/ml (el 44,0 %) en sujetos con insuficiencia hepática grave.

#### Farmacocinética intracelular

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

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

#### Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)

### **EL PRINCIPIO ACTIVO TENOFOVIR DISOPROXILO Y SUS PRINCIPALES PRODUCTOS DE TRANSFORMACIÓN PERSISTEN EN EL MEDIO AMBIENTE.**

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### *Núcleo del comprimido*

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina PH101 (E-460)  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Croscarmelosa sódica  
Estearato de magnesio (E-572)

#### *Recubrimiento con película*

HPMC 2910/Hipromelosa (15 mPa s) (E-464)  
Lactosa monohidrato  
Dióxido de titanio (E-171)  
Triacetina  
Azul FD&C n.º 2/laca de aluminio carmín índigo 3 %-5 %

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años.

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con un cierre de seguridad de polipropileno a prueba de niños que contiene 30 comprimidos recubiertos con película y un desecante de gel de sílice.

Presentación disponible:

Cajas de cartón con 1 frasco de 30 comprimidos recubiertos con película.

## **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**

QILU PHARMA SPAIN S.L.

Paseo de la Castellana 40,  
planta 8, Madrid-28046,  
España

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

84647

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

Noviembre 2019

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

Abril 2023

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/>