FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tenofovir disoproxilo Aurovitas 245 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 111,87 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película de color azul, ovalados, biconvexos, con la marca “300” en una cara y “T” en la otra. El tamaño es 18 mm × 8,6 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Infección por VIH-1
Tenofovir 245 mg comprimidos recubiertos con película está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1.

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

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

La elección de tenofovir 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 está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con:

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

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

Para el tratamiento de la infección por el VIH-1 y de la hepatitis B crónica en adultos o adolescentes para quienes no sea adecuada una forma farmacéutica sólida, se debe consultar la disponibilidad de otras formulaciones más adecuadas.

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 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 se debe administrar 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- En pacientes HBeAg negativo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya evidencia de pérdida de eficacia. La interrupción del tratamiento también se puede considerar después de lograr una supresión virológica estable (es decir, durante al menos 3 años) siempre que se realice un seguimiento regular de los niveles séricos de ALT y de ADN del VHB después de la interrupción del tratamiento para detectar cualquier recaída virológica posterior. Cuando el tratamiento se prolongue durante más de 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para confirmar que continuar con la terapia seleccionada es adecuado para el paciente.

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

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 (ver sección 5.1). Consultar las Fichas Técnicas de tenofovir disoproxilo 33 mg/g gránulos y de tenofovir disoproxilo 123 mg, 163 mg y 204 mg comprimidos recubiertos con película.

No se ha establecido la seguridad y 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 en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, éste debe tomar tenofovir lo antes posible con alimentos, y continuar su pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de tenofovir 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, debe tomar otro comprimido. Si vomita más de 1 hora después de tomar tenofovir, 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 dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 4.4).

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ml/min, incluyendo pacientes en hemodiálisis. Consultar la ficha técnica de tenofovir disoproxilo 33 mg/g granulado.

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

Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min)
Para pacientes incapaces de tomar otra formulación como es tenofovir disoproxilo en forma de granulado pueden ampliarse los intervalos de dosis utilizando los comprimidos recubiertos con película de 245 mg. Se puede utilizar la administración de 245 mg de tenofovir disoproxilo cada 48 horas, según el modelado de datos farmacocinéticos obtenidos tras la administración de dosis única en sujetos VIH negativo y no infectados por VHB con diferentes grados de insuficiencia renal, incluyendo enfermedad renal en fase terminal que requiere hemodiálisis, aunque esta recomendación no ha sido confirmada en ensayos clínicos. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser cuidadosamente monitorizadas en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis
Para pacientes incapaces de tomar otra formulación como es tenofovir disoproxilo en forma de granulado y sin tratamiento alternativo disponible, pueden ampliarse los intervalos de dosis utilizando los comprimidos recubiertos con película de 245 mg, del siguiente modo:

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

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

Estos ajustes del intervalo entre dosis no han sido confirmados en ensayos clínicos. Las simulaciones sugieren que ampliar el intervalo entre dosis utilizando los comprimidos de 245 mg de tenofovir no es óptimo y podría dar como resultado un incremento de la toxicidad y, posiblemente, una respuesta inadecuada. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser cuidadosamente monitorizadas (ver secciones 4.4 y 5.2).

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

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

<u>Pacientes pediátricos</u>
No se recomienda el uso de tenofovir disoproxilo 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Forma de administración

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

Para pacientes que tienen dificultad para tragar los comprimidos recubiertos con película hay disponible una formulación de tenofovir disoproxilo en gránulos. No obstante, en circunstancias excepcionales, los comprimidos de tenofovir disoproxilo se pueden administrar deshaciendo el comprimido en al menos 100 ml de agua, zumo de naranja o zumo de uva.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

Triple terapia con análogos de nucleósidos/nucleótidos
Se ha notificado una elevada proporción de fracasos virológicos y de aparición de resistencias en estadios tempranos en pacientes con VIH cuando se administró tenofovir disoproxilo junto con lamivudina y abacavir y también con lamivudina y didanosina administrados en régimen de una vez al día.

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

Monitorización renal
Se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con tenofovir disoproxilo y que también se monitorice la función renal (aclaramiento de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

creatinina y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de tratamiento, tras tres meses de tratamiento y cada tres a seis meses a partir de entonces en los pacientes sin factores de riesgo renal. En pacientes con riesgo de insuficiencia renal, es necesaria una monitorización más frecuente de la función renal.

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

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

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

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

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

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

Pacientes adultos con aclaramiento de creatinina <50 ml/min, incluyendo pacientes en hemodiálisis:
Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxilo en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, tenofovir disoproxilo sólo debe utilizarse si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales. No se recomienda el uso de tenofovir disoproxilo en

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ni en los pacientes que precisan hemodiálisis. Si no se dispone de un tratamiento alternativo, se debe ajustar el intervalo de dosis y realizar un estrecho seguimiento de la función renal (ver secciones 4.2 y 5.2).

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

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

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

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

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

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

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

Tratamiento renal
Si se confirma que el valor del fosfato sérico es <3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) en cualquier paciente pediátrico que esté recibiendo tenofovir disoproxilo, se debe repetir en una semana la evaluación de la función renal, incluyendo la medición de la concentración de glucosa y potasio en sangre y de glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Si hay sospechas de anomalías renales o éstas se detectan, se debe

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

realizar una consulta con un nefrólogo para considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxilo.

También se debe considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxilo en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

Administración concomitante y riesgo de toxicidad renal
Se aplican las mismas recomendaciones que en los adultos (ver más arriba).

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

Efectos óseos
Tenofovir 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 inciertos (ver sección 5.1).

Si se detectan o sospechan anormalidades 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 deben ser monitorizados estrechamente en esta población de pacientes.

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

Brotes después de interrumpir el tratamiento: También se ha notificado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes que habían interrumpido el tratamiento de la hepatitis B. Las exacerbaciones post-tratamiento se asocian habitualmente con aumentos en los niveles de ADN del VHB, y en la mayoría de casos parecen ser autolimitadas. Sin embargo, se han notificado exacerbaciones graves, incluyendo muertes. La función hepática debe ser monitorizada a intervalos repetidos mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses tras la interrupción del tratamiento de la hepatitis B. Si es adecuado, deberá garantizarse la reanudación del tratamiento de la hepatitis B. En pacientes con enfermedad hepática

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que la exacerbación de la hepatitis post-tratamiento puede provocar una descompensación hepática.

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

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

Coinfección con VIH-1 y hepatitis B: Debido al riesgo de desarrollo de resistencias del VIH, tenofovir disoproxilo sólo se debe utilizar como parte de un régimen antirretroviral combinado adecuado en pacientes coinfectados por VIH/VHB. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una mayor frecuencia de anormalidades de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TAR) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos 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 medicamentos antivirales contra el virus de la hepatitis C
Se ha demostrado que la administración concomitante 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 frente al 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 ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético. Se deben considerar los posibles riesgos y beneficios asociados a la administración concomitante de ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y tenofovir disoproxilo administrado en combinación con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (p.ej., atazanavir o darunavir), particularmente en los pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de forma concomitante con tenofovir disoproxilo y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado deben ser controlados para detectar reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo.

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

Toxicidad mitocondrial tras la exposición intrauterina
Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Ha habido informes de toxicidad mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos en el útero y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos afectaron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto de forma intrauterina a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una TAR en pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TAR. 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 la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

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

Pacientes de edad avanzada

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

Excipientes

Lactosa

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.

Sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Uso concomitante no recomendado
Tenofovir no se debe administrar concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo o tenofovir alafenamida.

Tenofovir no se debe administrar 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
Dado que tenofovir se elimina principalmente por vía renal, la administración concomitante de tenofovir disoproxilo con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa mediante las proteínas de transporte OATh 1, OATh 3 o MRP 4 (p. ej., cidofovir) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de tenofovir y/o de otros medicamentos administrados de forma concomitante.

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

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

Otras interacciones
Las interacciones entre tenofovir disoproxilo y otros medicamentos se incluyen a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como "↑"; la disminución como "↓"; la ausencia de cambios como "↔"; la administración dos veces al día como "c/12 h", y la administración una vez al día como "c/24 h").

Tabla 1: Interacciones entre tenofovir disoproxilo y otros medicamentos

Medicamento por área terapéutica (dosis en mg)	**Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}**	**Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo**
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir/Ritonavir (300 c/24 h/100 c/24 h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C_{max}: ↓ 28% C_{min}: ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C_{max}: ↑ 34% C_{min}: ↑ 29%	No se recomienda un ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo las alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 51%	No se recomienda un ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo las alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada (ver sección 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 c/12 h)	Darunavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	No se recomienda un ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo las alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada (ver sección 4.4).
ITIANs		
Didanosina	La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina produce un aumento del 40-60% en la exposición sistémica a didanosina.	No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxilo con didanosina (ver sección 4.4). El aumento de la exposición sistémica a didanosina puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración concomitante de una dosis menor de didanosina, 250 mg, con tenofovir disoproxilo se ha asociado con notificaciones de altas tasas de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C_{max}: ↔	Tenofovir disoproxilo no se debe administrar concomitantemente a adefovir dipivoxil (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Entecavir	AUC: ↔ C_{max}: ↔	No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se administró conjuntamente tenofovir disoproxilo con entecavir.
Medicamentos antivirales contra el virus de la hepatitis C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)[1]	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluyendo las alteraciones 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. La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)[1]	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluyendo las alteraciones 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. La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{ma}x: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	No se recomienda un ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo las alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{ma}x: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{mi}n: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	No se recomienda un ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo las alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Dolutegravir (50 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2] AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%	No se recomienda un ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo las alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h /100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{mi}n: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{ma}x: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	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, incluyendo las alteraciones renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Cmin: ↔ 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%	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, incluyendo las alteraciones renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41% GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y lopinavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluyendo las alteraciones renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Raltegravir (400 mg c/12 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	No se recomienda un ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo las alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	Se prevé que la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir y efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con pautas de tratamiento que contengan efavirenz.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%	No se recomienda un ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo las alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg c/24 h)[3] + Darunavir (800 mg c/24 h) + Ritonavir (100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}:↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluyendo las alteraciones renales. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético (p.ej., ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔	No se requiere ajuste de dosis.

[1] Datos generados a partir de la administración concomitante de ledipasvir/sofosbuvir. La administración escalonada (12 horas de diferencia) proporcionó resultados similares.
[2] El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.
[3] Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

gestación hasta 1 o 2 meses después del parto; se hizo un seguimiento de las mujeres y sus hijos hasta 12 meses después del parto. No ha surgido ninguna señal de seguridad a partir de estos datos.

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

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

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 (incluyendo Síndrome de Fanconi), que a veces llevan a anomalías óseas (que contribuyen rara vez a fracturas). Se recomienda monitorizar la función renal de los pacientes que reciben tenofovir (ver sección 4.4).

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla resumen de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas de tenofovir disoproxilo se basa en los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. Todas las reacciones adversas se presentan en la Tabla 2.

Ensayos clínicos de VIH-1: La evaluación de las reacciones adversas a partir de los datos de los ensayos clínicos de VIH-1 se basa en la experiencia de dos ensayos en 653 pacientes, que ya habían recibido tratamiento antirretroviral, tratados con tenofovir disoproxilo (n = 443) o placebo (n = 210) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales durante 24 semanas y también en un estudio doble ciego comparativo y controlado en el cual 600 pacientes *naive* recibieron tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxilo (n = 299) o estavudina (n = 301) en combinación con lamivudina y efavirenz durante 144 semanas.

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

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

el grupo tratado con emtricitabina más tenofovir disoproxilo y del 9% (2/22) en el grupo tratado con entecavir.

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

Pacientes con hepatitis B crónica con resistencia a lamivudina: No se identificaron reacciones adversas nuevas a tenofovir disoproxilo en un ensayo aleatorizado, doble ciego (GS-US-174-0121) en el que 280 pacientes con resistencia a lamivudina recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo fumarato (n = 141) o emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato (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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) o raras (≥1/10.000 a <1/1.000).

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

Frecuencia	**Tenofovir disoproxilo**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	
Muy frecuentes:	hipofosfatemia[1]
Poco frecuentes:	hipopotasemia[1]
Raras:	acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso:	
Muy frecuentes:	mareos
Frecuentes:	dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales:	
Muy frecuentes:	diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes:	dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	pancreatitis
Trastornos hepatobiliares:	
Frecuentes:	incremento de las transaminasas
Raras:	esteatosis hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Muy frecuentes:	exantema
Raras:	angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Poco frecuentes:	rabdomiólisis[1], debilidad muscular[1]
Raras:	osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas)[1,2], miopatía[1]
Trastornos renales y urinarios:	
Poco frecuentes:	incremento de la creatinina, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi)
Raras:	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda)[2], diabetes insípida nefrogénica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Muy frecuentes:	astenia
Frecuentes:	cansancio

[1] Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta, no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxilo.
[2] Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia post-comercialización pero no se observó en los ensayos clínicos aleatorizados controlados o en el programa de acceso expandido de tenofovir disoproxilo. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a tenofovir disoproxilo en ensayos clínicos aleatorizados controlados y en el programa de acceso expandido (n = 7.319).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

VIH-1 y hepatitis B:

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

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

VIH-1

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Hepatitis B

Exacerbaciones de la hepatitis durante el tratamiento
En ensayos clínicos en pacientes que no habían recibido antes tratamiento con nucleósidos se produjeron elevaciones de ALT >10 veces el LSN (límite superior de la normalidad) y >2 veces el nivel basal, en el 2,6% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo. Las elevaciones de ALT durante el tratamiento tuvieron un tiempo medio de inicio de 8 semanas y se resolvieron con el tratamiento continuado y, en la mayoría de los casos, se asociaron con una reducción ≥2 $\log_{10}$ 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 estudios aleatorizados (ensayos GS-US-104-0321 y GS-US-104-0352) en 184 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 (de 2 a <18 años), que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo (n=93) o placebo/tratamiento comparativo activo (n=91) en asociación con otros fármacos antirretrovirales durante 48 semanas (ver sección 5.1). Las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo fueron coherentes con las observadas en los ensayos clínicos del tenofovir disoproxilo en adultos (ver sección 4.8 *Tabla resumen de reacciones adversas* y 5.1).

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

En el ensayo GS-US-104-0352, 8 de 89 pacientes pediátricos (9,0%) expuestos a tenofovir disoproxilo (mediana de la exposición a tenofovir disoproxilo 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 disoproxilo. Siete pacientes tenían unos valores de tasa de filtración glomerular (TFG) estimada entre 70 y 90 ml/min/1,73 m^2. De ellos, 3 pacientes presentaron un descenso clínicamente significativo de la TFG estimada que mejoró tras la suspensión de tenofovir disoproxilo.

Hepatitis B crónica
La evaluación de las reacciones adversas se basa en un estudio aleatorizado (ensayo GS-US-174-0115) en 106 pacientes adolescentes (de 12 a <18 años) con hepatitis B crónica en tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxilo (n=52) o placebo (n=54) durante 72 semanas y en un estudio aleatorizado (estudio

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

GS-US-174-0144) en 89 pacientes con hepatitis B crónica (de 2 a <12 años) en tratamiento con tenofovir disoproxilo (n=60) o placebo (n=29) durante 48 semanas. Las reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo concordaron con las observadas en los ensayos clínicos de tenofovir disoproxilo en adultos (ver secciones 4.8 *Tabla resumen de reacciones adversas* y 5.1).

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

Otra(s) población(es) especial(es)

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

Pacientes con insuficiencia renal
Dado que tenofovir disoproxilo puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal en los pacientes adultos con insuficiencia renal tratados con tenofovir (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2). No se recomienda el uso de tenofovir disoproxilo 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.

4.9. Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos
Tenofovir disoproxilo fumarato es la sal fumarato del profármaco tenofovir disoproxilo. Tenofovir disoproxilo es absorbido y transformado al principio activo tenofovir, que es un análogo de nucleósido monofosfato (nucleótido). Posteriormente, tenofovir se transforma en el metabolito activo, difosfato de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tenofovir, un terminador de la cadena, por enzimas celulares expresadas de forma constitutiva. El difosfato de tenofovir tiene una semivida intracelular de 10 horas en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) activadas, y de 50 horas en dichas células en reposo. El difosfato de tenofovir inhibe la transcriptasa inversa del VIH-1 y la polimerasa del VHB, al competir con el sustrato natural desoxirribonucleótido por el sitio de unión, y se incorpora al ADN provocando la terminación de la cadena. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas celulares α, β y γ. A concentraciones de hasta 300 µmol/l, se ha observado también que tenofovir no tiene efecto en la síntesis del ADN mitocondrial o en la producción de ácido láctico en ensayos *in vitro*.

Datos relativos al VIH

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

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

En el ensayo GS-99-907, 550 pacientes adultos pretratados con terapia antirretroviral fueron tratados con placebo o con 245 mg de tenofovir disoproxilo durante 24 semanas. El recuento celular basal medio de CD4 era de 427 células/mm3, el nivel medio inicial del ARN plasmático del VIH-1 era de 3,4 log_{10} copias/ml (78% de los pacientes presentaban una carga viral <5.000 copias/ml) y la duración media del tratamiento previo de VIH era de 5,4 años. El análisis genotípico basal del VIH aislado en 253 pacientes reveló que el 94% de los pacientes tenían mutaciones de resistencia a VIH-1 asociadas a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, un 58% tenían mutaciones asociadas a inhibidores de la proteasa y un 48% tenían mutaciones asociadas a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

En la semana 24, el cambio medio ponderado por tiempo desde el inicio en los niveles del ARN del VIH-1 log_{10} en plasma ($DAVG_{24}$) fue de -0,03 log_{10} copias/ml para el grupo de placebo y -0,61 log_{10} copias/ml para el de 245 mg de tenofovir disoproxilo ($p<0,0001$). Se observó una diferencia estadísticamente significativa en favor de 245 mg de tenofovir disoproxilo en el cambio medio ponderado por tiempo desde

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

el punto de partida a la semana 24 ($DAVG_{24}$) para el recuento de CD4 (+13 células/mm^3 para 245 mg de tenofovir disoproxilo comparado con -11 células/mm^3 para placebo, valor-p = 0,0008). La respuesta antiviral de tenofovir disoproxilo se mantuvo durante 48 semanas ($DAVG_{48}$ fue de -0,57 log_{10} copias/ml, la proporción de pacientes con ARN del VIH-1 por debajo de 400 o 50 copias/ml fue de 41% y 18% respectivamente). Ocho (2%) pacientes tratados con 245 mg de tenofovir disoproxilo desarrollaron la mutación K65R durante las primeras 48 semanas.

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

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

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

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

Datos relativos al VHB

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

En ambos ensayos, tenofovir disoproxilo fue significativamente superior a adefovir dipivoxil para la variable principal de eficacia de respuesta completa (definida como niveles de ADN del VHB <400 copias/ml y mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en el índice de fibrosis de Knodell). El tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxilo también se asoció con una proporción significativamente mayor de pacientes con ADN del VHB <400 copias/ml, cuando se comparó con el tratamiento con 10 mg de adefovir dipivoxil. 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 ensayo GS-US-174-0103 una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de tenofovir disoproxilo que en el de adefovir dipivoxil, presentó un nivel normal de ALT y consiguió la pérdida de HBsAg en la semana 48 (ver la Tabla 3).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

* Valor-p frente a adefovir dipivoxil <0,05.
[a] Respuesta completa definida como niveles de ADN del VHB <400 copias/ml y mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en la fibrosis de Knodell.
[b] Mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en la fibrosis de Knodell.
[c] El cambio de la mediana desde el nivel basal del ADN del VHB solamente refleja la diferencia entre el nivel basal de ADN del VHB y el límite de detección (LD) del ensayo.
[d] La población utilizada para el análisis de la normalización de los niveles de ALT incluía sólo pacientes con un nivel de ALT por encima del LSN en el momento basal.
n/a= no procede.

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Experiencia más allá de 48 semanas en los ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103
En los ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103, tras recibir tratamiento doble ciego durante 48 semanas (245 mg de tenofovir disoproxilo, o 10 mg de adefovir dipivoxil), los pacientes pasaron, sin interrupción del tratamiento, a la fase abierta con tenofovir disoproxilo. En los ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103, el 77% y el 61% de los pacientes continuaron en el ensayo hasta la semana 384, respectivamente. En las semanas 96, 144, 192, 240, 288 y 384, se mantuvieron la supresión viral y las respuestas bioquímica y serológica con el tratamiento continuado con tenofovir disoproxilo (ver a continuación Tablas 4 y 5).

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

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

[a] Basado en el algoritmo de Evaluación a Largo Plazo (Análisis ELP) – Los pacientes que interrumpieron el ensayo en algún momento antes de la semana 384 debido a un criterio de finalización definido en el protocolo, así como aquellos que completaron la semana 384, están incluidos en el denominador.
[b] 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 48 semanas en abierto.
[c] 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 48 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.
[d] La población utilizada para el análisis de la normalización de los niveles de ALT incluía sólo pacientes con un nivel de ALT por encima del LSN en el momento basal.
[e] 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 96 semanas en abierto.
[f] 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 96 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.
[g] 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 144 semanas en abierto.
[h] 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 144 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.
[i] 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 192 semanas en abierto.
[j] 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 192 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.
[k] Un paciente de este grupo se volvió HBsAg negativo por primera vez en la consulta de la semana 240 y continuaba en el estudio en el momento del corte de los datos. No obstante, la pérdida de HBsAg del sujeto se confirmó finalmente en la siguiente consulta.
[l] 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 240 semanas en abierto.
[m] 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 240 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[n] Las cifras que se presentan son porcentajes acumulados basados en un análisis Kaplan Meier excluyendo los datos recogidos después de la adición de emtricitabina a tenofovir disoproxilo en abierto (KM-Tenofovir disoproxilo).
[o] 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 336 semanas en abierto.
[p] 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 336 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.
n/a= no procede.

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

los pacientes con cirrosis en el momento basal no presentaron cambios o tuvieron una mejoría de la fibrosis (índice de fibrosis de Ishak). De los 94 pacientes con cirrosis en el momento basal (índice de fibrosis de Ishak: 5-6), un 26% (24) no experimentaron cambios del índice de fibrosis de Ishak y un 72% (68) experimentaron una regresión de la fibrosis en la semana 240 con una reducción del índice de fibrosis de Ishak de al menos 2 puntos.

Tabla 6: Respuesta histológica (%) en sujetos compensados HBeAg negativos y HBeAg positivos en la semana 240 en comparación con el momento basal

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

[a] La población utilizada para el análisis de la histología incluía sólo pacientes con datos disponibles de biopsia hepática (Ausentes = Excluidos) en la semana 240. Se excluye la respuesta después de la adición de emtricitabina (un total de 17 sujetos en ambos ensayos).
[b] Mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en el índice de fibrosis de Knodell.
[c] 48 semanas doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de hasta 192 semanas en abierto.
[d] 48 semanas doble ciego con 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 ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, de 48 semanas de duración en el que se administraron 245 mg de tenofovir disoproxilo a pacientes adultos coinfectados con VIH-1 y hepatitis B crónica que habían sido previamente tratados con lamivudina (ensayo ACTG 5127), el nivel sérico medio de ADN del VHB en el momento basal en pacientes aleatorizados al grupo de tenofovir fue de 9,45 $\log_{10}$ copias/ml (n = 27). El tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxilo se asoció con un cambio medio en el nivel sérico de ADN del VHB de -5,74 $\log_{10}$ copias/ml (n = 18) con respecto al nivel basal, en pacientes en los que se disponía de datos en la semana 48. Además, el 61% de los pacientes presentó valores normales de ALT en la semana 48.

Experiencia en pacientes con replicación viral persistente (ensayo GS-US-174-0106)
La eficacia y seguridad de 245 mg de tenofovir disoproxilo o de 245 mg de tenofovir disoproxilo administrado junto con 200 mg de emtricitabina ha sido evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego (ensayo GS-US-174-0106), en pacientes adultos HBeAg positivo y HBeAg negativo que presentaron viremia persistente (ADN del VHB ≥1.000 copias/ml) mientras recibieron 10 mg de adefovir dipivoxil durante más de 24 semanas. En el momento basal, el 57% de los pacientes aleatorizados a tenofovir disoproxilo frente al 60% de los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento con emtricitabina más tenofovir disoproxilo, habían sido previamente tratados con lamivudina. De forma general, en la semana 24 un 66% (35/53) de los pacientes tratados con un régimen que contenía tenofovir disoproxilo presentaron niveles de ADN del VHB <400 copias/ml (< 69 UI/ml), frente a un 69% (36/52) de pacientes tratados con emtricitabina más tenofovir disoproxilo (p = 0,672). Además, el 55% (29/53) de los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo tuvieron ADN del VHB indetectable (<169 copias/ml [<29 UI/ml]; límite de cuantificación del ensayo de VHB Cobas TaqMan de Roche) frente al 60% (31/52) de los pacientes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

El ensayo GS-US-174-0108 es un ensayo aleatorizado, doble ciego, con control activo que evalúa la eficacia y la seguridad de tenofovir disoproxilo (n = 45), emtricitabina más tenofovir disoproxilo (n = 45) y entecavir (n = 22), en pacientes con enfermedad hepática descompensada. En el brazo de tratamiento de tenofovir disoproxilo, los pacientes tenían una media del índice de CPT de 7,2, una media de ADN del VHB de 5,8 $\log_{10}$ copias/ml y una media de ALT sérico de 61 U/l en el nivel basal. El 42% (19/45) de los pacientes tenían al menos 6 meses de experiencia previa con lamivudina, el 20% (9/45) de los pacientes tenían experiencia previa con adefovir dipivoxil y 9 de 45 pacientes (20%) tenían mutaciones de resistencia a lamivudina y/o a adefovir dipivoxil en el nivel basal. Las variables co-primarias de seguridad fueron el abandono debido a un acontecimiento adverso y el incremento confirmado de creatinina sérica ≥0,5 mg/dl o fosfato sérico confirmado de <2 mg/dl.

En pacientes con índices CPT ≤ 9, el 74% (29/39) del grupo de tratamiento de tenofovir disoproxilo y el 94% (33/35) de emtricitabina más tenofovir disoproxilo alcanzaron unos niveles de ADN del VHB de <400 copias/ml tras 48 semanas de tratamiento.

En general, los datos derivados de este ensayo son demasiado limitados para extraer unas conclusiones definitivas sobre la comparación de emtricitabina más tenofovir disoproxilo frente a tenofovir disoproxilo (ver la Tabla 7 a continuación).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

	Estudio 174-0108		
Parámetro	Tenofovir disoproxilo 245 mg (n = 45)	Emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxilo245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg o 1 mg) (n = 22)
Fallo de tolerabilidad (abandono permanente del medicamento del estudio debido a un acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento) n (%)a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Incremento confirmado de creatinina sérica ≥0,5 mg/dl desde el nivel basal, o fosfato sérico confirmado de <2 mg/dl n (%)b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
ADN del VHB n (%) <400 copias/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) ALT normal	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥2 puntos de disminución de CPT desde el nivel basal n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Cambio medio desde el nivel basal en el índice CPT	-0,8	-0,9	-1,3
Cambio medio desde el nivel basal en el índice MELD	-1,8	-2,3	-2,6

[a] valor-p comparando la combinación de los grupos de tenofovir frente al brazo de entecavir = 0,622.
[b] valor-p comparando la combinación de los brazos de tenofovir frente al grupo de entecavir = 1,000.

Experiencia más allá de 48 semanas en el ensayo GS-US-174-0108
Considerando como fracaso los pacientes que no hayan completado o hayan cambiado el tratamiento (NC/S=F), el 50% (21/42) de los sujetos tratados con tenofovir disoproxilo, el 76% (28/37) de los sujetos tratados con emtricitabina más tenofovir disoproxilo y el 52% (11/21) de los sujetos tratados con entecavir alcanzaron un ADN del VHB <400 copias/ml en la semana 168.

Experiencia en pacientes con VHB con resistencia a lamivudina a 240 semanas (ensayo GS-US-174-0121)
La eficacia y seguridad de 245 mg de tenofovir disoproxilo se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego (GS-US-174-0121) en pacientes HBeAg positivo y HBeAg negativo (n = 280) con enfermedad hepática compensada, viremia (ADN del VHB ≥ 1.000 UI/ml) y evidencia genotípica de resistencia a lamivudina (rtM204I/V +/- rtL180M). Sólo cinco pacientes presentaban mutaciones de resistencia asociadas a adefovir en el momento basal. Se aleatorizó a 141 y 139 sujetos adultos a sendos 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

basal, el 52,5% de los sujetos eran HBeAg negativo, el 47,5% eran HBeAg positivo, el nivel medio de ADN del VHB era de 6,5 $\log_{10}$ copias/ml y el ALT medio era de 79 U/l, respectivamente.

Tras 240 semanas de tratamiento, 117 de 141 sujetos (83%) aleatorizados a tenofovir disoproxilo presentaban un ADN del VHB <400 copias/ml y 51 de 79 sujetos (65%) experimentaron una normalización de los niveles de ALT. Tras 240 semanas de tratamiento con emtricitabina más tenofovir disoproxilo, 115 de 139 sujetos (83%) presentaban un ADN del VHB <400 copias/ml y 59 de 83 sujetos (71%) experimentaron una normalización de los niveles de ALT. Entre los sujetos HBeAg positivo aleatorizados a tenofovir disoproxilo, 16 de 65 sujetos (25%) presentaron pérdida de HBeAg y 8 de 65 sujetos (12%) experimentaron seroconversión anti-HBe hasta la semana 240. Entre los sujetos HBeAg positivo aleatorizados a emtricitabina junto con tenofovir disoproxilo, 13 de 68 sujetos (19%) presentaron pérdida de HBeAg y 7 de 68 sujetos (10%) experimentaron seroconversión anti-HBe hasta la semana 240. Dos sujetos aleatorizados a tenofovir disoproxilo 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 con resistencia a tenofovir disoproxilo.

Doscientos quince pacientes HBeAg negativo (GS-US-174-0102, n = 125) y HBeAg positivo (GS-US-174-0103, n = 90) que se aleatorizaron inicialmente a tratamiento doble ciego con 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 con resistencia a tenofovir disoproxilo.

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

En el ensayo GS-US-174-0121, 141 pacientes con sustituciones de resistencia a lamivudina en el nivel basal recibieron tenofovir disoproxilo durante un máximo de 240 semanas. De forma acumulada, 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

aislados de VHB a nivel basal y en tratamiento fueron atribuibles a 2 de 4 pacientes. En estos aislados no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilo.

En un ensayo en población pediátrica (GS-US-174-0115), 52 pacientes (incluyendo 6 pacientes con mutaciones de resistencia en el nivel basal a lamivudina) recibieron inicialmente tenofovir disoproxilo enmascarado hasta 72 semanas y, más tarde, 51/52 pacientes cambiaron a tenofovir disoproxilo en abierto (grupo tenofovir disoproxilo-tenofovir disoproxilo). Se realizaron evaluaciones genotípicas en todos los pacientes de este grupo con ADN del VHB >400 copias/ml en las semanas 48 (n = 6), 72 (n = 5), 96 (n = 4), 144 (n = 2) y 192 (n = 3). Cincuenta y cuatro pacientes (incluyendo 2 pacientes con mutaciones de resistencia en el nivel basal a lamivudina) recibieron inicialmente tratamiento ciego con placebo durante 72 semanas y 52/54 pacientes siguieron con 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 estos aislados no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia al tenofovir disoproxilo.

En un estudio pediátrico (GS-US-174-0144), los datos genotípicos de aislados de emparejados en el nivel basal y en tratamiento frente al VHB y de pacientes que recibieron tratamiento ciego con tenofovir disoproxilo fueron atribuibles a 9 de 10 pacientes en la semana 48 que tenían ADN plasmático del VHB >400 copias/ml. Los datos genotípicos de la pareja de aislados en el nivel basal y en tratamiento frente al VHB de pacientes que cambiaron del tratamiento ciego con tenofovir disoproxilo (grupo TDF-TDF) o con placebo (grupo PLB-TDF) al tratamiento en fase abierta con tenofovir disoproxilo tras al menos 48 semanas de tratamiento ciego fueron atribuibles a 12 de 16 pacientes en la semana 96, a 4 de 6 pacientes en la semana 144 y a 4 de 4 pacientes en la semana 192 que tenían un ADN plasmático del VHB >400 copias/ml. En estos aislados no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilo en las semanas 48, 96, 144 o 192.

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Se han notificado reducciones de la DMO en pacientes pediátricos. En los pacientes que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo, o estavudina o zidovudina, los valores basales de la puntuación Z media de la DMO de la columna lumbar fueron de -1,034 y -0,498 respectivamente, y los valores basales de la puntuación Z media de la DMO corporal total de -0,471 y -0,386. Los cambios medios en la semana 48 (fin de la fase aleatorizada) fueron de 0,032 y 0,087 en la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar, y de -0,184 y -0,027 en la puntuación Z de la DMO corporal total en los grupos con tenofovir disoproxilo y con estavudina o zidovudina, respectivamente. La tasa media de aumento del hueso de la columna lumbar en la semana 48 fue similar entre el grupo tratado con tenofovir disoproxilo y el tratado con estavudina o zidovudina. El aumento del hueso corporal total fue menor en el grupo tratado con tenofovir disoproxilo en comparación con el tratado con estavudina o zidovudina. Un sujeto tratado con tenofovir disoproxilo y ninguno de los sujetos tratados con estavudina o zidovudina experimentaron una pérdida significativa (>4%) en la semana 48. Las puntuaciones Z de la DMO disminuyeron en -0,012 para la columna lumbar y en -0,338 para todo el cuerpo en los 64 sujetos que fueron tratados con tenofovir disoproxilo durante 96 semanas. Las puntuaciones Z de la DMO no se ajustaron por peso y estatura.

En el 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 a exposición al tenofovir disoproxilo, 331 semanas).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

anteriormente tratados con nucleós(t)idos y el 83% de los pacientes con resistencia a la lamivudina lograron un ADN del VHB <400 copias/ml en la semana 72.
Treinta y uno de los 32 pacientes anteriormente tratados con nucleós(t)idos habían recibido tratamiento previo con lamivudina. En la semana 72, el 96% (27/28) de los pacientes con actividad inmune (ADN del VHB $\geq 10^5$ copias/ml, ALT plasmática >1,5 veces el LSN) del grupo de tratamiento con tenofovir disoproxilo y el 0% (0/32) de los pacientes del grupo con placebo tenían un ADN del VHB <400 copias/ml. El setenta y cinco por ciento (21/28) de los pacientes con actividad inmune del grupo con tenofovir disoproxilo presentaban una ALT normal en la semana 72, frente al 34% (11/32) de los del grupo con placebo.

Tras 72 semanas de tratamiento aleatorizado ciego, los sujetos pudieron cambiar al tratamiento con tenofovir disoproxilo en abierto hasta la semana 192. Tras la semana 72, la supresión virológica se mantuvo para aquellos que recibieron tenofovir disoproxilo a doble ciego seguido de tenofovir disoproxilo en abierto (grupo 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

	Momento basal		Semana 72		Semana 192	
	Tenofovir disoproxilo -tenofovir disoproxilo	**PLB-tenofovir disoproxilo**	**Tenofovir disoproxilo -tenofovir disoproxilo**	**PLB-tenofovir disoproxilo**	**Tenofovir disoproxilo -tenofovir disoproxilo**	**PLB-tenofovir disoproxilo**
Puntuación Z media (DE) de la DMO en la columna lumbar[a]	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Cambio medio (DE) de la puntuación Z de la DMO en la columna lumbar desde el momento basal[a]	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Puntuación Z media (DE) de la DMO en todo el cuerpo[a]	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Cambio medio (DE) de la puntuación Z de la DMO en todo el cuerpo desde el momento basal[a]	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Reducción de al menos un 6% de la DMO de la columna lumbar[b]	NA	NA	1,9% (1 sujeto)	0%	3,8% (2 sujetos)	3,7% (2 sujetos)
Reducción de al menos un 6% de la DMO en todo el cuerpo[b]	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 sujeto)
Aumento porcentual medio de la DMO en la columna lumbar	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Aumento porcentual medio de la DMO en todo el cuerpo	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = No procede

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

[b] Criterio principal de seguridad durante la semana 72

En el estudio GS-US-174-0144, 89 pacientes HBeAg negativo y HBeAg positivo de 2 a <12 años de edad con hepatitis B crónica recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo a una dosis de 6,5 mg/kg hasta una dosis máxima de 245 mg (n=60) o placebo (n=29) administrado una vez al día durante 48 semanas. Los sujetos no debían de haber recibido nunca tenofovir disoproxilo, con ADN del VHB >105 copias/ml (~ 4,2 $\log_{10}$ UI/ml) y ALT >1,5 veces el LSN (límite superior de la normalidad) en la fase de selección. En la semana 48, el 77% (46 de 60) de los pacientes del grupo de tratamiento con tenofovir disoproxilo y el 7% (2 de 29) de los pacientes del grupo con placebo presentaban un ADN del VHB <400 copias/ml (69 UI/ml). El 66% (38 de 58) de los pacientes del grupo con tenofovir disoproxilo presentaban una ALT normalizada en la semana 48, frente al 15% (4 de 27) de los del grupo con placebo. El 25% (14 de 56) de los pacientes del grupo con tenofovir disoproxilo y el 24% (7 de 29) de los pacientes del grupo con placebo lograron la seroconversión de HBeAg en la semana 48.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

NA = No procede

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Absorción

Tras la administración oral de tenofovir disoproxilo en pacientes infectados por VIH, tenofovir disoproxilo es rápidamente absorbido y convertido en tenofovir. La administración de dosis múltiples de tenofovir disoproxilo con una comida en pacientes infectados por VIH dio como resultado, de media (%CV) unos valores de tenofovir de $C_{máx}$, AUC y C_{min} de 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml y 64,4 (39,4%) ng/ml, respectivamente. Las concentraciones máximas de tenofovir en suero, se observan durante la hora siguiente a la administración en ayunas y en dos horas 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 $C_{máx}$ de aproximadamente un 14%. Tras la primera dosis de tenofovir disoproxilo en pacientes que habían tomado alimento la media de la $C_{máx}$ en suero estuvo varió de 213 a 375 ng/ml. Sin embargo, la administración de tenofovir disoproxilo con una comida ligera no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de tenofovir.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

Tenofovir 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 terminal 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 (OATh) 1 y 3 y lo excretan a la orina mediante la proteína resistente a polifármacos 4 (MRP 4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Linealidad/No linealidad
La farmacocinética de tenofovir fue independiente de la dosis de tenofovir disoproxilo en un intervalo de dosis de 75 a 600 mg y no se vio afectada por la administración repetida a ningún nivel de dosis.

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

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

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

Población pediátrica
VIH-1: Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas en el estado estacionario de tenofovir en ocho pacientes adolescentes (de 12 a <18 años) infectados por el VIH-1, con un peso corporal ≥35 kg. Los valores medios (±DE) de C_{max} y AUC_{tau} son 0,38 ± 0,13 µg/ml y 3,39 ± 1,22 µg·h/ml, respectivamente. La exposición a tenofovir alcanzada en los pacientes adolescentes que recibieron dosis diarias por vía oral de 245 mg de tenofovir disoproxilo fue similar a las exposiciones alcanzadas en los adultos que recibieron dosis una vez al día de 245 mg de tenofovir disoproxilo.

Hepatitis B crónica: La exposición a tenofovir en el estado estacionario en pacientes adolescentes infectados por el VHB (de 12 a <18 años) que recibieron una dosis diaria por vía oral de 245 mg de tenofovir disoproxilo fue similar a las exposiciones alcanzadas 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 VIH1 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 con insuficiencia renal.

Insuficiencia renal
Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir se determinaron después de la administración de una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxilo a 40 pacientes adultos no infectados con VIH ni con VHB, con varios grados de insuficiencia renal definida de acuerdo al aclaramiento de creatinina basal (CrCl) (función renal normal cuando el ClCr >80 ml/min; leve con ClCr = 50-79 ml/min; moderada con ClCr = 30-49 ml/min y grave con ClCr = 10-29 ml/min). Comparándolos con pacientes con función renal normal, la exposición media (%CV) de tenofovir se incrementó desde 2.185 (12%) ng·h/ml en sujetos con ClCr > 80 ml/min hasta 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng·h/ml y 15.985 (45%) ng·h/ml en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave respectivamente. Se espera que las dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia renal, con aumento del intervalo de dosis, den lugar a concentraciones plasmáticas más altas y a menores niveles de C_{min} en pacientes con insuficiencia renal comparados con pacientes con función renal normal. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos hechos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

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

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

Insuficiencia hepática

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

Farmacocinética intracelular

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios 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 ≥5 veces la exposición en los pacientes pediátricos o adultos; se produjo toxicidad ósea en monos infectados jóvenes, a exposiciones muy altas después de la administración por vía subcutánea (≥40 veces la exposición en los pacientes). Los resultados de los estudios en las ratas y monos indicaron que se produjo una disminución en la absorción intestinal de fosfatos atribuible al principio activo, con una posible reducción secundaria de la DMO ósea.

Los estudios de genotoxicidad 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* de micronúcleos de médula ósea de ratón.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERM)
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
Croscarmelosa sódica
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Almidón de maíz pregelatinizado
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido
Hipromelosa 2910
Lactosa monohidrato
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina
Laca de aluminio azul FD&C 2 (3-5%) EHD (E132)
Laca de aluminio azul FD&C 2 (3-5%) SEN (E132)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tenofovir disoproxilo Aurovitas comprimidos recubiertos con película está disponible en:
Blíster: Poliamida/Aluminio/PVC-Aluminio o PVC/PVdC-Aluminio.
Frasco de HDPE: Frasco de HDPE de color blanco opaco con cierre a prueba de niños de polipropileno con desecante de gel de sílice.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tamaños de envase:
Blíster: 30 comprimidos recubiertos con película.
Frascos de HDPE: 30, 90 y 90 (3×30) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82.332

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

Fecha de la primera autorización: diciembre 2017
Fecha de la renovación de la autorización: mayo 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2023

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios