

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lamivudina/Tenofovir disoproxilo Cipla 300 mg/245 mg comprimidos recubiertos con película.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de lamivudina y 300 mg de tenofovir disoproxilo fumarato equivalente a 245mg de tenofovir disoproxilo:

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 6,58 mg de sodio,

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,245mg de lecitina (de soja).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos de color blanco o casi blanco, con forma de cápsula, biconvexos, marcados con “LT” en una cara y lisos por la otra.

Longitud: 18.1 mm ± 0.2 mm

Grosor: 8.6 mm ± 0.2 mm

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Infección por HIV-1

Los comprimidos de Lamivudina/Tenofovir disoproxilo están indicados como parte de la terapia antirretroviral para el tratamiento de adultos de más de 18 años infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

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

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

La terapia deberá iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

## Posología

### Adultos

La dosis recomendada de lamivudina/tenofovir disoproxilo comprimidos para el tratamiento del VIH es 300 mg/245mg (un comprimido) una vez al día por vía oral con alimentos.

Están disponibles unas presentaciones de lamivudina y de tenofovir por separado para el tratamiento del VIH si es necesario discontinuar o modificar la dosis de uno de los componentes de los comprimidos de Lamivudina/tenofovir. Ver la información de las fichas técnicas de estos medicamentos.

### Población pediátrica

Los comprimidos de Lamivudina/Tenofovir disoproxilo no están recomendados para el uso en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, dado que no existen datos suficientes de estudios de eficacia y seguridad (ver sección 5.1).

### Edad avanzada

No hay datos disponibles sobre los que se pueda hacer una recomendación posológica para pacientes mayores de 65 años (ver sección 4.4).

### Insuficiencia renal

#### *Lamivudina*

Las concentraciones de lamivudina aumentan en pacientes con alteración renal moderada a grave, debido a una disminución del aclaramiento (ver tablas).

#### *Tenofovir disoproxilo*

Los datos sobre la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxilo en pacientes adultos con insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) son limitados y la seguridad a largo plazo para insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) no ha sido evaluada. Por lo tanto, en pacientes adultos con insuficiencia renal, tenofovir disoproxilo sólo debe utilizarse si el beneficio potencial sobrepasa los riesgos.

### *Recomendaciones posológicas*

<b>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</b>	<b>Primera dosis</b>	<b>Dosis de mantenimiento</b>
≥50	300 mg	300 mg una vez al día
Insuficiencia renal moderada (CrCl 30-49 mL/min)	No hay datos disponibles Los comprimidos de Lamivudina/Tenofovir disoproxilo no se recomienda porque la reducción de dosis no puede alcanzarse con la combinación a dosis fija.	
Insuficiencia renal grave (CrCl <	No hay datos disponibles	

30 mL/min) y pacientes en hemodiálisis	Los comprimidos de Lamivudina/Tenofovir disoproxilo no se recomienda porque la reducción de dosis no puede alcanzarse con la combinación a dosis fija.
--	--

#### Forma de administration

Comprimidos para administrar por via oral.

#### **4.3. Contraindicaciones**

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

Este medicamento contiene lecitina (de soja). No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

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

##### VIH-1

Dado que la supresión viral eficaz con tratamientos antirretrovirales han demostrado sustancialmente reducir el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tener en cuenta las precauciones para prevenir la transmisión de acuerdo a las guías nacionales.

##### Toxicidad mitocondrial tras la exposición en el útero

Los análogos de nucleótido y de nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial, que es más pronunciado con estavudina, didanosina y zidovudina. Hay informes de toxicidad mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos en el útero y/o post-parto a análogos de nucleósido, estos se han dado predominantemente en tratamiento con regímenes que contienen zidovudina. Los principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonia, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto en el útero a análogos de nucleótido o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, deben someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible toxicidad mitocondrial. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

##### Peso y parámetros metabólicos

Durante la terapia antirretroviral puede producirse un aumento de peso, de los niveles de lípidos en plasma y de glucosa. Tales cambios pueden estar relacionados con el control de la enfermedad y del estilo de vida. Para los lípidos, hay evidencia en algunos casos de un efecto del tratamiento, mientras que para el aumento de peso, no hay una evidencia fuerte que relacione esto a un tratamiento particular. Para monitorizar los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, referirse a las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

##### Síndrome de Reconstitución inmune

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

También se han reportado alteraciones autoinmunes (tales como el síndrome de Grave y la hepatitis autoinmune) en la aparición de la reconstitución inmune, no obstante, el tiempo reportado de aparición es más variable y estas reacciones pueden aparecer muchos meses tras el inicio del tratamiento.

#### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TAR), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, 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.

#### Efectos renales y óseos en adultos

##### *Lamivudina*

En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, la semivida plasmática terminal de lamivudina aumenta, debido a una disminución del aclaramiento, por consiguiente, la dosis deberá ajustarse (ver sección 4.2).

##### *Efectos renales*

Tenofovir se elimina principalmente por vía renal por una combinación de mecanismo de filtración glomerular y de secreción activa tubular. Se han reportado con el uso de tenofovir en la práctica clínica habitual: fallo renal, insuficiencia renal, elevación de la creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo síndrome de Fanconi) (ver sección 4.8).

##### *Monitorización renal*

Se recomienda calcular el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con lamivudina/tenofovir disoproxilo y monitorizar la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de tratamiento, tras tres meses de tratamiento y cada tres a seis meses de tratamiento en pacientes sin factores de riesgo renales. En pacientes en riesgo renal, se recomienda una más frecuente monitorización de la función renal.

##### *Manejo del riñón*

La función renal incluyendo mediciones de glucosa en sangre, potasio en sangre y glucosa en orina, debe ser evaluada en una semana en cualquier paciente que reciba tenofovir disoproxilo si el fosfato sérico es  $< 1.5$  mg/dl (0.48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye a  $< 50$  ml/min, (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Se debe asimismo considerar el interrumpir el tratamiento con lamivudina/tenofovir disoproxilo en los pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina que haya disminuído a  $< 50$  ml/min o disminuya el fosfato sérico a  $< 1.0$  mg/dl (0.32 mmol/l).

La interrupción del tratamiento con lamivudina/tenofovir disoproxilo debe asimismo considerarse en caso de deterioro progresivo de la función renal cuando no se ha identificado otra causa.

No se ha estudiado la toxicidad renal con lamivudina/tenofovir disoproxilato. La toxicidad renal con tenofovir disoproxilato sólo se ha estudiado en un grado muy limitado en pacientes adultos con función renal disminuida (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min).

#### *Co-administración y riesgo de toxicidad renal*

Debe evitarse el uso de tenofovir disoproxilato a la vez con un uso reciente de algún medicamento nefrotóxico tales como (p.ej. aminoglicosidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleukina-2). Si el uso concomitante de tenofovir disoproxilato y agentes nefrotóxicos es inevitable, se debe monitorizar la función renal semanalmente.

Se han notificado casos de fallo renal agudo en pacientes tratados con tenofovir disoproxilato tras la iniciación de dosis altas o múltiples de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) con factores de riesgo de disfunción renal. Si tenofovir disoproxilato se administra conjuntamente con un AINE, se debe monitorizar la función renal adecuadamente.

Se ha reportado un mayor riesgo de insuficiencia renal en pacientes que recibieron tenofovir disoproxilato en combinación con ritonavir o con inhibidor de la proteasa potenciado, cobicistat. Se requiere una monitorización de la función renal en estos pacientes (ver sección 4.5). En pacientes con factores de riesgo renales, la coadministración de tenofovir disoproxilato con un inhibidor de la proteasa potenciado debe evaluarse cuidadosamente.

Tenofovir disoproxilato no se ha evaluado clínicamente en pacientes que reciben medicamentos que se secretan por la misma vía renal, incluyendo las proteínas humanas transportadoras de aniones orgánicos (hOAT) 1 y 3 o MRP 4 (p.ej. cidofovir, un medicamento nefrotóxico). Estas proteínas transportadoras pueden ser responsables de la secreción tubular y en parte, de la eliminación de tenofovir y cidofovir. Por consiguiente, la farmacocinética de estos medicamentos que se secretan por la misma vía renal incluyendo proteínas transportadoras hOAT 1 y 3 o MRP 4 pueden modificarse si se co administran. A menos que sea claramente necesario, el uso concomitante de estos medicamentos que se secretan por la misma vía renal, no se recomienda, pero si tal uso es inevitable, la función renal debe monitorizarse semanalmente (ver sección 4.5).

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

Los datos de la eficacia y la seguridad de tenofovir disoproxilato en pacientes con función renal alterada son limitados. Por lo tanto, el uso de tenofovir disoproxilato sólo debería usarse si el beneficio potencial del tratamiento supera los riesgos potenciales. En pacientes con fallo renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y en pacientes que requieran hemodiálisis, el uso de lamivudina/tenofovir no está recomendado.

#### Efectos óseos

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

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

En un ensayo clínico controlado durante 144 semanas en pacientes infectados con VIH, que comparó tenofovir disoproxilato en combinación con estavudina, con lamivudina y efavirenz en pacientes adultos naïve, se observaron disminuciones ligeras de la DMO de la cadera y columna y cambio en los biomarcadores óseos en ambos grupos de tratamiento. Las disminuciones de la DMO de la columna y los cambios de a línea base fueron significativamente mayores en el grupo de tratamiento de tenofovir disoproxilato a las 144 semanas. Los descensos en la DMO de la cadera fueron significativamente

mayores en ese grupo a las 96 semanas. No obstante, no hubo un riesgo mayor de fracturas o de anomalías óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas en este estudio.

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

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

#### Edad avanzada

Tenofovir disoproxil no ha sido estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad. Los pacientes de edad avanzada es más probable que tengan la función renal disminuida, por lo que se debe tener precaución cuando se traten pacientes ancianos con los comprimidos de lamivudina/tenofovir.

#### Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben lamivudina/tenofovir o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH y, por consiguiente, deberán permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

#### Pancreatitis

Raramente han aparecido casos de pancreatitis. Sin embargo, no está claro si estos casos se debieron al tratamiento antirretroviral o a la enfermedad por VIH subyacente. El tratamiento con lamivudina deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anomalías de laboratorio indicativas de pancreatitis.

#### *Enfermedad hepática*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de lamivudina/tenofovir en pacientes con alteraciones hepáticas subyacentes. La farmacocinética de lamivudina y tenofovir se han estudiado en pacientes con daño hepático y no se requiere un ajuste de dosis.

#### *Pacientes con hepatitis B o virus hepatitis C*

Los pacientes infectados por VIH-1 con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Los médicos deben dirigirse a las guías para el VIH para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes coinfectados con el virus de la Hepatitis B o virus de la hepatitis C. En caso de tratamiento antivírico concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto para estos fármacos.

Si se interrumpe el tratamiento con lamivudina/tenofovir en pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y las pruebas de laboratorio y durante al menos unos meses tras la finalización del tratamiento, ya que la retirada de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado, y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de

empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento (ver sección 4.8).

Los datos de seguridad y eficacia de tenofovir disoproxil en pacientes transplantados son muy limitados

Los datos de seguridad y eficacia de tenofovir disoproxil son limitados en pacientes infectados con el VHB con enfermedad hepática descompensada y que tienen una puntuación Child-Pugh-Turcotte (CPT) >9. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de experimentar reacciones adversas graves hepáticas y renales. Por lo tanto, los parámetros hepatobiliares y renales deben monitorizarse en esta población de pacientes.

### *Exacerbaciones de la hepatitis*

*Exacerbaciones durante el tratamiento:* Las exacerbaciones espontáneas en hepatitis B crónica son relativamente frecuentes y se caracterizan por incrementos transitorios de ALT sérica. Tras el inicio de la terapia antiviral, las ALT séricas aumentarán en algunos pacientes (ver sección 4.8). En los pacientes con enfermedad hepática compensada, estos incrementos en ALT séricas generalmente no van acompañados por un incremento en las concentraciones de bilirrubina sérica o de descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden poseer un mayor riesgo de descompensación hepática tras la exacerbación de la hepatitis y por lo tanto deben ser monitorizados estrechamente durante el tratamiento.

*Exacerbaciones tras la interrupción del tratamiento:* También se han notificado exacerbaciones agudas de hepatitis en pacientes que han interrumpido el tratamiento de la hepatitis B. Las exacerbaciones post tratamiento se asocian habitualmente con elevación de ADN-VHB y la mayoría parece ser autolimitante. No obstante, se han reportado exacerbaciones graves, incluyendo fatales. La función hepática debe monitorizarse a intervalos regulares con seguimiento de laboratorio y clínico durante al menos 6 meses tras la discontinuación del tratamiento de la hepatitis B. Si es apropiado, se debe garantizar la reanudación del tratamiento de la hepatitis B. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda la interrupción del tratamiento puesto que la exacerbación post-tratamiento de la hepatitis puede producir una descompensación hepática.

Las exacerbaciones hepáticas son especialmente graves y en algunos casos mortales en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

*Co-infección con hepatitis C o D:* No se dispone de datos de eficacia de tenofovir en pacientes coinfectados con virus de la hepatitis C o D.

*Co-infección con VIH-1 y hepatitis B:* Dado el riesgo de desarrollo de resistencia al VIH, tenofovir disoproxil sólo debe usarse como parte de un régimen combinación antirretroviral apropiado en pacientes coinfectados con el VIH/VHB. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis activa crónica, tienen una frecuencia incrementada de anomalías funcionales hepáticas durante el tratamiento retroviral combinado (TAR) y deben ser monitorizados de acuerdo a la práctica habitual. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en tales pacientes, se debe considerar la interrupción o la discontinuación del tratamiento. No obstante, debe considerarse que los incrementos de ALT pueden ser parte del aclaramiento del VHB durante el tratamiento con tenofovir, ver más arriba *exacerbaciones de la hepatitis*.

### Co-administración de otros medicamentos

- Debe evitarse la administración de Lamivudina/Tenofovir disoproxil con el uso concomitante o reciente de algún medicamento nefrotóxico (ver sección 4.5). Si el uso concomitante de Lamivudina/Tenofovir disoproxil y agentes nefrotóxicos es inevitable, la función renal debe monitorizarse semanalmente.
- Se han reportado casos de fallo agudo renal en pacientes infectados por el VIH tras el inicio de dosis altas o múltiples de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y tratados con tenofovir

disoproxilo y con factores de riesgo renal. Si Lamivudina/Tenofovir disoproxilo se coadministra con un AINE, la función renal debe monitorizarse adecuadamente.

- Lamivudina/Tenofovir disoproxilo no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida, emtricitabina, adefovir dipivoxilo o lamivudina.
- Se ha notificado un mayor riesgo de insuficiencia renal en pacientes infectados por VIH-1 que reciben tenofovir disoproxilo en combinación con ritonavir o inhibidores de la proteasa potenciado cobicistat. Se requiere monitorizar la función renal en estos pacientes (ver sección 4.5). En pacientes infectados por VIH-1 con factores de riesgo renales, la coadministración de tenofovir disoproxilo con un inhibidor de la proteasa potenciado debe ser evaluada cuidadosamente.
- La coadministración de tenofovir disoproxilo y didanosina no está recomendada (ver sección 4.5).
- La combinación de lamivudina con cladribina no está recomendada (ver sección 4.5).

#### Terapia triple con nucleósidos/nucleótidos

Hay informes de una elevada tasa de fallo virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando lamivudina se combinaba con tenofovir disoproxil fumarato y abacavir, así como con tenofovir disoproxil fumarato y didanosina en un régimen de una vez al día.

#### Uso con agentes antivirales para la hepatitis C virus

Se ha demostrado que la administración concomitante de tenofovir disoproxilo con ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir incrementa las concentraciones plasmáticas de tenofovir, especialmente cuando se usa conjuntamente con un régimen VIH que contenga tenofovir disoproxilo y un potenciador farmacocinético (ritonavir or cobicistat). La seguridad de tenofovir disoproxilo en el ajuste de ledipasvir/sofosbuvir o de sofosbuvir/velpatasvir y un catalizador farmacocinético no se ha establecido. Los riesgos potenciales y los beneficios asociados con la coadministración de ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir con tenofovir disoproxil administrado en conjunción con un inhibidor impulsado de la VIH proteasa (p. ej. atazanavir o darunavir) debe considerarse, particularmente en pacientes con riesgo aumentado de disfunción renal. Los pacientes que reciben ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir concomitantemente con tenofovir disoproxilo y un inhibidor de la VIH proteasa deben ser monitorizados por las reacciones adversas relativas a tenofovir disoproxilo.

#### Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol sodio (23 mg) por comprimido, por lo que está esencialmente libre de sodio.

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

No se han realizado estudios de interacción con los comprimidos de lamivudina y tenofovir. Los estudios de interacciones farmacológicas se han realizado con lamivudina o con tenofovir disoproxilo, los componentes de esta combinación a dosis fija

Los estudios de interacción sólo se han realizado en pacientes adultos.

#### Lamivudina



La probabilidad de aparición de interacciones metabólicas es baja, debido al limitado metabolismo, la baja unión a proteínas plasmáticas y al aclaramiento renal casi total.

La administración de 160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol da lugar a un aumento en un 40% de la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprima; el componente sulfametoxazol no interaccionó. No obstante, a menos que el paciente tenga una alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina (ver sección 4.2). Lamivudina carece de efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante está justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente. Debe evitarse la administración de lamivudina con dosis elevadas de cotrimoxazol para el tratamiento de neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) y toxoplasmosis.

Deberá considerarse la posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, particularmente cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa vía el sistema de transporte catiónico orgánico, por ej. trimetoprima. Otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan solamente en parte por este mecanismo, no mostrando interaccionar con lamivudina. Los análogos de los nucleósidos (por ej. didanosina y zalcitabina) como zidovudina, no se eliminan por este mecanismo, siendo improbable que interaccionen con lamivudina.

Se observó un modesto incremento de la  $C_{m\acute{a}x}$  (28%) de zidovudina cuando se administró con lamivudina, no obstante la exposición general (AUC) no se modifica significativamente. Zidovudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética de lamivudina (ver sección 5.2).

Lamivudina inhibe *in vitro* la fosforilación intracelular de cladribina por lo que esto lleva a un riesgo potencial de pérdida de eficacia cuando ambos medicamentos se utilizan al mismo tiempo. Hay otras evidencias clínicas que sostienen una posible interacción entre lamivudina y cladribina. Por lo tanto no se recomienda la utilización de lamivudina en combinación con cladibrina (ver sección 4.4)

En el metabolismo de lamivudina no interviene CYP3A, siendo improbable que haya interacciones con otros medicamentos metabolizados por este sistema (por ej. Ips).

### Tenofovir disoproxilo

En base a los resultados de los experimentos *in vitro* y dada la vía de eliminación conocida de tenofovir, las interacciones potenciales mediadas por CYP450 que afectan a tenofovir con otros medicamentos es baja.

### Usos concomitantes no recomendados

Los comprimidos de Lamivudina y tenofovir disoproxilo no deberían administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo o tenofovir alafenamida.

Los comprimidos de lamivudina y tenofovir disoproxilo no deben administrarse concomitantemente con adefovir dipivoxilo.

### Didanosina

No se recomienda la coadministración de tenofovir disoproxilo y didanosina (ver sección 4.4 y tabla 1).

### Medicamentos que se eliminan por vía renal

Dado que tenofovir se elimina primariamente por los riñones, la coadministración de tenofovir disoproxilo con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular

activa via proteínas transportadoras hOAT 1, hOAT 3 o MRP 4 (p.ej. cidofovir) pueden incrementar las concentraciones séricas de tenofovir y / o de los medicamentos con administrados.

El uso de tenofovir disoproxilo debe evitarse con el uso conucrrente o reciente de un medicamento nefrotóxico. Algunos ejemplos incluyen, pero no están limitados a aminoglicosidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleukina-2 (ver sección 4.4).

Dado que tacrolimus puede afectar a la función renal, se recomienda una monitorización estrecha cuando se admisnitre concomitantemente con tenofovir disoproxilo.

#### Otras interacciones

Las interacciones entre tenofovir disoproxilo y otros medicamentos están listadas en la tabla 1 más abajo(aumento está indicado como “↑”, disminución como “↓”, sin cambios como “↔”, dos veces al día como “b.i.d.”, y una vez al día como “q.d.”).

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

Medicamento por área terapéutica (dosis en mg)	Efectos en los niveles de fármaco. Cambio medio porcentual en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendación referente a la coadministración con 245 mg de tenofovir disoproxilo (como fumarato)
<b>ANTI-INFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirales</b>		
<b>Inhibidores de la proteasa</b>		
Atazanavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C <sub>max</sub> : ↓ 28% C <sub>min</sub> : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	No se recomienda un ajuste de la dosis. La exposición incrementada a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir-, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Lopinavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxilo (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Lopinavir/ritonavir: No hay efectos significantes en los parámetros farmacocinéticos de lopinavir/ritonavir.  Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%	No se recomienda un ajuste de la dosis.La mayor exposición a tenofovir podria potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe monitorizarse estrechamente (ver sección 4.4).
Darunavir/Ritonavir/Tenofovir disoproxil (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunavir: Sin efectos significantes en los parámetros farmacocinéticos de darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22%	No se recomienda un ajuste de la dosis. La mayor exposición a tenofovir podria potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones

	$C_{\min}$ : ↑ 37%	renales. La función renal debe monitorizarse estrechamente (ver sección 4.4).
<b>ITIANs</b>		
Didanosina/Tenofovir disoproxilo	La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y de didanosina produce un incremento de exposición sistémica a didanosina del 40-60%.	No se recomienda la coadministración de tenofovir disoproxilo y 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/Tenofovir disoproxilo	AUC: ↔ $C_{\max}$ : ↔	No debe administrarse Tenofovir disoproxilo concomitantemente con adefovir dipivoxilo (ver sección 4.4).
Entecavir/Tenofovir disoproxilo	AUC: ↔ $C_{\max}$ : ↔	No hubo interacciones clínicamente significativas cuando tenofovir disoproxilo se coadministró con entecavir.
<b>Agentes antivirales para Hepatitis C</b>		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% $C_{\max}$ : ↑ 68% $C_{\min}$ : ↑ 118%	El incremento de las concentraciones de tenofovir resultantes de la coadministración de tenofovir disoproxilo,

<p>disoproxilo (200 mg/300 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir pueden incrementar las reacciones adversas relativas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se usa con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinetico (p.ej. ritonavir o cobicistat) no ha sido establecida. Si no existen otras alternativas posibles, la combinación debe utilizarse con precaución con una monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxilo (200 mg/300 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C<sub>max</sub>: ↓ 37%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>El incremento de las concentraciones de tenofovir resultantes de la coadministración de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir pueden incrementar las reacciones adversas relativas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se usa con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinetico (p.ej. ritonavir o cobicistat) no ha sido establecida. Si no existen otras alternativas posibles, la combinación debe utilizarse con precaución con una monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

	<p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C<sub>max</sub>: ↑ 64% C<sub>min</sub>: ↑ 59%</p>	
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C<sub>max</sub>: ↓ 34% C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C<sub>max</sub>: ↑ 79% C<sub>min</sub>: ↑ 163%</p>	<p>No se recomienda ningún ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe monitorizarse cuidadosamente (ver sección 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>No se recomienda ningún ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe monitorizarse cuidadosamente (ver sección 4.4).</p>

	<p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91%</p>	
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C<sub>max</sub>: ↑ 61% C<sub>min</sub>: ↑ 115%</p>	<p>No se recomienda ningún ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe monitorizarse cuidadosamente (ver sección 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29%</p>	<p>El incremento de las concentraciones de tenofovir resultantes de la coadministración de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y atazanavir/ritonavir pueden incrementar las reacciones adversas relativas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se usa con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (p.ej. ritonavir o cobicistat) no ha sido establecida. Si no existen otras alternativas posibles, la combinación debe utilizarse con precaución con una monitorización renal</p>

	<p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 39%</p>	frecuente (ver sección 4.4).
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓28% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24% C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C<sub>max</sub>: ↑ 55% C<sub>min</sub>: ↑ 52%</p>	<p>El incremento de las concentraciones de tenofovir resultantes de la coadministración de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir y darunavir/ritonavir pueden incrementar las reacciones adversas relativas a tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se usa con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (p.ej. ritonavir o cobicistat) no ha sido establecida. Si no existen otras alternativas posibles, la combinación debe utilizarse con precaución con una monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C<sub>max</sub>: ↓ 41%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30% C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p>	<p>El incremento de las concentraciones de tenofovir resultantes de la coadministración de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir y lopinavir/ritonavir pueden incrementar las reacciones adversas relativas a tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando</p>

	<p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42% C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>se usa con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (p.ej. ritonavir o cobicistat) no ha sido establecida. Si no existen otras alternativas posibles, la combinación debe utilizarse con precaución con una monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 46% C<sub>min</sub>: ↑ 70%</p>	<p>No se recomienda ningún ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe monitorizarse cuidadosamente (ver sección 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Se espera que la administración concomitante de sofosbuvir/ velpatasvir y efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de velpatasvir. No se recomienda la</p>



	<p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C<sub>max</sub>: ↓ 47% C<sub>min</sub>: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C<sub>max</sub>: ↑ 77% C<sub>min</sub>: ↑ 121%</p>	coadministración de sofosbuvir/ velpatasvir con efavirenz.
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↑ 44% C<sub>min</sub>: ↑ 84%</p>	No se recomienda ningún ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe monitorizarse cuidadosamente (ver sección 4.4).
<p>Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23%</p>	No se requiere ajuste de dosis.

	<p>Efavirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabina:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 25%  C<sub>min</sub>: ↔</p>	
--	---	--

<sup>1</sup> Datos generados por dosificación simultánea con ledipasvir/sofosbuvir. Administración escalonada (12 horas de diferencia) produjo resultados similares.

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

#### Estudios elaborados con otros medicamentos

No hubo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando tenofovir disoproxilo se administro conjuntamente con emtricitabina, lamivudina, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ritonavir potenciador), methadona, ribavirina, rifampicina, tacrolimus, o el contraceptivo hormonal norgestimate/ethinil estradiol.

Tenofovir disoproxilo debe tomarse con alimentos puesto que los alimentos aumentan la biodisponibilidad de tenofovir (ver sección 5.2).

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

##### Embarazo

Lamivudina/tenofovir disoproxilo puede usarse durante el embarazo si está indicado clínicamente.

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 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.

##### Lamivudina

Como regla general, cuando se decide el uso de agentes antiretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en mujeres embarazadas y consecuentemente para reducir el riesgo de transmisión vertical al recién nacido. Los datos en animales y la experiencia clínica en mujeres embarazadas debe tenerse en cuenta.

Los estudios con lamivudina mostraron un aumento de muertes tempranas embrionarias en conejas preñadas no así en ratas (ver sección 5.3). Se ha demostrado el paso placentario de lamivudina en humanos.

Más de 1000 resultados desde el primer trimestre y más de 1000 del segundo y tercer trimestre en mujeres embarazadas expuestas no incidieron malformaciones ni efector feto/natales. Basado en estos datos, el riesgo de malformación es poco probable en humanos basado en esos datos.

#### *Toxicidad mitocondrial*

Se ha demostrado *in vivo e in vitro* que no análogos de nucleóticos d; y de nucleósidos producen daño mitocondrial en grado variable. Hay informes de disfunción mitocondrial en niños expuestos en utero y/o postnatalmente a análogos de nucleósidos (ver sección 4.4).

#### Tenofovir disoproxilo

##### Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en entre 300-1.000 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).

##### Lactancia

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

#### Lamivudina

Tras su administración oral, lamivudina se excreta en la leche materna a concentraciones similares a las encontradas en sangre. Según los datos de 200 parejas madre/hijo tratadas para el VIH, las concentraciones de lamivudina en los niños lactantes de madres tratadas para el VIH son muy bajas (<4% de la concentración maternas serica) y ésta disminuye progresivamente a niveles indetectables cuando el niño alcanza las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles de la seguridad de lamivudina cuando se administra a niños menores de tres meses de edad..

#### Tenofovir disoproxilo

Tenofovir se excreta en la leche materna humana. No se dispone de datos suficientes de los efectos de tenofovir en los niños recién nacidos/bebés.

##### Fertilidad

#### Lamivudina

Estudios en animales mostraron que lamivudina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

#### Tenofovir disoproxilo

Los datos clínicos son limitados con respecto al efecto de tenofovir disoproxilo en la fertilidad.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales de tenofovir disoproxilo sobre la fertilidad.

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

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se debe informar que se han reportado mareos con los comprimidos de Lamivudina/tenofovir disoproxil.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Lamivudina

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento de la enfermedad causada por VIH con lamivudina.

A continuación se presentan las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento, clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 2: Resumen tabulado de las reacciones adversas asociadas con lamivudina**

Frecuencia	Lamivudina
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Poco frecuente	Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia
Muy raras	Aplasia eritrocitaria pura
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i>	
Muy raras	Acidosis láctica
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	Cefalea, insomnio
Muy raras	Neuropatía periférica (o parestesia)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Frecuentes	Tos, síntomas nasales
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
frecuentes	Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea
Raras	Pancreatitis. Aumento de la amilasa en suero
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Poco frecuentes	Elevación transitoria de las enzimas hepáticas (AST, ALT).
Raras	Hepatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Frecuentes	Rash, alopecia
Raras	Angioedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
Frecuentes	Artralgia, alteraciones musculares
Raras	Rabdomiolisis
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes	Fatiga, letargo, fiebre.

##### Descripción de la selección de reacciones adversas

Durante la terapia antiretroviral pueden producirse aumento de peso y de los niveles lipídicos en plasma (ver sección 4.4.)

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada (TAR), en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han reportado alteraciones autoinmunes (tales como el síndrome de Graves) en el proceso de reactivación inmune, no obstante, el plazo reportado de aparición es más variable y estas reacciones pueden aparecer muchos meses tras el inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

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

## Tenofovir disoproxilo

### Resumen del perfil de seguridad

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

En los pacientes que han recibido tenofovir disoproxilo, se han reportado en raras ocasiones reacciones de alteración renal, fallo renal y reacciones poco frecuentes de tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi), en algunas ocasiones han producido anomalías óseas (que en ocasiones poco frecuentes han producido fracturas). Se recomienda la monitorización de la función renal en los pacientes que reciben tenofovir disoproxilo (ver sección 4.4).

Se puede esperar que un tercio de los pacientes aproximadamente puedan experimentar reacciones adversas tras el tratamiento con tenofovir disoproxilo en combinación con otros agentes antirretrovirales. Estas reacciones son habitualmente efectos gastrointestinales de leves a moderados. Aproximadamente el 1% de los pacientes adultos tratados con tenofovir disoproxilo discontinuaron el tratamiento debido a los efectos gastrointestinales.

#### *Hepatitis B*

Aproximadamente un cuarto de los pacientes se espera que puedan experimentar reacciones adversas tras el tratamiento con tenofovir disoproxilo, la mayoría de las cuales son leves. En ensayos clínicos de pacientes infectados con VHB, la reacción que ocurrió más frecuentemente con tenofovir disoproxilo fueron las náuseas (5,4%).

Se ha reportado exacerbación de la hepatitis en pacientes en tratamiento, así como en pacientes que han discontinuado la terapia para la hepatitis B (ver sección 4.4).

### Resumen tabulado de las reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas para tenofovir disoproxilo está basada en los datos de seguridad de los estudios clínicos y la experiencia postcomercialización. Las reacciones adversas se presentan en la tabla 3.

#### *Estudios clínicos de VIH-1*

La evaluación de las reacciones adversas derivadas de los datos de estudios clínicos se basa en la experiencia de dos estudios de VIH-1 en 653 pacientes que recibieron el tratamiento con tenofovir disoproxilo (n = 443) o placebo (n = 210) en combinación con otros medicamentos antiretrovirales durante 24 semanas y también en un estudio comparativo controlado doble ciego en el cual 600 pacientes naïve recibieron el tratamiento con 245mg tenofovir disoproxilo (como fumarato) (n = 299) o estavudina (n = 301) en combinación con lamivudina y efavirenz durante 144 semanas.

#### *Estudios clínicos de Hepatitis B*

La evaluación de las reacciones adversas de los estudios de VHB se basan primeramente en la experiencia de dos ensayos clínicos controlados comparativos doble ciego en los que 641 pacientes adultos con hepatitis B crónica y enfermedad hepática compensada recibieron tratamiento diariamente con 245 mg de tenofovir disoproxilo (como fumarato) (n = 426) con 10 mg diarios de adefovir dipivoxilo (n = 215) durante 48 semanas. Las reacciones adversas observadas con el tratamiento continuado durante 384 semanas fueron consistentes con el perfil de seguridad de tenofovir disoproxilo. Tras un descenso inicial de aproximadamente  $-4.9$  ml/min (usando la ecuación de Cockcroft-Gault) o  $-3.9$  ml/min/ $1.73$  m<sup>2</sup> (usando la modificación de la dieta en la enfermedad renal, ecuación [MDRD]) tras las 4 primeras semanas de tratamiento, la velocidad anual de descenso la línea basal de la función renal reportada en el brazo de pacientes con tratamiento con tenofovir disoproxilo fue de  $-1.41$  ml/min anual (usando la ecuación de Cockcroft-Gault) y de  $-0.74$  ml/min/ $1.73$  m<sup>2</sup> anual (usando la ecuación MDRD).

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

En el brazo de tratamiento de tenofovir disoproxilo, el 7% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa, el 9% de los pacientes experimentaron un incremento confirmado en la creatinina sérica de  $\geq 0.5$  mg/dl o confirmado de fosfato sérico de  $< 2$  mg/dl a lo largo de la semana 48; no hubo diferencias significativas entre los brazos de tratamiento de tenofovir y el brazo de entecavir. Tras 168 semanas, el 16% (7/45) del grupo de tenofovir disoproxilo, el 4% (2/45) del grupo de emtricitabina más tenofovir disoproxilo, y el 14% (3/22) del grupo de entecavir experimentaron fallo de tolerabilidad. El trece por ciento (6/45) del grupo de tenofovir disoproxilo, el 13% (6/45) del grupo de emtricitabina más tenofovir disoproxilo, y el 9% (2/22) del grupo de entecavir tuvieron un aumento confirmado de la creatinina sérica  $\geq 0.5$  mg/dl o fosfato sérico confirmado de  $< 2$  mg/dl.

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

Los sujetos con una línea de base alta de puntuación CPT tenían un mayor riesgo de experimentar reacciones adversas graves (ver sección 4.4.).

*Pacientes con Hepatitis B crónica resistente a lamivudina:* No se detectaron reacciones adversas nuevas a tenofovir disoproxilo en un estudio randomizado doble ciego (GS-US-174-0121) en el que

280 pacientes resistentes a lamivudina recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo (n = 141) o emtricitabina/tenofovir disoproxilo (n = 139) durante 240 semanas.

Las sospechas de reacciones adversas con causalidad (al menos posible) relacionadas con el tratamiento se listan más abajo por órgano-sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en  $\geq$ decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 3: resumen tabulado de las reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxilo basadas en los estudios clínicos y experiencia postcomercialización**

Frecuencia	Tenofovir disoproxilo
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición:</i>	
Muy frecuentes	hipofosfatemia <sup>1</sup>
Poco frecuentes:	hipopotasemia <sup>1</sup>
Raras:	Acidosis láctica
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Muy frecuentes	Mareos
Frecuentes:	Cefalea
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Muy frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes:	Dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	Pancreatitis
<i>Trastornos hepatobiliares:</i>	
Frecuentes:	Aumento de transaminasas
Raras:	Esteatosis hepática, hepatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Muy frecuentes	Rash
Raras:	Angioedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	
Poco frecuentes:	rabdomiolisis <sup>1</sup> , debilidad muscular <sup>1</sup>
Raras:	osteomalacia (manifestada como dolor e infrecuentemente produciendo fracturas) <sup>1,2</sup> , miopatía <sup>1</sup>
<i>Trastornos renales y urinarios:</i>	
Poco frecuentes:	Aumento de creatinina, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi)
Raras:	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) <sup>2</sup> , diabetes insípida nefrogénica
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Muy frecuentes	Astenia
Frecuentes:	fatiga

<sup>1</sup> Esta reacción adversa puede aparecer como consecuencia de la tubulopatía renal proximal. No se considera asociada con tenofovir disoproxilo en ausencia de esta condición.

<sup>2</sup> Esta reacción adversa se identificó a través de los estudios post comercialización pero no se observó en los estudios clínicos randomizados controlados o en el programa de uso expandido de tenofovir disoproxilo. La categoría de la frecuencia se estimó de un cálculo estadístico basado en el número

total de pacientes expuestos a tenofovir disoproxilo en los ensayos clínicos randomizados y el programa de uso expandido (n = 7.319).

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

##### Insuficiencia renal

Dado que tenofovir disoproxilo puede causar daño renal, se recomienda la monitorización renal (ver secciones 4.4 y 4.8 (*Resumen del perfil de seguridad*)). La tubulopatía renal proximal generalmente se resolvió o mejoró tras la discontinuación de tenofovir disoproxilo. No obstante, en algunos pacientes a pesar de la discontinuación de tenofovir disoproxilo, no se resolvieron completamente los descensos en aclaramiento de creatinina. Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (tales como los pacientes con factores de riesgo renal, enfermedad por VIH avanzada, o pacientes que estén recibiendo medicación nefrotóxica concomitante) tienen un mayor riesgo de experimentar una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la discontinuación 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

Durante la terapia antirretroviral pueden aumentar el peso y los niveles de lípidos séricos y la glucosa (ver sección 4.4).

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

##### Osteonecrosis

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



## *Hepatitis B*

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

En estudios con pacientes naïve a nucleósidos, durante el tratamiento con tenofovir disoproxil, se produjeron elevaciones de ALT 10 veces mayores al límite normal más alto y al 2,6% de los pacientes 2 veces mayor del nivel normal. Las elevaciones de ALT tuvieron una media de aparición de 8 semanas, se resolvieron con el tratamiento continuado y, en la mayoría de los casos, se asociaron con una reducción de la carga viral de  $\geq 2 \log_{10}$  copias/ml que precedió o coincidió con una 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 discontinuación del tratamiento*

En pacientes infectados con VHB, se han producido evidencias clínicas y de laboratorio de exacerbaciones de la hepatitis tras la discontinuación del tratamiento para el VHB (ver sección 4.4).

### Otras poblaciones especiales

#### *Edad avanzada*

Tenofovir disoproxil no ha sido estudiado en pacientes mayores de 65 años. Los pacientes de edad avanzada más frecuentemente padecen una función renal disminuida, por lo tanto, se debe ejercer precaución cuando se traten pacientes de edad avanzada con tenofovir disoproxil (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia renal*

Dado que tenofovir disoproxil puede causar toxicidad renal, se recomienda una cuidadosa monitorización renal en pacientes adultos con insuficiencia renal tratados con tenofovir disoproxil (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2). El uso de tenofovir disoproxil no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.4).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9. Sobredosis**

### Lamivudina

La administración, en estudios de toxicidad aguda con animales, de dosis muy elevadas de lamivudina no causó toxicidad en órgano alguno. Se dispone de datos limitados sobre las consecuencias de la ingestión de sobredosis agudas en humanos. No hubo fallecimientos y los pacientes se recuperaron. No se han identificado síntomas o signos específicos después de tal sobredosis.

Ya que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque ello no se ha estudiado

### Tenofovir disoproxil

### Sintomas

Si ocurre una sobredosis, el paciente debe monitorizarse para evidencias de toxicidad (ver secciones 4.8 y 5.3), y aplicar tratamiento de soporte como sea necesario.

### Tratamiento

Tenofovir puede eliminarse por hemodialisis, el aclaramiento de tenofovir es de 134 ml/min. Se desconoce si tenofovir puede eliminarse por diálisis peritoneal.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH, combinaciones, código ATC: J05AR12

#### Mecanismo de acción

##### *Lamivudina*

Lamivudina es un análogo de nucleósidos que tiene actividad frente al virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el virus de la Hepatitis B (VHB). Es metabolizada intracelularmente a su fracción activa lamivudina-5'-trifosfato. Su principal mecanismo de acción es como terminador de cadena de la transcripción inversa viral. El trifosfato presenta actividad inhibitoria selectiva frente a la replicación del VIH-1 y VIH-2 *in vitro*, también es activo frente a aislados clínicos de VIH resistentes a zidovudina. NO se han observado efectos antagonistas *in vitro* con lamivudina y otros antiretrovirales (los agentes testados son : abacavir, didanosina, nevirapina y zidovudina).

##### Tenofovir disoproxilo

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

#### Datos relativos al VIH

##### *Actividad antiviral in vitro relativa al VIH*

La concentración de tenofovir necesaria para producir un 50% de inhibición ( $\text{CI}_{50}$ ) de la cepa salvaje VIH-1<sub>IIIB</sub> de referencia de laboratorio es 1-6  $\mu\text{mol/l}$  en líneas celulares linfoides y 1,1  $\mu\text{mol/l}$  para el subtipo B del VIH-1 primario aislado en 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 CI50 de 4,9  $\mu\text{mol/l}$  en células MT-4.

### Resistencia

#### Lamivudina

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de un cambio de aminoácido en M184V cerca del centro activo de la transcriptasa inversa viral (TI). Esta variante se produce tanto *in vitro* como en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con terapia antirretroviral que incluye lamivudina. Los mutantes M184V presentan una sensibilidad a lamivudina muy reducida y una capacidad replicativa viral disminuida *in vitro*. Estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a zidovudina pueden convertirse en sensibles a zidovudina cuando adquieren resistencia a lamivudina simultáneamente. Sin embargo, la relevancia clínica de dichos hallazgos sigue sin estar bien definida.

Los datos *in vitro* disponibles sugieren que a pesar del desarrollo de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina como parte de la terapia antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy limitados y no permiten obtener conclusiones fiables al respecto. En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTI activos que mantener el tratamiento con lamivudina. Por tanto, a pesar de la aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina sólo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros ITIANs activos.

La resistencia cruzada conferida por la TI M184V es limitada dentro de la clase de fármacos antirretrovirales análogos de nucleósidos. Zidovudina y estavudina mantienen su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistentes a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistente a lamivudina únicamente con la mutación M184V. La mutante TI M184V muestra un descenso  $< 4$  veces en la sensibilidad a didanosina y zalcitabina; se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* no han sido estandarizadas y los resultados pueden variar dependiendo de factores metodológicos.

Lamivudina manifiesta baja citotoxicidad hacia linfocitos de sangre periférica, líneas celulares conocidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y hacia una gran variedad de células progenitoras de médula ósea *in vitro*.

#### Tenofovir disoproxilo

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

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

### Eficacia clínica y seguridad

#### Lamivudina

En ensayos clínicos, lamivudina en combinación con zidovudina ha demostrado una reducción en la carga viral VIH-1 e incrementos en el recuento de células CD4. Los datos correspondientes a los parámetros de

eficacia indican que lamivudina en combinación con zidovudina, da lugar a una reducción significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad.

Los estudios clínicos evidencian que lamivudina más zidovudina retrasan la aparición de aislados resistentes a zidovudina en pacientes sin terapia antirretroviral previa.

Lamivudina ha sido extensamente empleada como parte de la terapia combinada antirretroviral junto a otros agentes antirretrovirales de la misma clase (ITIANs) o de diferentes clases (IPs, no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa).

La terapia antirretroviral múltiple que incluye lamivudina se ha mostrada eficaz en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve) así como en pacientes que presentan virus con las mutación M184V.

Continúa investigándose la relación entre la sensibilidad del VIH a lamivudina y su respuesta clínica al tratamiento que contienen lamivudina.

Lamivudina a dosis de 100 mg una vez al día también se ha mostrado eficaz para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el VHB (para ver los detalles de los estudios, ver la ficha técnica de Zeffix). Sin embargo, para el tratamiento de la infección por el VIH únicamente ha mostrado eficacia una dosis diaria de lamivudina de 300 mg (en combinación con otros agentes antirretrovirales).

No se ha estudiado específicamente lamivudina en pacientes VIH co-infectados con VHB.

*Administración una vez al día (300 mg una vez al día):* un estudio clínico ha demostrado no inferioridad entre las pautas de lamivudina una vez al día y lamivudina dos veces al día. Estos resultados se obtuvieron en una población tratada por primera vez, que constaba principalmente de pacientes infectados por el VIH asintomáticos (estadío A según el CDC).

### Tenofovir disoproxilo

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

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

En la semana 24, el cambio medio ponderado por tiempo desde el inicio en los niveles del ARN del VIH-1 log<sub>10</sub> en plasma (DAVG24) fue de -0,03 log<sub>10</sub> copias/ml para el grupo de placebo y -0,61 log<sub>10</sub> copias/ml para el de 245 mg de tenofovir disoproxilo ( $p < 0,0001$ ). Se observó una diferencia estadísticamente significativa en favor de 245 mg de tenofovir disoproxilo en el cambio medio ponderado por tiempo desde el punto de partida a la semana 24 (DAVG24) para el recuento de CD4 (+13 células/mm<sup>3</sup> para 245 mg de tenofovir disoproxilo comparado con -11 células/mm<sup>3</sup> para placebo, valor-p = 0,0008). La respuesta antiviral de distenofovir disoproxilo se mantuvo durante 48 semanas (DAVG48 fue de -0,57 log<sub>10</sub> copias/ml, la proporción de pacientes con ARN del VIH-1 por debajo de 400 ó 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 disoproxilato frente a estavudina cuando se utilizan en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes adultos infectados por VIH-1 naive al tratamiento antirretroviral. El recuento medio basal de células CD4 fue de 279 células/mm<sup>3</sup>, el nivel medio basal de ARN del VIH-1 fue de 4,91 log<sub>10</sub> copias/ml, el 19% de los pacientes tenían una infección sintomática por el VIH-1 y el 18% padecía SIDA. Los pacientes fueron estratificados según el nivel basal de ARN del VIH-1 y el número de células CD4. El 43% de los pacientes tenía una carga viral basal > 100.000 copias/ml y el 39% tenía un recuento de células CD4 < 200 células/ml.

En un análisis con intención de tratar (se consideraron fallos los datos perdidos y la interrupción en el tratamiento antirretroviral (TAR), la proporción de pacientes con ARN de VIH-1 por debajo de 400 copias/ml y 50 copias/ml a las 48 semanas de tratamiento fueron 80% y 76% respectivamente en el grupo tratado con 245 mg de tenofovir disoproxilato comparados con el 84% y 80% en el grupo de estavudina. A las 144 semanas, la proporción de pacientes con ARN de VIH-1 por debajo de 400 copias/ml y de 50 copias/ml fue de 71% y 68% respectivamente en el grupo de 245 mg de tenofovir disoproxilato, comparado con el 64% y 63% en el grupo de 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<sub>10</sub> copias/ml; +169 y 167 células/mm<sup>3</sup> en el grupo tratado con 245 mg de tenofovir disoproxilato y estavudina respectivamente). A las 144 semanas de tratamiento, el cambio medio desde el nivel basal permanece similar en ambos grupos de tratamiento (-3,07 y -3,03 log<sub>10</sub> copias/ml; +263 y +283 células/mm<sup>3</sup> en el grupo de 245 mg de tenofovir disoproxilato y en el de estavudina respectivamente). Se ha observado una respuesta constante al tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxilato medida independientemente de los niveles basales de ARN del VIH-1 y el número de células CD4.

La mutación K65R ocurrió en un porcentaje ligeramente mayor de pacientes en el grupo de tenofovir disoproxilato que en el grupo del tratamiento control (2,7% vs. 0,7%). La resistencia a efavirenz o lamivudina estuvo precedida o coincidió con el desarrollo de la mutación K65R en todos los casos. Ocho pacientes en el grupo de 245 mg de tenofovir disoproxilato 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 disoproxilato desarrolló la sustitución K70E en el virus. En los análisis genotípicos y fenotípicos no hay evidencia de otros patrones de resistencias a tenofovir.

### Datos relativos al VHB

#### *Actividad antiviral in vitro relativa al VHB*

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

#### *Resistencia*

No se han identificado mutaciones del VHB asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilato (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 disoproxilato 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 dipivoxilato de adefovir, y pacientes que ya tenían en el nivel basal mutaciones de resistencia a lamivudina y/o a dipivoxilato de adefovir. También se ha demostrado beneficio basado en las respuestas histológicas en pacientes compensados.

### *Experiencia en pacientes con enfermedad hepática compensada a las 48 semanas (ensayos GS-US-1740102 y GS-US-174-0103)*

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

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

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

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

	<b>Ensayo 174-0102 (HBeAg negativo)</b>	<b>Ensayo 174-0103 (HBeAg positivo)</b>
--	---	---

Parametro	Tenofovir disoproxilo 245 mg (como fumarato) n = 250	Adefovir dipivoxilo 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxilo 245 mg (como fumarato) n = 176	Adefovir dipivoxilo 10 mg n = 90
<b>Respuesta completa (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histología</b>				
Respuesta Histológica (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Mediana de la reducción de ADN del VHB con respecto al nivel basal</b> (log <sub>10</sub> copias/ml)	-4.7*	-4.0	-6.4*	-3.7
<b>ADN del VHB (%)</b> < 400 copias/ml (< 69 IU/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALT (%)</b> ALT normalizada <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serología (%)</b> Pérdida de HBeAg/ seroconversión	n/a	n/a	22/21	18/18
Pérdida de HBsAg/ seroconversión	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

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

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

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

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

n/a= no aplicable.

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Basado en el algoritmo de Evaluación a Largo Plazo (Análisis ELP) – Los pacientes que interrumpieron el 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.

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

n/a= no aplicable.

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

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

<sup>a</sup> Basado en el algoritmo de Evaluación a Largo Plazo (Análisis ELP) – Los pacientes que interrumpieron el 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.

- <sup>b</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 48 semanas en abierto.
- <sup>c</sup> 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 48 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.
- <sup>d</sup> La población utilizada para el análisis de la normalización de los niveles de ALT incluía sólo pacientes con un nivel de ALT por encima del LSN en el momento basal.
- <sup>e</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 96 semanas en abierto.
- <sup>f</sup> 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 96 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.
- <sup>g</sup> Las cifras que se presentan son porcentajes acumulados basados en un análisis Kaplan Meier incluyendo los datos recogidos después de la adición de emtricitabina al tenofovir disoproxilo en abierto (KM-ITT).
- <sup>h</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 144 semanas en abierto.
- <sup>i</sup> 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 144 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.
- <sup>j</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 192 semanas en abierto.
- <sup>k</sup> 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 192 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.
- <sup>l</sup> Las cifras que se presentan son porcentajes acumulados basados en un análisis Kaplan Meier excluyendo los datos recogidos después de la adición de emtricitabina al tenofovir disoproxilo en abierto (KM-TDF).
- <sup>m</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 240 semanas en abierto.
- <sup>n</sup> 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 240 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.
- <sup>o</sup> 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 336 semanas en abierto. p 48 semanas de doble ciego con dipivoxilo de adefovir seguidas de 336 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

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

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

	<b>Ensayo 174-0102</b>	<b>Ensayo 174-0103</b>
--	------------------------	------------------------

	(HBeAg negativo)		(HBeAg positiva)	
	Tenofovir disoproxilo 245 mg (como fumarato) n = 250 <sup>c</sup>	Adefovir dipivoxilo 10 mg pasado a tenofovir disoproxilo (como fumarato) 245 mg n = 125 <sup>d</sup>	Tenofovir disoproxilo 245 mg (como fumarato) n = 176 <sup>c</sup>	Adefovir dipivoxilo 10 mg pasado a tenofovir disoproxilo (como fumarato) 245 mg N= 90 <sup>d</sup>
Respuesta histológica <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

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

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

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

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

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

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

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

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

los pacientes tratados con emtricitabina más tenofovir disoproxilato ( $p=0,504$ ). 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 disoproxilato. Se están realizando ensayos a largo plazo para evaluar el beneficio/riesgo de la biterapia con emtricitabina más tenofovir disoproxilato en pacientes mono infectados con VHB.

*Experiencia en pacientes con enfermedad hepática descompensada a 48 semanas (ensayo GS-US-1740108)*

El ensayo GS-US-174-0108 es un ensayo aleatorizado, doble ciego, con control activo que evalúa la eficacia y la seguridad de tenofovir disoproxilato ( $n = 45$ ), emtricitabina más tenofovir disoproxilato ( $n = 45$ ), y entecavir ( $n = 22$ ), en pacientes con enfermedad hepática descompensada. En el brazo de tratamiento de tenofovir disoproxilato, 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 cuarenta y dos por ciento (19/45) de los pacientes tenían al menos 6 meses de experiencia previa con lamivudina, el 20% (9/45) de los pacientes tenían experiencia previa con dipivoxilato de adefovir, y 9 de 45 pacientes (20%) tenían mutaciones de resistencia a lamivudina y/o a dipivoxilato de adefovir en el nivel basal. Las variables co-primarias de seguridad fueron el abandono debido a un acontecimiento adverso y el incremento confirmado de creatinina sérica  $\geq 0,5$  mg/dl o fosfato sérico confirmado de  $< 2$  mg/dl.

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

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

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

Parametro	Study 174-0108		
	Tenofovir disoproxilato 245 mg (como fumarato) (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxilato 245 mg (como fumarato) (n = 45)	Entecavir (0.5 mg or 1 mg) n = 22
<b>Fallo de tolerabilidad (abandono permanente del fármaco del estudio debido a un acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento) n (%)<sup>a</sup></b>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
<b>Incremento confirmado de creatinina sérica <math>\geq 0.5</math> mg/dl desde el nivel basal, o fosfato sérico confirmado de <math>&lt; 2</math> mg/dl n (%)<sup>b</sup></b>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
<b>ADN del VHB n (%) <math>&lt; 400</math> copias/ml n (%)</b>	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
<b>ALT n (%) Normal ALT</b>	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
<b><math>\geq 2</math> puntos de disminución de</b>	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)

<b>CPT desde el nivel basal n (%)</b>			
<b>Cambio medio desde el nivel basal en el índice CPT</b>	-0.8	-0.9	-1.3
<b>Cambio medio desde el nivel basal en el índice MELD</b>	-1.8	-2.3	-2.6

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

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

#### *Experiencia 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 disoproxilato, el 76% (28/37) de los sujetos tratados con emtricitabina más tenofovir disoproxilato y el 52% (11/21) de los sujetos tratados con entecavir alcanzaron un ADN del VHB < 400 copias/ml en la semana 168.

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

La eficacia y seguridad de 245 mg de tenofovir disoproxilato 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  $\geq$  1.000 UI/ml), y evidencia genotípica de resistencia a lamivudina (rtM204I/V +/- rtL180M). Sólo cinco pacientes presentaban mutaciones de resistencia asociadas a adefovir en el momento basal. Se aleatorizó a 141 y 139 sujetos adultos a sendos brazos de tratamiento con tenofovir disoproxilato y con emtricitabina junto con tenofovir disoproxilato, respectivamente. Las características demográficas basales eran similares en ambos brazos de tratamiento. En el momento basal, el 52,5% de los sujetos eran HBeAg negativo, el 47,5% eran HBeAg positivo, el nivel medio de ADN del VHB era de 6,5 log<sub>10</sub> copias/ml y el ALT medio era de 79 U/l, respectivamente.

Tras 240 semanas de tratamiento, 117 de 141 sujetos (83%) aleatorizados a tenofovir disoproxilato 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 disoproxilato, 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 disoproxilato, 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 disoproxilato, 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 disoproxilato presentó pérdida de HbsAg en la semana 240, pero no seroconversión a anti-HBs. Cinco sujetos aleatorizados a emtricitabina junto con tenofovir disoproxilato presentó pérdida de HbsAg, y 2 de estos 5 sujetos presentaron seroconversión a anti-HBs.

## Resistencia clínica

Cuatrocientos veintiséis pacientes HBeAg negativo (GS-US-174-0102, n = 250) y HBeAg positivo (GSUS-174-0103, n = 176) que se aleatorizaron inicialmente a tratamiento doble ciego con tenofovir disoproxilato y luego pasaron a tratamiento con tenofovir disoproxilato 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 disoproxilato en monoterapia mostraron que no se habían desarrollado mutaciones asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilato.

Doscientos quince pacientes HBeAg negativo (GS-US-174-0102, n = 125) y HBeAg positivo (GS-US-1740103, n = 90) que se aleatorizaron inicialmente a tratamiento doble ciego con dipivoxilato de adefovir y luego pasaron a tratamiento con tenofovir disoproxilato 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) y 384 (n=2) de tratamiento con tenofovir disoproxilato en monoterapia mostraron que no se habían desarrollado mutaciones asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilato.

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

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

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

#### Lamivudina

Lamivudina se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal y la biodisponibilidad de lamivudina por vía oral en adultos está normalmente entre 80% y 85%. Tras la administración por vía oral, el tiempo medio ( $t_{\text{máx}}$ ) hasta las concentraciones séricas máximas ( $C_{\text{máx}}$ ) es de aproximadamente una hora. Según los datos derivados de un estudio en voluntarios sanos, a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día, la  $C_{\text{máx}}$  y la  $C_{\text{mín}}$  medias (CV) en el estado de equilibrio de lamivudina en plasma son de 1,2  $\mu\text{g/ml}$  (24%) y 0,09  $\mu\text{g/ml}$  (27%), respectivamente. El AUC medio (CV) durante un intervalo de dosificación de 12 horas es de 4,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (18%). A una dosis terapéutica de 300 mg una vez al día, la  $C_{\text{máx}}$  y la  $C_{\text{mín}}$  medias (CV) en el

estado de equilibrio y el AUC a las 24 horas son de 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) y 8,9 µg.h/ml (21%), respectivamente.

El comprimido de 150 mg es bioequivalente con el comprimido de 300 mg y tiene una dosis proporcional a la de éste, en lo que respecta a  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $t_{m\acute{a}x}$ .

La administración de lamivudina con alimentos da lugar a un retraso de la  $t_{m\acute{a}x}$  y a una menor  $C_{m\acute{a}x}$  (reducida en un 47%). No obstante, el grado de absorción de lamivudina (basándose en el AUC) no se ve afectado.

La coadministración de zidovudina da lugar a un aumento del 13% de la exposición de zidovudina y a un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos. Se considera que esto carece de significación para la seguridad del paciente y, por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis.

### Tenofovir disoproxilo

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

### Distribución

#### Lamivudina

Según los estudios realizados por vía intravenosa, el volumen medio de distribución es 1,3 l/kg. La semivida de eliminación observada es 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (> 70%) vía sistema de transporte catiónico orgánico.

Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión limitada a la principal proteína plasmática, la albúmina (< 16% - 36% a albúmina sérica en estudios *in vitro*).

Los limitados datos de los que se dispone muestran que lamivudina penetra en el sistema nervioso central y alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR). La relación media LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2-4 horas de la administración oral fue aproximadamente 0,12. El verdadero grado de penetración o relación con la eficacia clínica es desconocido.

#### Tenofovir disoproxilo

Tras administración intravenosa se estimó que el volumen de distribución de tenofovir en estado de equilibrio es de aproximadamente 800 ml/kg. Después de la administración oral de tenofovir disoproxilo, tenofovir se distribuye a la mayoría de los tejidos, alcanzándose las concentraciones más altas en riñón,

hígado y contenido intestinal (ensayos preclínicos). A concentraciones de tenofovir entre 0,01 y 25 µg/ml la unión in vitro de tenofovir a proteínas tanto plasmáticas como séricas fue inferior a 0,7 y 7,2%.

### Metabolismo

#### Lamivudina

La fracción activa, lamivudina trifosfato intracelular, presenta una prolongada semivida terminal en la célula (16 a 19 horas) en comparación con la semivida de lamivudina en plasma (5 a 7 horas). En 60 voluntarios sanos adultos, 300 mg de lamivudina una vez al día han demostrado ser farmacocinéticamente equivalentes en el estado de equilibrio a 150 mg de lamivudina dos veces al día en lo que respecta a la  $AUC_{24}$  y  $C_{máx}$  de trifosfato intracelular.

El aclaramiento de lamivudina inalterada tiene lugar predominantemente por excreción renal. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros medicamentos es baja, debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5-10%) y a la baja unión a proteínas plasmáticas.

#### Tenofovir disoproxilo

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

### Eliminación

#### Lamivudina

Los estudios realizados con pacientes con alteración renal muestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. El régimen posológico recomendado para pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min se indica en la sección de posología.

Una interacción con trimetoprima, un constituyente de cotrimoxazol, causa un aumento del 40% en la exposición a lamivudina a dosis terapéuticas. Esto no requiere ajustar la dosis, a menos que el paciente tenga además una alteración renal (ver sección 4.5). La administración de cotrimoxazol con lamivudina a pacientes con alteración renal deberá evaluarse cuidadosamente.

#### Tenofovir disoproxilo

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

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



## Farmacocinética en el embarazo

### Lamivudina

Después de administrarse por vía oral, la farmacocinética de lamivudina en el estadio último del embarazo fue similar a la de mujeres no embarazadas

### Tenofovir disoproxilo

#### *Linealidad/No linealidad*

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

#### *Edad*

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

#### *Sexo*

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

#### *Etnia*

No se ha estudiado la farmacocinética específica en diferentes grupos étnicos

#### *Insuficiencia renal*

Los comprimidos de Lamivudina y tenofovir disoproxilo no están recomendados para su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina de  $< 50$  ml/min, puesto que no son posibles los ajustes de la dosis.

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

plasmáticas más altas y a menores niveles de  $C_{min}$  en pacientes con insuficiencia renal comparados con pacientes con función renal normal. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos hechos.

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

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

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

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

#### *Insuficiencia hepática*

Se administró una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxilo a pacientes adultos no infectados por VIH ni por VHB, con distintos grados de insuficiencia hepática, definida según la clasificación de ChildPugh-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 difosfato de tenofovir fue de aproximadamente 50 horas, mientras que la semivida en PBMCs estimuladas con fitohemaglutinina fue de aproximadamente 10 horas

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

#### Lamivudina

La administración de lamivudina en los estudios de toxicidad con animales a dosis elevadas no se asoció con toxicidad en ningún órgano principal. Con las dosis más altas, se observaron efectos menores sobre los indicadores de la función hepática y renal, junto a reducciones ocasionales en el peso del hígado. Los efectos clínicamente importantes apreciados fueron una reducción en el recuento de eritrocitos y neutropenia.

Lamivudina no fue mutagénica en los ensayos con bacterias pero, como muchos análogos de nucleósidos, mostró actividad en un ensayo citogenético *in vitro* y en el ensayo de linfoma en ratón. Lamivudina no fue genotóxica *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas de alrededor de 40-50 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos previstos. Como la actividad mutagénica *in vitro* de lamivudina no pudo confirmarse en las pruebas *in vivo*, se concluye que lamivudina no constituiría un riesgo de aparición de genotoxicidad en pacientes sometidos a tratamiento.

En un estudio de genotoxicidad transplacentaria realizado en monos se comparó zidovudina administrada sola con zidovudina combinada con lamivudina, con exposiciones equivalentes a las humanas. Este estudio demostró que los fetos expuestos *in utero* a la combinación mantuvieron un nivel más elevado de incorporación del análogo de nucleósido al ADN en múltiples órganos fetales, y mostró evidencias de un

mayor acortamiento de los telómeros que aquellos expuestos a la zidovudina sola. No está clara la significación clínica de estos hallazgos.

Los resultados de los estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados con ratas y ratones mostraron la ausencia de potencial carcinogénico relevante para el hombre

Un estudio en ratas ha mostrado que lamivudina no tuvo efecto en la fertilidad de machos ni hembras.

### Tenofovir disoproxilo

Los estudios no clínicos de farmacología de seguridad no muestran riesgos especiales para los seres humanos. Los hallazgos en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, perros y monos con niveles de exposición mayores o iguales a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico incluyen toxicidad renal y ósea y un descenso en la concentración de fosfato sérico. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la densidad mineral ósea (DMO) (ratas y perros).

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

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

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

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460),  
Croscarmelosa sódica (E468),  
Almidón pregelatinizado Ph.Eur (almidón de maíz 1500),  
Estearato magnésico (E572).

### Recubrimiento del comprimido

Hipromellosa 6cps (E464),  
Opadry II 85G18490 blanco conteniendo alcohol polivinílico-parcialmente hidrolizado (E1203),  
dióxido de titanio (E171), talco (E553b), macrogol 4000 (E1521), lecitina de soja (E322).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

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

Blister: *Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación*

Frascos HDPE: *Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.*

Conservar en el envase original para protegerlos de la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

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

Frasco de HDPE con 30 comprimidos compuesto de un frasco blanco de HDPE de 50 cc con un tapon de PP blanco de 38 mm a prueba de niños y una bolsa de 1 g de silica gel y envases de 3 frascos de 30 comprimidos.

Envases tipo blister de 10 comprimidos compuesto por tres laminas de 3 ply Alu-Alu film y hoja de aluminio y una caja de 30 comprimidos y envases de 3 cajas de 30 comprimidos.

Puede que no están comercializados todos los tamaños de envase

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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

Cipla Europe NV  
De Keyserlei 58-60  
Box-19, 2018 Amberes  
Bélgica

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

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

Enero 2020

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

Junio 2021