

# Tenofovir Disoproxil Fumarato Tabletas Recubiertas

## 300 mg

### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada tableta recubierta contiene:

Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg

### Lista de Excipientes

Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa de sodio, Recubrimiento {Lactosa monohidrato, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Triacetina /Triacetato de glicerol, FD & C Azul #2}

### Indicaciones terapéuticas

Tenofovir disoproxil fumarato Tableta está indicado en asociación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de los adultos infectados por el VIH-1.

#### **Infeción por VIH-1**

La demostración del beneficio de Tenofovir disoproxil fumarato en pacientes infectados por VIH-1 se basa en los resultados de un ensayo clínico en pacientes naive (no previamente tratado), incluyendo pacientes con una carga viral alta (> 100.000 copias/ml) y de ensayos clínicos en los cuales Tenofovir disoproxil fumarato Tabletas se añadió al tratamiento base estable, (principalmente terapia triple) en pacientes previamente tratados con fármacos antirretrovirales que experimentaron fallo virológico temprano (< 10.000 copias/ml, teniendo la mayoría de los pacientes < 5.000 copias/ml).

La elección del fumarato de disoproxil de tenofovir para tratar a los pacientes con experiencia en el tratamiento antirretroviral deberá basarse en las pruebas individuales de resistencia al virus o en los antecedentes terapéuticos de los pacientes.

#### **Infeción por hepatitis B**

Tenofovir disoproxil fumarato está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con:

- enfermedad hepática compensada, con evidencia de replicación viral activa, con niveles plasmáticos de alanina aminotransferasa (ALT) elevados de forma continuada y evidencia histológica de inflamación activa y/o fibrosis
- enfermedad hepática descompensada

### Posología y forma de administración

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

**Adultos:** La dosis recomendada de Tenofovir disoproxil fumarato Tabletas por tratamiento de VIH o para el tratamiento de la hepatitis B crónica es una tableta administrado una vez al día por vía oral, acompañado de alimentos.

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

- En pacientes HBeAg positivo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos durante 6 - 12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBe (pérdida de HBeAg y pérdida del ADN del VHB, con detección de anti-HBe) o hasta la seroconversión de HBs o si se produce una pérdida de eficacia. Los niveles de ALT y de ADN del VHB en suero deben medirse regularmente tras la interrupción del tratamiento para detectar cualquier recaída virológica posterior.
- En pacientes HBeAg negativo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya evidencia de pérdida de eficacia. Cuando el tratamiento se

prolongue durante más de 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para confirmar que continuar con la terapia seleccionada es adecuado para el paciente.

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

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

### **Poblaciones especiales**

**Personas de edad avanzada:** No se dispone de datos sobre los cuales pueda darse una recomendación de la dosis para los pacientes mayores de 65 años.

**Insuficiencia renal:** El tenofovir se elimina mediante excreción renal y la exposición a este fármaco aumenta en los pacientes con disfunción renal. Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) y no se han evaluado los datos de seguridad a largo plazo para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min). Por tanto, en pacientes con insuficiencia renal, sólo debe utilizarse tenofovir disoproxil fumarato si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales. Se recomienda ajustar el intervalo de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min. Se requiere el ajuste del intervalo de dosificación en todos los pacientes con una depuración de creatinina < 50 ml/min.

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

**Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min):** Se recomienda la administración de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) cada 48 horas, según el modelado de datos farmacocinéticos obtenidos tras la administración de dosis única en sujetos VIH negativo y no infectados por VHB con diferentes grados de insuficiencia renal, incluyendo enfermedad renal en fase terminal que requiere hemodiálisis, aunque esta recomendación no ha sido confirmada en ensayos clínicos. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser cuidadosamente monitorizadas en estos pacientes.

**Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis:** No se pueden realizar los ajustes de dosis adecuados debido a la falta de Tabletas de otras dosis, por tanto no se recomienda el uso en este grupo de pacientes. Si no existe un tratamiento alternativo disponible, pueden ampliarse los intervalos de dosis, del siguiente modo:

**Insuficiencia renal grave:** Pueden administrarse tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) cada 72-96 horas (dos veces por semana).

**Pacientes en hemodiálisis:** Pueden administrarse tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) cada 7 días tras completar una sesión de hemodiálisis\*.

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

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

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

**Disfunción hepática:** En los pacientes con disfunción hepática no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Si se interrumpe el tratamiento con Tenofovir disoproxil fumarato Tabletas, se debe efectuar un seguimiento cuidadoso en pacientes con hepatitis B crónica con o sin coinfección por VIH, para descartar un empeoramiento de la hepatitis.

**Población pediátrica:** Tenofovir disoproxil fumarato Tabletas no está recomendado para uso en niños.

Los datos clínicos disponibles en los adolescentes infectados por el VIH-1 no son adecuados para respaldar el uso de Tenofovir disoproxil fumarato en esta población y actualmente no hay datos disponibles en niños.

más jóvenes.

Actualmente no hay datos disponibles en los pacientes pediátricos infectados con hepatitis B crónica.

### **Forma de administración**

Tenofovir disoproxil fumarato Tabletas se debe tomar una vez al día, por vía oral con alimentos.

En circunstancias excepcionales, en pacientes que tienen una especial dificultad para tragar, se puede administrar tenofovir disoproxil fumarato Tabletas deshaciendo el Tableta en al menos 100 ml de agua, zumo de naranja o zumo de uva.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.

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

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

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

Tenofovir disoproxil fumarato Tabletas contiene lactosa monohidrato. En consecuencia, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Coadministración de otros medicamentos:

- Tenofovir disoproxil fumarato no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxil fumarato.
- Tenofovir disoproxil fumarato no debe administrarse concomitantemente con adefovir dipivoxil.
- No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina. La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina produce un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato 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). Una disminución de la dosis a 250 mg de didanosina coadministrada con el tratamiento de tenofovir disoproxil fumarato se ha asociado con informes de altos porcentajes de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.

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

Insuficiencia renal: Tenofovir se elimina principalmente por el riñón. Debido al uso de tenofovir disoproxil fumarato en la práctica clínica se han notificado casos de fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo Síndrome de Fanconi).

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

Se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato y que también se monitorice la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) cada cuatro semanas durante el primer año, y después cada tres meses. En pacientes con riesgo de insuficiencia renal, incluyendo pacientes que hayan experimentado previamente acontecimientos renales mientras recibían adefovir dipivoxil, se debe considerar una monitorización más frecuente de la función renal.

Pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, incluyendo pacientes en hemodiálisis: Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con alteración de la función renal. Por tanto, sólo debe utilizarse tenofovir disoproxil fumarato si se considera que los beneficios

potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales. No se recomienda el uso de tenofovir en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min) ni en los pacientes que precisan hemodiálisis. Si no se dispone de un tratamiento alternativo, se debe ajustar el intervalo de dosis y realizar un cuidadoso seguimiento de la función renal.

Si el fosfato sérico es  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) o si la depuración de creatinina desciende a  $< 50$  ml/min, la función renal deberá reevaluarse en un plazo de una semana, que incluya determinaciones de la glucemia, y las concentraciones de potasio en la sangre y de glucosa en la orina, y deberá ajustarse el intervalo de dosificación del tenofovir disoproxil fumarato. También deberá prestarse atención a la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato en los pacientes con una depuración de creatinina disminuida a  $< 50$  ml/min o con disminuciones del fosfato sérico a  $< 1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l).

El empleo del tenofovir disoproxil fumarato deberá evitarse con el empleo concomitante o reciente del medicamento nefrotóxico (por ejemplo, aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2). Si el empleo concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y fármacos nefrotóxicos es inevitable, la función renal deberá vigilarse semanalmente.

El tenofovir disoproxil fumarato no se ha evaluado clínicamente en los pacientes que reciben medicamentos que se secretan por el mismo transportador renal, incluyendo las proteínas de transporte del transportador de aniones orgánicos humanos (TAOh) 1 y 3 ó MRP 4 (por ejemplo, dipivoxilo de adefovir; cidofovir, medicamentos nefrotóxicos conocidos). Este transportador renal puede ser responsable de la secreción tubular y, en parte, de la eliminación renal de tenofovir, adefovir y cidofovir. En consecuencia, las propiedades farmacocinéticas de estos medicamentos, que se eliminan por la misma vía renal, incluyendo las proteínas de transporte TAOh 1 y 3 ó MRP 4 podría modificarse si se administran concomitantemente. A menos que sea claramente necesario, no se recomienda el empleo concomitante de estos medicamentos; sin embargo, si dicho empleo es inevitable, la función renal deberá vigilarse semanalmente.

Efectos sobre los huesos: En pacientes infectados por VIH, en un ensayo clínico controlado de 144 semanas, que comparaba el tenofovir disoproxil fumarato con estavudina asociados a lamivudina y efavirenz en pacientes naïve se observó pequeñas disminuciones de la densidad del mineral óseo de la cadera y la columna vertebral. Las disminuciones de la densidad del mineral óseo de la columna vertebral y los cambios en los biomarcadores óseos con respecto a los valores iniciales fueron significativamente superiores en el grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato a las 144 semanas. Las disminuciones de la densidad del mineral óseo de la cadera fueron significativamente mayores en este grupo hasta las 96 semanas. Sin embargo, no hubo ningún riesgo aumentado de fracturas ni indicios de anomalías óseas clínicamente importantes en el transcurso de 144 semanas.

Las anomalías óseas (que contribuyen rara vez a las fracturas) pueden asociarse con tubulopatía renal proximal.

PHARMA

Si se sospechan anomalías óseas o éstas se detectan, deberá obtenerse una consulta adecuada.

**Población pediátrica:** Tenofovir disoproxil fumarato Tabletas puede causar una disminución de la DMO. Actualmente se desconocen los efectos de los cambios asociados con el tenofovir disoproxil fumarato en la DMO sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas.

**Insuficiencia hepática:** Los datos de seguridad y eficacia en pacientes con trasplante hepático son muy limitados. Hay datos limitados de seguridad y eficacia de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes infectados por VHB con enfermedad hepática descompensada y que tienen un índice de Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. Estos pacientes pueden tener un riesgo mayor de experimentar reacciones adversas hepáticas o renales graves. Por tanto, los parámetros renales y hepatobiliares deben ser monitorizados estrechamente en esta población de pacientes.

**Exacerbaciones de la hepatitis:**

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

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

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

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

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

**Acidosis láctica:** Se ha descrito la acidosis láctica, asociada generalmente a esteatosis hepática, con el uso de análogos de los nucleósidos. Los datos preclínicos y clínicos sugieren que el riesgo de aparición de acidosis láctica, un efecto de la clase de análogos de los nucleósidos, es bajo en el caso del fumarato de disoproxil de tenofovir. Sin embargo, como el tenofovir está relacionado estructuralmente con los análogos de los nucleósidos, este riesgo no puede excluirse. Los síntomas iniciales (hiperlactatemia sintomática) son síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida del apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida, profunda o ambas) o síntomas neurológicos (incluso debilidad motora). La acidosis láctica tiene una mortalidad elevada y puede asociarse a pancreatitis, insuficiencia hepática o insuficiencia renal. La acidosis láctica se produjo generalmente después de pocos o varios meses de tratamiento.

El tratamiento con análogos nucleósidos deberá interrumpirse si se produce una hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica o láctica, hepatomegalia progresiva o aumento rápido de las concentraciones de las aminotransferasas.

Deberá tenerse precaución al administrar análogos de los nucleósidos a cualquier paciente (especialmente

las mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otro factor de riesgo conocido de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluso ciertos medicamentos y el alcohol). Los pacientes con una infección concomitante por hepatitis C y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un riesgo especial. Se deberá vigilar atentamente a los pacientes con un riesgo aumentado.

**Lipodistrofia:** El tratamiento antirretroviral asociado se ha relacionado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en los pacientes infectados por el VIH. Se desconocen actualmente las consecuencias a largo plazo de estos trastornos. Los conocimientos acerca del mecanismo son incompletos. Se ha planteado la hipótesis de una relación entre la lipomatosis visceral y los inhibidores de la proteasa, y la lipoatrofia y los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. Se ha relacionado un riesgo más alto de lipodistrofia con factores individuales como la edad más avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, como una duración mayor del tratamiento antirretroviral y los trastornos metabólicos asociados. El examen clínico deberá consistir en la evaluación de signos físicos de redistribución de la grasa. Deberá prestarse atención a la determinación de los lípidos séricos y de la glucemia en ayunas. Los trastornos de los lípidos deberán tratarse de la manera clínicamente adecuada.

El tenofovir está relacionado estructuralmente con los análogos de los nucleósidos; por lo tanto, el riesgo de lipodistrofia no puede excluirse. Sin embargo, los datos clínicos a las 144 semanas de pacientes que no habían recibido nunca tratamiento antirretroviral indican que el riesgo de lipodistrofia fue más bajo con el tenofovir disoproxil fumarato que con la estavudina cuando se administraron con lamivudina y efavirenz.

**Disfunción mitocondrial:** Se ha demostrado, *in vitro* e *in vivo*, que los análogos de los nucleósidos y de los nucleótidos causan un grado variable de daño mitocondrial. Se han reportado casos de disfunción mitocondrial en lactantes negativos para el VIH, sometidos a exposición intrauterina o posnatal a análogos de los nucleósidos. Las principales reacciones adversas descritas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones son generalmente transitorias. Se han reportados algunos trastornos neurológicos de inicio tardío (hipertonía, convulsiones, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Deberá hacerse un seguimiento clínico y de laboratorio de cualquier niño sometido a exposición intrauterina a análogos de los nucleósidos o de los nucleótidos, incluso los niños negativos para el VIH, y, en caso de signos o síntomas pertinentes, deberán hacerse investigaciones completas para descartar la disfunción mitocondrial. Estos resultados no afectan a las recomendaciones actuales para usar tratamiento antirretroviral en las mujeres embarazadas a fin de prevenir la transmisión vertical del VIH.

**Síndrome de reactivación inmunitaria:** En los pacientes infectados por el VIH y con inmunodeficiencia grave en el momento del inicio del tratamiento antirretroviral asociado puede aparecer una reacción inflamatoria a los patógenos oportunistas asintomáticos o residuales, que puede causar trastornos clínicos graves o un agravamiento de los síntomas. Característicamente, tales reacciones se han observado al cabo de pocas semanas o meses de inicio del tratamiento antirretroviral asociado. Algunos ejemplos pertinentes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Cualquier síntoma inflamatorio deberá evaluarse y deberá iniciarse el tratamiento cuando sea necesario.

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

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

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

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

### Uso concomitante no recomendado:

Tenofovir disoproxil fumarato Tableta no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxil fumarato.

Tenofovir disoproxil fumarato Tableta no debe administrarse concomitantemente con adefovir dipivoxil.

**Didanosina:** No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina.

**Medicamentos eliminados por vía renal:** Puesto que tenofovir es eliminado principalmente por los riñones, la coadministración de tenofovir disoproxil fumarato con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa mediante proteínas de transporte TAOh 1, TAOh 3 ó MRP 4 (p.ej.: cidofovir) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de tenofovir y/o de otros medicamentos administrados de forma conjunta.

Debe evitarse el uso de tenofovir disoproxil fumarato si en la actualidad o recientemente se está administrando un medicamento nefrotóxico. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2.

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

### Otras interacciones

Las interacciones entre tenofovir disoproxil fumarato e inhibidores de la proteasa y fármacos antirretrovirales distintos a los inhibidores de la proteasa se incluyen a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”; la administración dos veces al día, como “c/12 h”, y la administración una vez al día, como “c/24 h”).

**Tabla 1: Interacciones entre tenofovir disoproxil fumarato y otros medicamentos**

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

<p>Darunavir/Ritonavir (300/100 c/12 h /300 c/24 h)</p>	<p>Darunavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de darunavir/ritonavir</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 22% C<sub>min</sub>: ↑ 37%</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada</p>
<p><b>INTIs</b></p>		
<p>Didanosinas</p>	<p>La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con la didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato 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 de una dosis menor de didanosina, 250 mg, junto con tenofovir disoproxil fumarato se ha asociado con un elevado número de casos de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina</p>

PHARMA

Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Tenofovir disoproxil fumarato no debe administrarse simultáneamente con adefovir dipivoxil
Entecavir	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se coadministró tenofovir disoproxil fumarato con entecavir

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

Tenofovir disoproxil fumarato debe ingerirse con alimentos puesto que éstos potencian la biodisponibilidad de tenofovir.

## Fertilidad, Embarazo y lactancia

### 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 disoproxil fumarato. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. En casos necesarios, se puede considerar el uso de tenofovir disoproxil fumarato durante el embarazo.

### Lactancia

Se ha observado que el tenofovir se excreta en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos del tenofovir en recién nacidos/niños. Por tanto, Tenofovir disoproxil fumarato no debe utilizarse durante la lactancia.

Por norma general, se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH y HBV no den de lactar a sus hijos, a fin de evitar la transmisión del VIH al niño.

### Fertilidad

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

## Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

## Reacciones adversas

### a. Resumen del perfil de seguridad

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

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

Acidosis láctica, hepatomegalia severa con esteatosis y lipodistrofia, están asociadas con tenofovir disoproxil fumarato.

No se recomienda la co-administración de Tenofovir disoproxil fumarato y didanosina ya que puede ocasionar un riesgo aumentado de reacciones adversas. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales.

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

Se ha notificado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes en tratamiento así como en pacientes que habían interrumpido el tratamiento de la hepatitis B

## b. Resumen tabulado de reacciones adversas

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

**Ensayos clínicos de VIH-1:** La evaluación de las reacciones adversas se basa en la experiencia poscomercialización y en la experiencia de dos estudios en 653 pacientes con experiencia en el tratamiento que recibieron tenofovir disoproxil fumarato (n = 443) o placebo (n = 210) durante 24 semanas en combinación con otros medicamentos antirretrovirales y también en un estudio doble ciego comparativo y controlado en el cual 600 pacientes naive recibieron tratamiento con Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (n = 299) o estavudina (n = 301) en combinación con lamivudina y efavirenz durante 144 semanas.

**Ensayos clínicos de Hepatitis B:** La evaluación de las reacciones adversas a partir de los datos de los ensayos clínicos de VHB se basa principalmente en la experiencia obtenida en dos ensayos clínicos doble ciego controlados en los cuales 641 pacientes con hepatitis B crónica y enfermedad hepática compensada fueron tratados con Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg administrados una vez al día (n = 426), o con 10 mg de adefovir dipivoxil administrados una vez al día (n = 215) durante 48 semanas. Las reacciones adversas observadas con el tratamiento continuado durante 240 semanas fueron coherentes con el perfil de seguridad de tenofovir disoproxil fumarato.

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

En el brazo de tratamiento de tenofovir disoproxil fumarato, el 7% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a un acontecimiento adverso, el 9% experimentaron un incremento confirmado de creatinina sérica  $\geq 0,5$  mg/dl o fosfato sérico confirmado de  $< 2$  mg/dl durante la semana 48; y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los brazos que contenían tenofovir y el brazo de entecavir. Los pacientes con un índice CPT basal alto tuvieron un riesgo mayor de desarrollar acontecimientos adversos graves.

Las reacciones adversas con relación sospechosa (al menos posiblemente) con el tratamiento se enumeran a continuación, por clase de órgano del sistema y frecuencia absoluta. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) o raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

**Tabla 2: Resumen tabulado de reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxil fumarato a partir de la experiencia en ensayos clínicos y post-comercialización**

Frecuencia	Tenofovir disoproxil fumarato
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</b>	
Muy frecuente:	hipofosfatemia <sup>1</sup>
Poco frecuente:	hipofosfatemia <sup>1</sup>
Rara:	acidosis láctica <sup>3</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso:</b>	

Muy frecuente:	mareos
Frecuente:	dolor de cabeza
<b>Trastornos gastrointestinales:</b>	
Muy frecuente:	diarrea, vómitos, náuseas
Frecuente:	dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuente:	pancreatitis <sup>3</sup>
<b>Trastornos hepato biliares:</b>	
Frecuente:	incremento de transaminasas
Rara:	esteatosis hepática <sup>3</sup> , hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</b>	
Muy frecuente:	exantema
Rara:	angioedema
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</b>	
Poco frecuente:	rabdomiolisis <sup>1</sup> , debilidad muscular <sup>1</sup>
Rara:	osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) <sup>1, 2</sup> , miopatía <sup>1</sup>
<b>Trastornos renales y urinarios:</b>	
Poco frecuente:	incremento de creatinina
Rara:	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi), nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) <sup>2</sup> , diabetes insípida nefrogénica
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</b>	
Muy frecuente:	astenia
Frecuente:	cansancio

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

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

<sup>3</sup> Para más detalles, ver sección c, Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.

### **c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

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

**Insuficiencia renal:** Ya que Tenofovir disoproxil fumarato Tableta puede causar daño renal, se recomienda monitorizar la función renal.

#### ***VIH-1:***

**Interacción con didanosina:** No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina ya que genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales.

**Lípidos, lipodistrofia y anormalidades metabólicas:** La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia.

El tratamiento antirretroviral asociado se ha relacionado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en los pacientes infectados por el VIH, consistente en la pérdida de la grasa subcutánea periférica y facial, el aumento de la grasa intraabdominal y visceral, y la hipertrofia mamaria y la acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

En un estudio clínico controlado de 144 semanas de duración, en el que se comparó el tenofovir disoproxil fumarato con estavudina asociados a lamivudina y efavirenz en pacientes que no habían recibido nunca tratamiento antirretroviral, los pacientes que recibieron tenofovir disoproxil fumarato tuvieron una incidencia significativamente más baja de lipodistrofia, en comparación con los que recibieron estavudina. El grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato también presentó aumentos medios significativamente menores en los triglicéridos en ayunas y en el colesterol total que el grupo de comparación.

Síndrome de reconstitución inmune: En los pacientes infectados por el VIH y con inmunodeficiencia grave en el momento del inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales.

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 (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis: Se han notificado casos de acidosis láctica, generalmente asociada a esteatosis hepática, con el uso de análogos de nucleósidos. Se debe interrumpir el tratamiento con análogos de nucleósidos si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva, o rápidas elevaciones de los niveles de aminotransferasas.

### **Hepatitis B:**

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

Exacerbaciones de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento: En pacientes infectados por VHB, han aparecido evidencias clínicas y de laboratorio de exacerbaciones de la hepatitis tras interrumpir el tratamiento de VHB.

PHARMA

#### d. Población pediátrica

La evaluación de las reacciones adversas se basa en un estudio aleatorizado (ensayo GS-US-104-0321) en 87 pacientes adolescentes, infectados por el VIH-1 (de 12 a < 18 años), que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato (n = 45) o placebo (n = 42) en asociación con otros fármacos antirretrovirales durante 48 semanas.

#### e. Otra(s) población(es) especial(es):

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

**Pacientes con insuficiencia renal:** Dado que tenofovir disoproxil fumarato puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal en cualquier paciente con insuficiencia renal tratado con tenofovir disoproxil fumarato Tabletas.

**Sobredosis:** Si se produce una sobredosis, se deberá vigilar en el paciente la presencia de indicios de toxicidad, y debe aplicarse el tratamiento de apoyo habitual que se considere necesario.

El tenofovir puede eliminarse mediante hemodiálisis; la mediana de la depuración del tenofovir por hemodiálisis es de 134 ml/min. Se desconoce si el tenofovir puede eliminarse con diálisis peritoneal.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Propiedades farmacodinámicas

**Grupo farmacoterapéutico:** antiviral para uso sistémico, nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AF07

**Mecanismo de acción efectos farmacodinámicos:** El fumarato de disoproxil de tenofovir es la sal de fumarato del profármaco tenofovir disoproxil. El disoproxil de tenofovir se absorbe y se convierte en el principio activo tenofovir, que es un análogo del monofosfato de nucleósido (nucleótido). Luego, 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 las células mononucleares en sangre periférica activadas, y de 50 horas en dichas células en reposo. El difosfato de tenofovir inhibe las polimerasas víricas mediante la competición directa por la fijación al sustrato desoxirribonucleótido natural y, después de la incorporación en ADN, mediante la terminación de la cadena de ADN. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas celulares  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . A concentraciones de hasta 300  $\mu\text{mol/l}$ , el tenofovir no ha mostrado ningún efecto en la síntesis del ADN mitocondrial ni en la producción de ácido láctico en los análisis *in vitro*.

#### Datos relativos al VIH:

**Actividad antiviral 'in vitro' relativa al VIH:** La concentración de tenofovir necesaria para producir un 50% de inhibición ( $CI_{50}$ ) de la cepa salvaje VIH-1<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<sub>BaL</sub> en macrófagos/células monocíticas primarias. Tenofovir es activo *in vitro* frente al VIH-2, con una  $CI_{50}$  de 4,9  $\mu\text{mol/l}$  en células MT-4.

**Resistencia:** Se han seleccionado *in vitro* y en algunos pacientes (ver resultados clínicos), cepas de VIH-1 con una disminución de la sensibilidad a tenofovir y que expresan una mutación K65R en la transcriptasa inversa. Tenofovir disoproxil fumarato debe evitarse en pacientes pretratados con antirretrovirales que tienen cepas portadoras de la mutación K65R.

En ensayos clínicos en pacientes que habían sido previamente tratados se ha valorado la actividad anti-VIH de Tenofovir disoproxil fumarato 300 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 Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg.

**Eficacia clínica y seguridad:** Se ha demostrado los efectos de tenofovir disoproxil fumarato en adultos infectados con VIH-1 tanto pretratados como naive en ensayos de 48 semanas de duración y de 144 semanas

de duración, respectivamente.

550 pacientes pretratados con terapia antirretroviral fueron tratados en el ensayo GS-99-907 con placebo o con Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg 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 (DAVG<sub>24</sub>) fue de -0,03 log<sub>10</sub> copias/ml para el grupo de placebo y -0,61 log<sub>10</sub> copias/ml para el de Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (p < 0,0001). Se observó una diferencia estadísticamente significativa en favor de Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg en el cambio medio ponderado por tiempo desde el punto de partida a la semana 24 (DAVG<sub>24</sub>) para el recuento de CD4 (+13 células/mm<sup>3</sup> para tenofovir disoproxil fumarato comparado con -11 células/mm<sup>3</sup> para placebo, valor-p = 0,0008). La respuesta antiviral de tenofovir disoproxil fumarato se mantuvo durante 48 semanas (DAVG<sub>48</sub> fue de -0,57 log<sub>10</sub> copias/ml, la proporción de pacientes con ARN del VIH-1 por debajo de 400 ó 50 copias/ml fue de 41% y 18% respectivamente). Ocho (2%) pacientes tratados con Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg 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 Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg frente a estavudina cuando se utilizan en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes 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 Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg 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 Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg, 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 Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg 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 Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg y en el de estavudina respectivamente). Se ha observado una respuesta constante al tratamiento con Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg medida independientemente de los niveles basales de ARN del VIH-1 y el número de células CD4.

La mutación K65R ocurrió en un porcentaje ligeramente mayor de pacientes en el grupo de tenofovir disoproxil fumarato 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 Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg 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. 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 disoproxil

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

**Experiencia en pacientes con enfermedad hepática compensada a las 48 semanas (ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103):** Los resultados obtenidos a lo largo de 48 semanas en dos ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados, fase III, en los que se compararon tenofovir disoproxil fumarato y adefovir dipivoxil en pacientes 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 disoproxil fumarato fue significativamente superior a adefovir dipivoxil para la variable principal de eficacia de respuesta completa (definida como niveles de ADN del VHB < 400 copias/ml y mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en el índice de fibrosis de Knodell). El tratamiento con Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg también se asoció con una proporción significativamente mayor de pacientes con ADN del VHB < 400 copias/ml, cuando se comparó con el tratamiento con adefovir dipivoxil 10 mg. Con ambos tratamientos se obtuvieron resultados similares con respecto a la respuesta histológica (definida como mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento del índice fibrosis de Knodell) en la semana 48 (ver la Tabla 3).

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

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

Parámetro	Ensayo 174-0102 (HBeAg negativo)		Ensayo 174-0103 (HBeAg positivo)	
	Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Respuesta completa (%) <sup>a</sup>	71*	49	67*	12
Histología Respuesta histológica (%)	72	69	74	68
Mediana de la reducción de ADN del VHB con respecto al nivel basalc (log <sub>10</sub> copias/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7

<b>ADN del VHB (%)</b> < 400 copias/ml ( < 69 UI/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALT (%)</b> ALT Normalizada	76	77	68*	54
<b>Serología (%)</b> Pérdida de HBeAg/ seroconversión	n/a	n/a	22/21	18/18
Pérdida de HBsAg/ seroconversión	0/0	0/0	3*/1	0/0

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

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

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

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

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

n/a= no aplicable

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

Cuando se combinaron los ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103, la respuesta al tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato 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 (Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg, o 10 mg de adefovir dipivoxil), los pacientes pasaron, sin interrupción del tratamiento, a la

fase abierta con tenofovir disoproxil fumarato. En los ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103, el 81% y el 70% de los pacientes continuaron en el ensayo hasta la semana 240, respectivamente. En las semanas 96, 144, 192 y 240, se mantuvieron la supresión viral, las respuestas bioquímica y serológica con el tratamiento continuado con tenofovir disoproxil fumarato, (ver continuación Tabla 4).

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

Parámetro <sup>a</sup>	Ensayo 174 0102 (HBeAg negativo)								Ensayo 174 0103 (HBeAg positivo)							
	Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg N = 250				Adefovir dipivoxil 10 mg pasado a Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg n = 125				Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg n = 176				Adefovir dipivoxil 10 mg pasado a Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg n = 90			
Semana	96 b	144 c	192 h	240 j	96 c	144 f	192 i	240 k	96 b	144 c	192 h	240 j	96 c	144 f	192 i	240 k
<b>ADN del VHB (%)</b> <400 copias/ml (69 UI/ml)	90	87	84	83	89	88	87	84	76	72	68	64	74	71	72	66
<b>ALT (%)</b> ALT Normalizada	72	73	67	70	68	70	77	76	76	55	56	46	65	61	59	56
<b>Serología (%)</b>																
Pérdida de HBeAg/ seroconversión	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31
Pérdida de HBsAg/ seroconversión	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	5/4	8/ 6g	11/ 8g	11/ 8m	6/5	8/ 7g	8/ 7g	10/ 10m

a Basado en el algoritmo de Evaluación a Largo Plazo (Análisis ELP) – Los pacientes que interrumpieron el ensayo en algún momento antes de la semana 240 debido a un criterio de finalización definido en el protocolo, así como aquellos que completaron la semana 240, están incluidos en el denominador.

b 48 semanas doble ciego con tenofovir disoproxil fumarato seguidas de 48 semanas en abierto.

c 48 semanas doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 48 semanas en abierto con tenofovir disoproxil fumarato.

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

e 48 semanas doble ciego con tenofovir disoproxil fumarato seguidas de 96 semanas en abierto.

f 48 semanas doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 96 semanas en abierto con tenofovir disoproxil fumarato.

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

h 48 semanas doble ciego con tenofovir disoproxil fumarato seguidas de 144 semanas en abierto.

i 48 semanas doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 144 semanas en abierto con tenofovir disoproxil fumarato.

j 48 semanas doble ciego con tenofovir disoproxil fumarato seguidas de 192 semanas en abierto.

k 48 semanas doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 192 semanas en abierto con tenofovir disoproxil fumarato.

l 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.

m 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 fumarato en abierto (KM-TDF).

n/a= no aplicable.

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 (ver abajo la Tabla 5). 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 5: Respuesta histológica (%) en sujetos compensados HBeAg negativos y HBeAg positivos en la semana 240 en comparación con el momento basal**

	Ensayo 174 0102 (HBeAg negativo)		Ensayo 174 0103 (HBeAg positivo)	
	Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg n = 250 <sup>c</sup>	Adefovir dipivoxil 10 mg pasado a Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg n = 125 <sup>d</sup>	Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg n = 176 <sup>c</sup>	Adefovir dipivoxil 10 mg pasado a Tenofovir disoproxil fumarato 300 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 disoproxil fumarato seguidas de hasta 192 semanas en abierto.

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

*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 disoproxil fumarato 300 mg a pacientes 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 disoproxil fumarato 300 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:* La eficacia y seguridad de Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg o Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg administrado junto con 200 mg de emtricitabina ha sido evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego (ensayo GS-US-174-0106), en pacientes HBeAg positivo y HBeAg negativo que presentaron viremia persistente (ADN del VHB  $\geq 1.000$  copias/ml) mientras recibieron adefovir dipivoxil 10 mg durante más de 24 semanas. En el momento basal, el 57% de los pacientes aleatorizados a tenofovir disoproxil fumarato frente al 60% de los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento con emtricitabina más tenofovir disoproxil fumarato, 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 disoproxil fumarato 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 disoproxil fumarato ( $p = 0,672$ ). Además, el 55% (29/53) de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato 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 disoproxil fumarato ( $p=0,504$ ). 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 disoproxil. Se están realizando ensayos a largo plazo para evaluar el beneficio/riesgo de la biterapia con emtricitabina más tenofovir disoproxil fumarato en pacientes mono infectados con VHB.

*Experiencia en pacientes con enfermedad hepática descompensada a 48 semanas:* El ensayo GS-US-174-0108 es un ensayo aleatorizado, doble ciego, con control activo que evalúa la eficacia y la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato ( $n = 45$ ), emtricitabina más tenofovir disoproxil fumarato ( $n = 45$ ), y entecavir ( $n = 22$ ), en pacientes con enfermedad hepática descompensada. En el brazo de tratamiento de tenofovir disoproxil fumarato, los pacientes tenían una media del índice de CPT de 7,2, una media de de ADN del VHB de  $5,8 \log_{10}$  copias/ml y una media de ALT sérico de 61 U/l en el nivel basal. El cuarenta y dos por ciento (19/45) de los pacientes tenían al menos 6 meses de experiencia previa con lamivudina, el 20% (9/45) de los pacientes tenían experiencia previa con adefovir dipivoxil, y 9 de 45 pacientes (20%) tenían mutaciones de resistencia a lamivudina y/o a adefovir dipivoxil en el nivel basal. Las variables co-primarias de seguridad fueron el abandono debido a un acontecimiento adverso y el incremento confirmado de creatinina sérica  $\geq 0,5$  mg/dl o fosfato sérico confirmado de  $< 2$  mg/dl.

En pacientes con índices CPT  $\leq 9$ , los grupos de tratamiento de tenofovir disoproxil fumarato 74% (29/39), y de emtricitabina más tenofovir disoproxil fumarato 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 disoproxil fumarato frente a tenofovir disoproxil fumarato (ver abajo la Tabla 6).

**Tabla 6: Parámetros de seguridad y eficacia en pacientes descompensados en la semana 48**

Parámetro	Ensayo 174-0108		
	Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (n = 45)	Emtricitabina 200 mg/ Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg ó 1 mg) n = 22
Fallo de tolerabilidad n (%)a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Incremento confirmado de creatinina sérica $\geq 0.5$ mg/dl desde el nivel basal, o fosfato sérico confirmado de $< 2$ mg/dl n (%)b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)

ADN del VHB n (%) < 400 copias/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) ALT normal	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 puntos de disminución de CPT desde el nivel basal n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Cambio medio desde el nivel basal en el índice CPT	-0,8	-0,9	-1,3
Cambio medio desde el nivel basal en el índice MELD	-1,8	-2,3	-2,6

<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.

**Resistencia clínica:** Cuatrocientos veintiséis pacientes HBeAg negativo (GS-US-174-0102, n = 250) y HBeAg positivo (GS-US-174-0103, n = 176) 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 que se aleatorizaron inicialmente al grupo de tenofovir disoproxil fumarato (es decir, excluyendo a los pacientes que recibieron adefovir dipivoxil en doble ciego y luego pasaron a tenofovir disoproxil fumarato en abierto) con DNA del VHB > 400 copias/ml en la semana 48 (n = 39), en la semana 96 (n = 24), en la semana 144 (n = 6), en la semana 192 (n = 5) y en la semana 240 (n = 4) en tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato en monoterapia, mostraron que no se habían desarrollado mutaciones asociadas con resistencia a tenofovir disoproxil fumarato.

En el ensayo GS-US-174-0108, 45 pacientes (incluyendo 9 pacientes con mutaciones de resistencia en el nivel basal a lamivudina y/o adefovir dipivoxil) recibieron tenofovir disoproxil fumarato hasta 48 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 estos aislados no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociados con resistencia al tenofovir disoproxil fumarato.

**Población pediátrica:** En el ensayo GS-US-104-0321, 17 pacientes de 12 a < 18 años infectados por el VIH-1 y pretratados, recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato (n = 45) o placebo (n = 42) en asociación con una pauta base optimizada (PBO) durante 48 semanas. El recuento celular basal medio de células CD4 fue de 374 células/mm<sup>3</sup> y el nivel medicbasal del ARN plasmático del VIH-1 fue de 4,6 log<sub>10</sub> copias/ml. La variable principal de valoración de la eficacia fue el cambio medio ponderado por tiempo, desde el nivel basal hasta la semana 24 (DAVG24) en el ARN plasmático del VIH-1. No se observó ningún beneficio adicional en comparación con la PBO con la adición de tenofovir disoproxil fumarato, en comparación con un placebo (DAVG24 -1,58 log<sub>10</sub> copias/ml, en comparación con -1,55 log<sub>10</sub> copias/ml, respectivamente, p = 0,55). Se presentó la mutación K65R en un paciente del grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato.

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

Los datos de eficacia y seguridad derivados de este estudio no respaldan el uso de tenofovir disoproxil fumarato Tabletas en los adolescentes.

### **Propiedades farmacocinéticas**

El fumarato de disoproxil de tenofovir es un profármaco éster hidrosoluble que se convierte rápidamente, *in vivo*, en tenofovir y en formaldehído.

El tenofovir se convierte en el medio intracelular en monofosfato de tenofovir y en el componente activo, difosfato de tenofovir.

### **Absorción**

Después de la administración por vía oral de fumarato de disoproxil de tenofovir a pacientes infectados por el VIH, el tenofovir disoproxil fumarato se absorbe rápidamente y se convierte en tenofovir. La administración de dosis múltiples de tenofovir disoproxil fumarato con una comida a pacientes infectados por el VIH tuvo como resultado unos valores medios de  $C_{\text{máx}}$  (%CV) de 326 (36,6%) ng/ml,  $AUC_{0-\infty}$  de 3.324 (41,2%) ng•hr/ml y  $C_{\text{mín}}$  del 64,4 (39,4%) ng/ml de tenofovir. Se observan concentraciones máximas de tenofovir en el suero en un plazo de una hora después de la administración de la dosis en ayunas y al cabo de dos horas cuando se toma con alimentos. La biodisponibilidad oral del tenofovir y del tenofovir disoproxil fumarato en los pacientes en ayunas fue de aproximadamente el 25%. La administración de tenofovir disoproxil fumarato con una comida alta en grasas incrementó la biodisponibilidad oral, con un aumento del AUC del tenofovir en aproximadamente un 40%, y una  $C_{\text{máx}}$  en aproximadamente un 14%. Después de la primera dosis de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes alimentados, la mediana de la  $C_{\text{máx}}$  en el suero varió entre 213 y 375 ng/ml. Sin embargo, la administración de tenofovir disoproxil fumarato con una comida ligera no tuvo ningún efecto significativo en las propiedades farmacocinéticas del tenofovir.

### **Distribución**

Después de la administración intravenosa, se calculó que el volumen de distribución en estado de equilibrio del tenofovir fue de aproximadamente 800 ml/kg. Después de la administración por vía oral de tenofovir disoproxil fumarato, el tenofovir se distribuye en la mayoría de los tejidos, y las concentraciones más altas se presentan en los riñones, el hígado y los intestinos (estudios preclínicos). La fijación de *in vitro* del tenofovir a las proteínas plasmáticas fue inferior al 0,7%, y a las séricas, inferior al 7,2%, sobre el intervalo de concentraciones del tenofovir de 0,01 a 25  $\mu\text{g/ml}$ .

### **Biotransformación**

Los estudios *in vitro* han determinado que ni el tenofovir disoproxil fumarato ni el tenofovir son sustratos de las enzimas del CYP450. Además, a concentraciones considerablemente más altas (aproximadamente 300 veces) que las observadas *in vivo*, el tenofovir no inhibió *in vitro* el metabolismo del fármaco mediado por ninguna de las principales isoformas humanas del CYP450 que intervienen en la biotransformación del fármaco (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 o CYP1A1/2). El tenofovir disoproxil fumarato, a una concentración de 100  $\mu\text{mol/l}$ , no tuvo ningún efecto sobre ninguna de las isoformas del CYP450, excepto la CYP1A1/2, en que se observó una disminución pequeña (del 6%), aunque estadísticamente significativa del metabolismo del sustrato CYP1A1/2. A partir de estos datos, es improbable que se produzcan interacciones clínicamente significativas entre el tenofovir disoproxil fumarato y los productos metabolizados por el CYP450.

## **Eliminación**

El tenofovir se excreta principalmente por los riñones, mediante filtración y por un sistema de transporte tubular activo; aproximadamente del 70 al 80% de la dosis se excreta sin cambios por la orina después de una administración intravenosa. Se ha calculado que la depuración total es de aproximadamente 230 (ml/h)/kg (aproximadamente 300 ml/min). Se ha calculado que la depuración renal es de aproximadamente 160 (ml/h)/kg (aproximadamente 210 ml/min), lo que es superior a la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa es una parte importante de la eliminación de tenofovir. Después de la administración por vía oral, la semivida terminal del tenofovir es de aproximadamente 12 a 18 horas.

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

## **Linealidad y ausencia de linealidad**

Las propiedades farmacocinéticas del tenofovir fueron independientes de la dosis de tenofovir disoproxil fumarato sobre el intervalo de dosis de 75 a 600 mg y no se afectaron por la administración de dosis repetidas en 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 datos limitados sobre las propiedades farmacocinéticas del tenofovir en las mujeres no indican ningún efecto importante a causa del sexo.

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

**Población pediátrica:** Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas en estado estacionario del tenofovir en ocho pacientes adolescentes (de 12 a < 18 años), infectados por el VIH-1, con un peso corporal  $\geq$  35 kg. Las  $C_{\max}$  y  $AUC_{\tau}$  medias ( $\pm$  d.t.) son  $0,38 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$  y  $3,39 \pm 1,22 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , respectivamente. La exposición al tenofovir lograda en los pacientes adolescentes que recibieron dosis diarias por vía oral de Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg fue similar a las exposiciones conseguidas en los adultos que recibieron dosis una vez al día de Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg.

No se han realizado estudios farmacocinéticos en niños menores de 12 años o con insuficiencia renal.

## **Disfunción renal**

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos del tenofovir después de la administración de una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxil a 40 pacientes no infectados por el VIH, con grados variables de disfunción renal, definida según la depuración inicial de creatinina (CrCl) (función renal normal cuando la depuración de creatinina es  $> 80$  ml/min; leve con una CrCl = 50 a 79 ml/min; moderada con una CrCl = 30 a 49 ml/min, y grave con una CrCl = 10 a 29 ml/min). En comparación con los pacientes con función renal normal, la exposición media al tenofovir (%CV) aumentó de 2.185 (12%) ng·h/ml en los pacientes con CrCl  $> 80$  ml/min a 3.064 (30%) ng·h/ml en los pacientes con disfunción renal leve, a 6.009 (42%) ng·h/ml en los pacientes con disfunción renal moderada, y a 15.985 (45) ng·h/ml en los pacientes con disfunción grave. Se espera que se produzcan las recomendaciones de dosificación en los pacientes con disfunción renal, con el aumento del intervalo de dosificación, con valores máximos de concentraciones plasmáticas más altas y valores más bajos de  $C_{\min}$  en los pacientes con disfunción renal, en comparación con los pacientes con una función renal normal. Se desconocen las implicaciones clínicas de este hecho.

En los pacientes con enfermedad renal terminal (CrCl  $< 10$  ml/min) que requieren hemodiálisis, las concentraciones de tenofovir entre las diálisis aumentaron considerablemente en el transcurso de 48 horas, alcanzando una  $C_{\max}$  media de 1.032 ng/ml y un  $AUC_{0-48h}$  media de 42.857 ng·h/ml.

Se recomienda modificar el intervalo de dosificación de Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg en los pacientes con una depuración de creatinina  $< 50$  ml/min o en los pacientes que ya padecen una enfermedad renal terminal y requieren análisis.

No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas del tenofovir en los pacientes que no reciben hemodiálisis y con una depuración de creatinina  $< 10$  ml/min, y en los pacientes con enfermedad renal terminal, tratados mediante diálisis peritoneal u otras formas de diálisis.

### **Disfunción hepática**

Se administró una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxil a pacientes no infectados por el VIH, con grados variables de disfunción hepática, definida según la clasificación de Child-Pugh-Turcotte. Las propiedades farmacocinéticas del tenofovir no se alteraron considerablemente en los pacientes con disfunción hepática, lo que sugiere que en estos pacientes no se requiere ningún ajuste de la dosis. El valor medio (%CV) de la  $C_{m\acute{a}x}$  de tenofovir fue de 223 (34,8%) ng/ml, y el del  $AUC_{0-\infty}$  fue de 2.050 (50,8%) ng•hr/ml, en pacientes normales, en comparación con una  $C_{m\acute{a}x}$  de 289 (46,0%) ng/ml y un  $AUC_{0-\infty}$  de 2.310 (43,5%) ng•hr/ml en pacientes con disfunción hepática moderada, y una  $C_{m\acute{a}x}$  de 305 (24,8%) ng/ml y un  $AUC_{0-\infty}$  de 2.740 (44,0%) ng•hr/ml en pacientes con disfunción hepática grave.

### **Propiedades farmacocinéticas intracelulares**

En células mononucleares en sangre periférica humanas, no proliferativas, se observó que la semivida del difosfato de tenofovir fue de aproximadamente 50 horas, mientras que la semivida en células mononucleares en sangre periférica humanas estimuladas por fitohemaglutinina fue de aproximadamente 10 horas.

### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios no clínicos de farmacología de seguridad no muestran riesgos especiales para los seres humanos. Los hallazgos en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, perros y monos con niveles de exposición mayores o iguales a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico incluyen toxicidad renal y ósea y un descenso en la concentración de fosfato sérico. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la densidad mineral ósea (DMO) (ratas y perros). La toxicidad ósea en ratas y perros adultos jóvenes se produjo a exposiciones  $\geq 5$  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 disoproxil fumarato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en estudios peripostnatales de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

### **Período de validez**

36 meses.

### **Precauciones especiales de conservación**

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C. Conservar en el embalaje original. Proteger de la luz.

### **Envase**

Frasco de HDPE de 30 unidades.

### **Bibliografía**

1. Resumen de las Características del Producto de Viread Tabletas (Gilead Sciences, UK)