

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tenofovir Stada 245 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de succinat).

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 105 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate sub formă de midgală, de culoare albastru deschis, cu dimensiunile de 17 mm x 10,5 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### *Infecție cu HIV-1*

Tenofovir Stada 245 mg comprimate filmate este indicat, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV-1 la pacienții adulți infectați.

La adulți, demonstrarea beneficiului tratamentului cu tenofovir disoproxil în infecția cu HIV-1 se bazează pe rezultatele unui studiu efectuat la pacienți netratați anterior, incluzând pacienți cu o încărcătură virală mare (> 100000 copii/ml) și a unor studii în care tenofovir disoproxil a fost adăugat la terapia stabilă de fond (în principal triplă terapie) la pacienți tratați anterior cu antiretrovirale care se confruntă cu eșec virusologic precoce (< 10000 copii/ml, majoritatea pacienților având < 5000 copii/ml).

Tenofovir Stada 245 mg comprimate filmate este indicat, de asemenea, în tratamentul adolescenților infectați cu HIV-1, cu rezistență la INRT sau toxicități care împiedică utilizarea de medicamente de primă linie, cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani.

Alegerea tenofovir disoproxil în tratamentul pacienților infectați cu HIV-1 tratați anterior cu medicamente antiretrovirale trebuie să se bazeze pe testarea rezistenței virale individuale și/sau pe antecedentele tratamentelor urmate de pacienți.

#### *Infecția cu virusul hepatitic B*

Tenofovir Stada 245 mg comprimate filmate este indicat în tratamentul hepatitei B cronice la adulți cu:

- boală hepatică compensată, cu dovezi de replicare virală activă, concentrație serică a alaninaminotransferazei (ALT/TGP) persistent crescută și dovada histologică a inflamației active și/sau fibrozei (vezi pct. 5.1).
- dovezi privind prezența virusului hepatitic B rezistent la lamivudină (vezi pct. 4.8 și 5.1).
- boală hepatică decompensată (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

Tenofovir Stada 245 mg comprimate filmate este indicat în tratamentul hepatitei B cronice la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani cu:

- boală hepatică compensată și dovezi de boală imună activă, ca de exemplu replicare virală activă, concentrație serică persistent crescută a ALT și confirmarea histologică a inflamației active și/sau fibrozei (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.1).

## **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență privind conduita terapeutică în infecția cu HIV și/sau în tratamentul hepatitei B cronice.

### Doze

#### *Aduți*

Doza de Tenofovir Stada recomandată pentru tratamentul infecției cu HIV sau pentru tratamentul hepatitei B cronice este de 245 mg (un comprimat), administrat oral, o dată pe zi, împreună cu alimente.

#### *Hepatită B cronică*

Nu se cunoaște durata optimă a tratamentului. Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare după cum urmează:

- La pacienții cu Ag HBe pozitiv, fără ciroză hepatică, tratamentul trebuie administrat timp de cel puțin 6-12 luni după ce s-a confirmat seroconversia HBe (dispariția Ag HBe și dispariția ADN VHB cu detecția anticorpilor anti-HBe) sau până când are loc seroconversia HBs sau până la pierderea eficacității (vezi pct. 4.4). Concentrația serică a ALT și valorile ADN VHB trebuie monitorizate periodic după întreruperea tratamentului, pentru a detecta orice recidivă virusologică tardivă.
- La pacienții cu Ag HBe negativ, fără ciroză hepatică, tratamentul trebuie administrat cel puțin până la seroconversia HBs sau până când există o dovadă a pierderii eficacității. În cazul tratamentului prelungit timp de peste 2 ani, se recomandă reevaluarea periodică pentru a se confirma că o continuare a tratamentului ales rămâne adecvată pentru pacient.

#### *Copii și adolescenți*

*HIV-1:* La adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani care cântăresc  $\geq 35$  kg, doza recomandată de Tenofovir Stada este 245 mg (un comprimat), administrată oral, o dată pe zi, împreună cu alimente (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Sunt utilizate doze reduse de tenofovir disoproxil pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu infecție cu HIV-1, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani. Deoarece Tenofovir Stada este disponibil doar ca 245 mg comprimate filmate, acesta nu este potrivit pentru utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani. Pot fi încercate alte formulări farmaceutice potrivite și disponibile.

Siguranța și eficacitatea tenofovir disoproxil la copiii infectați cu HIV-1, cu vârsta sub 2 ani, nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

*Hepatitis B cronică:* La adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani și care cântăresc  $\geq 35$  kg, doza de Tenofovir Stada recomandată este de 245 mg (un comprimat), administrată oral, o dată pe zi, împreună cu alimente (vezi pct. 4.8 și 5.1). Pentru moment, nu se cunoaște durata optimă a tratamentului.

Siguranța și eficacitatea tenofovir disoproxil la copiii cu hepatită B cronică, cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani sau cu greutatea < 35 kg, nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### *Doză omisă*

Dacă un pacient omite o doză de Tenofovir Stada și trec mai puțin de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul trebuie să ia Tenofovir Stada cât mai curând posibil, cu alimente și apoi să revină la schema de administrare normală. Dacă un pacient omite o doză de Tenofovir Stada și trec mai mult de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată și este aproape momentul la care trebuie să ia următoarea doză, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă și trebuie numai să respecte schema de administrare obișnuită.

Dacă pacientul prezintă vărsături în interval de o oră de la administrarea Tenofovir Stada, trebuie să ia un alt comprimat. Dacă pacientul prezintă vărsături la mai mult de o oră de la administrarea Tenofovir Stada, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Nu sunt date disponibile care să permită efectuarea unei recomandări privind dozele la pacienții cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 4.4).

##### *Insuficiență renală*

Tenofovir este eliminat prin excreție renală, iar expunerea la tenofovir crește la pacienții cu disfuncție renală.

##### Adulți

Există date limitate cu privire la siguranța și eficacitatea tenofovir disoproxil la pacienții adulți cu insuficiență renală moderată și severă (cu clearance-ul creatininei < 50 ml/minut) și nu s-au evaluat datele privind siguranța pe termen lung în cazul insuficienței renale ușoare (clearance-ul creatininei 50-80 ml/minut). Ca urmare, la pacienții adulți cu insuficiență renală, tenofovir disoproxil trebuie utilizat numai dacă se consideră că potențialele beneficii ale tratamentului depășesc riscurile potențiale. La pacienții adulți cu clearance-ul creatininei < 50 ml/minut.

##### *Insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 50-80 ml/minut)*

Datele limitate provenite din studii clinice susțin posibilitatea administrării a 245 mg de tenofovir disoproxil o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

##### *Insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30-49 ml/minut)*

Dacă administrarea unei doze reduse nu este posibilă, poate fi folosit un interval de administrarea a dozelor prelungit pentru comprimatele de 245 mg. Administrarea de 245 mg tenofovir disoproxil la fiecare 48 ore

poate fi utilizată pe baza modelelor datelor de farmacocinetică obținute în cazul administrării unei doze unice la persoane HIV seronegative și neinfectate cu VHB, având grade variabile de insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală în stadiu final, necesitând hemodializă, dar aceasta nu a fost confirmată în studii clinice. De aceea, răspunsul clinic la tratament și funcția renală trebuie monitorizate cu atenție la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

*Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/minut) și pacienți hemodializați*

Dacă administrarea unei doze reduse nu este posibilă, se pot utiliza intervale prelungite de dozare la administrarea comprimatelor filmate de 245 mg, după cum urmează:

Insuficiență renală severă: se pot administra 245 mg tenofovir disoproxil la interval de 72-96 ore (administrare de două ori pe săptămână).

Pacienți hemodializați: se pot administra 245 mg tenofovir disoproxil la interval de 7 zile, după terminarea ședinței de hemodializă\*.

Aceste ajustări ale intervalelor de dozare nu au fost confirmate în studii clinice. Simulările sugerează faptul că intervalul prelungit dintre administrări la utilizarea tenofovir disoproxil 245 mg comprimate filmate nu este optim și ar putea determina o toxicitate crescută și posibil un răspuns inadecvat. De aceea, trebuie monitorizate cu atenție răspunsul clinic la tratament și funcția renală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

\*În general, doza se administrează o dată pe săptămână, presupunând trei ședințe de hemodializă pe săptămână, fiecare cu durata de aproximativ 4 ore, sau după un total de 12 ore de hemodializă.

Nu sunt disponibile recomandări privind schema de dozaj la pacienții care nu efectuează ședințe de hemodializă care au un clearance al creatininei < 10 ml/minut.

*Copii și adolescenți*

Nu se recomandă utilizarea tenofovir disoproxil la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

*Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2).

În cazul întreruperii tratamentului cu tenofovir disoproxil la pacienții cu hepatită B cronică, cu sau fără infecție concomitentă cu HIV, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru a detecta apariția exacerbării hepatitei (vezi pct. 4.4).

*Mod de administrare*

Comprimatele de Tenofovir Stada trebuie administrate pe cale orală, o dată pe zi, împreună cu alimente.

Pentru pacienții care au dificultăți la înghițirea comprimatelor filmate, în situații excepționale, Tenofovir Stada 245 mg comprimate filmate poate fi administrat după dezintegrarea completă a comprimatului în cel puțin 100 ml de apă, suc de portocale sau suc de struguri și administrat imediat.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări speciale și precauții pentru utilizare**

## Generale

Înainte de inițierea tratamentului cu tenofovir disoproxil posibilitatea testării anticorpilor anti-HIV trebuie oferită tuturor pacienților infectați cu VHB (vezi mai jos *Infecția concomitentă cu HIV-1 și virusul hepatitic B*).

### *HIV-1*

Deși s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală sau prin sânge infectat, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale.

### *Hepatită B cronică*

Pacienții trebuie atenționați că nu s-a demonstrat faptul că tenofovir disoproxil previne riscul de transmitere a infecției cu VHB la alte persoane, prin contact sexual sau contaminare cu sânge. Se impune respectarea în continuare a măsurilor de precauție corespunzătoare.

### Administrare concomitentă a altor medicamente

- Tenofovir Stada nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin tenofovir disoproxil sau tenofovir alafenamidă.
- Tenofovir Stada nu trebuie administrat concomitent cu adefovir dipivoxil.

Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină nu este recomandată. (vezi pct. 4.5)

- Tripla terapie cu nucleozide/nucleotide

Au fost raportate rate ridicate de eșec al controlului virusologic, precum și apariția precoce iminentă a rezistenței la tratament la pacienții cu HIV, atunci când tenofovir disoproxil a fost administrat o dată pe zi, în asocieră cu lamivudină și abacavir sau în asocieră cu lamivudină și didanozină.

### Efecte la nivel renal și la nivelul osului la adulți

#### *Efecte la nivel renal*

Tenofovir este eliminat în principal pe cale renală. În cursul utilizării clinice a tenofovir disoproxil a fost raportată insuficiență renală, alterare a funcției renale, concentrații crescute ale creatininei, hipofosfatemie și tubulopatie proximală (inclusiv sindrom Fanconi) (vezi pct. 4.8).

#### *Monitorizare renală*

Înainte de inițierea tratamentului cu tenofovir disoproxil, în cazul tuturor pacienților, se recomandă calcularea clearance-ului creatininei, precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) după două până la patru săptămâni de tratament, după trei luni de tratament și ulterior, la interval de trei până la șase luni, la pacienții fără factori de risc renal. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, este necesară o monitorizare mai frecventă a funcției renale.

#### *Conduita terapeutică renală*

La oricare pacienții adulți tratați cu tenofovir disoproxil, în cazul în care concentrația plasmatică de fosfat este < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) sau clearance-ul creatininei scade < 50 ml/minut, funcția renală trebuie reevaluată într-o săptămână, inclusiv determinarea glicemiei, a concentrației sanguine de potasiu și a glucozuriei (vezi pct. 4.8, tubulopatie proximală). De asemenea, se impune evaluarea cu atenție a necesității de întrerupere a tratamentului cu tenofovir disoproxil la pacienții adulți cu clearance-ul creatininei redus < 50 ml/minut sau cu concentrații plasmatiche de fosfat reduse < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). De asemenea, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu tenofovir disoproxil în cazul declinului progresiv al funcției renale, atunci când nu a fost identificată nicio altă cauză.

#### *Administrarea concomitentă și riscul de toxicitate renală*

Se recomandă evitarea administrării de tenofovir disoproxil în cazul utilizării concomitente sau recente a unui medicament nefrototoxic (de exemplu aminoglicozide, amfotericină B, foscarnet, ganciclovir, pentamidină, vancomicină, cidofovir sau interleukină-2). Dacă utilizarea concomitentă de tenofovir disoproxil și medicamente nefrot toxice nu poate fi evitată, funcția renală trebuie monitorizată săptămânal.

S-au raportat cazuri de insuficiență renală acută după inițierea tratamentului cu doze mari sau repetate de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) la pacienții tratați cu tenofovir disoproxil și cu factori de risc pentru disfuncție renală. Dacă se administrează tenofovir disoproxil concomitent cu un AINS, funcția renală trebuie monitorizată în mod adecvat.

S-a raportat un risc mai crescut de insuficiență renală la pacienții la care s-a administrat tenofovir disoproxil fumarat în asocieră cu un inhibitor de protează potențat cu ritonavir sau cobicistat. La acești pacienți este necesară monitorizarea atentă a funcției renale (vezi pct. 4.5). La pacienții cu factori de risc renal trebuie evaluată cu atenție administrarea de tenofovir disoproxil concomitent cu un inhibitor de protează potențat.

Tenofovir disoproxil nu a fost evaluat din punct de vedere clinic la pacienții cărora li se administrează medicamente secretate prin intermediul aceleiași căi renale, incluzând proteinele transportoare ale Transportorului Uman de Anioni Organici (TUAO) 1 și 3 sau MRP 4 (de exemplu cidofovir, medicament cu potențial nefrototoxic cunoscut). Aceste proteine transportoare renale pot fi răspunzătoare pentru secreția tubulară și parțial, pentru eliminarea renală a tenofovirusului și cidofovirusului. În consecință, farmacocinetica acestor medicamente care sunt secretate prin intermediul aceleiași căi renale, incluzând proteinele transportoare TUAO 1 și 3 sau MRP 4, poate varia dacă sunt administrate concomitent. Dacă nu este absolut necesară, administrarea concomitentă a acestor medicamente secretate prin intermediul aceleiași căi renale nu este recomandată; în cazul în care asemenea administrare nu poate fi evitată, funcția renală trebuie monitorizată săptămânal (vezi pct. 4.5).

#### *Insuficiență renală*

Siguranța renală în cazul administrării tenofovirusului fumarat a fost studiată numai în mica măsură la pacienți adulți cu funcție renală alterată (clearance-ul creatininei < 80 ml/minut).

#### *Pacienți adulți cu clearance-ul creatininei < 50 ml/minut, inclusiv pacienți care efectuează ședințe de hemodializă:*

Există date limitate cu privire la siguranța și eficacitatea tenofovirusului fumarat la pacienții cu insuficiență renală. În consecință, tenofovir disoproxil trebuie utilizat numai dacă se consideră că potențialele beneficii ale tratamentului depășesc eventualele riscuri. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut) și la pacienții care necesită hemodializă, nu se recomandă utilizarea de tenofovir disoproxil. Dacă nu sunt disponibile tratamente alternative, intervalul dintre doze trebuie ajustat și funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### *Efecte la nivelul osului*

La pacienții infectați cu HIV, într-un studiu clinic controlat, cu durata de 144 săptămâni, care a evaluat administrarea de tenofovir disoproxil comparativ cu stavudină în asocieră cu lamivudină și efavirenz, la pacienții adulți care nu au fost tratați anterior cu medicamente antiretrovirale, au fost observate mici reduceri ale densității minerale osoase (DMO) la nivelul șoldului și a coloanei vertebrale, la ambele grupuri de tratament. Reducerea DMO la nivelul coloanei vertebrale și modificările biomarkerilor osoși, comparativ cu momentul de început al studiului, au fost semnificativ mai mari la grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, după 144 săptămâni. Reducerea DMO la nivelul șoldului a fost semnificativ mai

mare la acest grup în primele 96 săptămâni. Cu toate acestea, nu s-a constatat niciun risc crescut de fracturi și nu s-au evidențiat anomalii osoase relevante clinic, după 144 săptămâni.

În cadrul altor studii (prospective și încrucișate), cele mai importante scăderi ale DMO au fost observate la pacienții tratați cu tenofovir disoproxil fumarat ca parte a unei scheme de tratament care conține un inhibitor de protează potențat. Pentru pacienții cu osteoporoză care prezintă un risc crescut de apariție a fracturilor trebuie luate în considerare scheme de tratament alternative.

Anomaliile osoase (care contribuie ocazional la apariția fracturilor) pot fi asociate cu tubulopatie renală proximală (vezi pct. 4.8).

În cazul în care sunt detectate sau suspectate anomalii la nivelul osului la copii și adolescenți, pacientul trebuie supus unui control adecvat.

#### Efecte la nivel renal și la nivelul osului la copii și adolescenți

Există incertitudini legate de efectele pe termen lung privind toxicitatea la nivelul osului și la nivel renal. Mai mult, nu poate fi stabilită cu deplină certitudine reversibilitatea toxicității la nivel renal. Prin urmare, se recomandă o abordare multidisciplinară pentru a analiza de la caz la caz raportul beneficiu/risc al tratamentului, pentru a decide monitorizarea adecvată în timpul tratamentului (inclusiv decizia de oprire a tratamentului) și pentru a evalua necesitatea aportului de alte medicamente.

#### *Efecte la nivel renal*

La pacienții pediatrici infectați cu HIV-1, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani, s-au raportat reacții adverse la nivel renal compatibile cu tubulopatia renală proximală în studiul clinic GS-US-104-0352 (vezi pct. 4.8 și 5.1).

#### *Monitorizare renală*

La fel ca la adulți, înaintea inițierii tratamentului se recomandă evaluarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat), precum și monitorizarea acesteia în timpul tratamentului (vezi mai sus).

#### *Conduita terapeutică renală*

În cazul în care concentrația plasmatică de fosfat este confirmată a fi < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) la oricare dintre pacienții copii și adolescenți tratați cu tenofovir disoproxil fumarat, funcția renală trebuie reevaluată în decurs de o săptămână, inclusiv determinarea glicemiei, potasemiei și a glucozuriei (vezi pct. 4.8, tubulopatie proximală). În cazul în care sunt suspectate sau detectate anomalii la nivel renal, pacientul trebuie consultat de un medic nefrolog în vederea stabilirii necesității opririi tratamentului cu tenofovir disoproxil. Trebuie luată în considerare, de asemenea, întreruperea tratamentului cu tenofovir disoproxil fumarat în cazul declinului progresiv al funcției renale, atunci când nu a fost identificată nicio altă cauză.

#### *Administrarea concomitentă și riscul de toxicitate renală*

Se aplică aceleași recomandări ca pentru adulți (vezi mai sus).

#### *Insuficiență renală*

Nu se recomandă utilizarea tenofovir disoproxil la copii și adolescenți cu insuficiență renală (vezi pct. 4. 2). Tratamentul cu tenofovir disoproxil nu trebuie inițiat la copii și adolescenți cu insuficiență renală și trebuie întrerupt la copiii și adolescenții care dezvoltă insuficiență renală pe durata tratamentului cu tenofovir disoproxil.

#### *Efecte la nivelul osului*

Tenofovir Disoproxil poate determina reducerea DMO. În prezent nu se cunosc efectele modificărilor DMO asociate administrării de tenofovir disoproxil asupra calității pe termen lung a sistemului osos și riscului ulterior de fracturi (vezi pct. 5.1).

În cazul în care sunt detectate sau suspectate anomalii la nivelul osului la copii și adolescenți, pacientul trebuie consultat de către un medic endocrinolog și/sau nefrolog.

#### Afecțiuni hepatice

Datele privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu transplant hepatic sunt foarte limitate.

Există date limitate privind siguranța și eficacitatea tenofovir disoproxil fumarat la pacienții infectați cu VHB cu boală hepatică decompensată, care au un scor Child-Pugh -Turcotte (CPT) > 9. Acești pacienți pot prezenta un risc mai mare de reacții adverse hepatice sau renale grave. Prin urmare, la această grupă de pacienți trebuie monitorizați îndeaproape parametri hepatobiliari și renali.

#### *Exacerbări ale hepatitei*

*Acutizări în timpul tratamentului:* Exacerbările spontane ale hepatitei B cronice sunt relativ frecvente și se caracterizează prin creșterea tranzitorie a concentrației serice a ALT. După inițierea terapiei antivirale, concentrația serică a ALT poate crește la unii pacienți (vezi pct. 4.8). La pacienții cu boală hepatică compensată, aceste creșteri ale concentrației serice a ALT nu sunt, în general, însoțite de o creștere a concentrațiilor bilirubinei serice sau de decompensare hepatică. Pacienții cu ciroză hepatică pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică în urma exacerbării hepatitei și în consecință trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului.

*Acutizări după întreruperea tratamentului:* Exacerbările hepatitei au fost, de asemenea, raportate la pacienți care au întrerupt tratamentul pentru hepatită B. Exacerbările după terminarea tratamentului sunt de regulă asociate cu creșterea valorilor ADN VHB și în majoritatea cazurilor par a fi autolimitate. Cu toate acestea, au fost raportate exacerbări severe, inclusiv cu evoluție letală. Funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale repetate, atât clinic cât și prin analize de laborator, timp de cel puțin 6 luni după întreruperea tratamentului hepatitei B. Dacă este potrivit, reluarea tratamentul hepatitei B poate fi justificată. Nu se recomandă întreruperea tratamentului la pacienții cu boală hepatică avansată sau ciroză, deoarece exacerbarea hepatitei după încetarea tratamentului poate duce la decompensare hepatică.

La pacienții cu boală hepatică decompensată, acutizările la nivel hepatic sunt în mod special grave și uneori letale.

*Infecția concomitentă cu virusul hepatitic C sau D:* Nu există date cu privire la eficacitatea tenofovir la pacienții infectați concomitent cu virusul hepatitic C sau D.

*Infecția concomitentă cu HIV-1 și virusul hepatitic B:* Din cauza riscului apariției rezistenței HIV, tenofovir disoproxil trebuie utilizat numai ca parte a unui regim adecvat de terapie antiretrovirală combinată, la pacienții cu infecție concomitentă HIV/VHB. Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat (TARC) și trebuie monitorizați conform practicii standard. Dacă există dovezi de exacerbare a afecției hepatice la acești pacienți, trebuie avută în vedere întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului. Cu toate acestea, trebuie menționat faptul că valorile crescute ale concentrației serice ale ALT pot apărea în contextul eliminării VHB în timpul tratamentului cu tenofovir, vezi mai sus *Exacerbări ale hepatitei*.

#### Utilizarea împreună cu anumiți agenți antivirali împotriva virusului hepatitei C

S-a demonstrat că administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și ledipasvir/sofosbuvir duce la creșterea concentrațiilor plasmatiche de tenofovir. În special atunci când este utilizat împreună cu un regim de tratament pentru HIV ce conține tenofovir disoproxil și un (ritonavir sau cobicistat). Siguranța

tenofovir disoproxil fumarat în combinație cu ledipasvir/sofosbuvir și cu un potențator farmacocinetic nu a fost stabilită. Trebuie luate în considerare riscurile potențiale și beneficiile asociate cu administrarea concomitentă de ledipasvir/sofosbuvir și tenofovir disoproxil fumarat administrat în asociere cu un inhibitor de protează HIV potențat (de exemplu atazanavir sau darunavir). În special la pacienții cu un risc crescut de disfuncție renală. Pacienții tratați cu ledipasvir/sofosbuvir concomitent cu tenofovir disoproxil și un inhibitor de protează HIV potențat trebuie monitorizați pentru reacțiile adverse determinate de tenofovir disoproxil.

#### Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatice și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatice și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

#### Disfuncție mitocondrială ca urmare a expunerii *in utero*

Analogii nucleozidici și nucleotidici pot afecta funcția mitocondrială într-o măsură variabilă, care este mai pronunțată la stavudină, didanozină și zidovudină. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuși la analogi nucleozidici *in utero* și/sau postnatal; aceste cazuri au vizat predominant regimurile de tratament care au conținut zidovudină. Principalele reacții adverse raportate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie), tulburările metabolice (hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente sunt adesea tranzitorii. S-au înregistrat și unele tulburări neurologice cu debut tardive (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se știe dacă tulburările neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste constatări ar trebui să fie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleozidici și nucleotidici, care prezintă semne clinice severe de etiologie necunoscută, în principal tulburări neurologice. Aceste constatări nu afectează recomandările curente la nivel național privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecției cu HIV.

#### Sindromul reactivării imune

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul instituirii TARC, poate apărea o reacție inflamatorie la patogenii oportuniști asimptomatici sau reziduali, care poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita determinată de citomegalovirus, infecțiile micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și dacă este necesar trebuie inițiat tratament.

De asemenea, în tabloul reactivării imune a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum este boala Graves); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

#### Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, un indice de masă corporală mai mare), s-au raportat cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgi, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

#### Vârstnici

Tenofovir disoproxil nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Pacienții vârstnici sunt mult mai susceptibili la reducerea funcției renale; prin urmare, este necesară prudență la tratarea pacienților vârstnici cu tenofovir disoproxil.

#### Excipienți

Tenofovir Stada conține lactoză monohidrat. În consecință, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază totală sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studii de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

Pe baza rezultatelor experimentelor *in vitro* și cunoscând calea de eliminare a tenofovirului, posibilitatea unor interacțiuni mediate de citocromul P450 între tenofovir și alte medicamente este scăzută.

#### Utilizări concomitente nerecomandate

Tenofovir Stada nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin tenofovir disoproxil sau tenofovir alafenamidă.

Tenofovir Stada nu trebuie administrat concomitent cu adefovir dipivoxil.

#### *Didanozină*

Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și Tabelul 1).

#### *Medicamente eliminate pe cale renală*

Deoarece tenofovir este eliminat în principal prin rinichi, administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și a altor medicamente care reduc funcția renală sau sunt în competiție pentru secreția tubulară activă prin intermediul proteinelor transportoare TUAO 1, TUAO 3 sau MRP 4 (de exemplu cidofovir) poate duce la creșterea concentrațiilor serice de tenofovir și/sau ale medicamentelor administrate concomitent.

Trebuie evitată utilizarea tenofovir disoproxil în asocieri cu sau după utilizarea recentă a unui medicament nefrototoxic. Unele exemple includ, fără a se limita la acestea, aminoglicozide, amfotericină B, foscarnet, ganciclovir, pentamidină, vancomicină, cidofovir sau interleukină-2 (vezi pct. 4.4).

Deoarece tacrolimus poate afecta funcția renală, se recomandă monitorizarea atentă atunci când se administrează concomitent cu tenofovir disoproxil.

#### Alte interacțiuni

Interacțiunile dintre tenofovir disoproxil și inhibitorii de protează și medicamentele antiretrovirale, altele decât inhibitorii de protează sunt enumerate în Tabelul 1 de mai jos (creșterea este indicată prin “↑”, scăderea prin “↓”, nicio schimbare prin “↔”, de două ori pe zi prin “b.i.d.”, și o dată pe zi prin “q.d.”).

**Tabelul 1: Interacțiuni între tenofovir disoproxil fumarat și alte medicamente**

Medicamentul în funcție de	Efecte asupra concentrațiilor de	Recomandări privind
----------------------------	----------------------------------	---------------------

<b>clasa terapeutică (doză în mg)</b>	<b>medicament Modificarea procentuală medie a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>administrarea concomitentă cu 245 mg tenofovir disoproxil (sub formă de succinat)</b>
<b>ANTIINFECȚIOASE</b>		
<b>Antiretrovirale</b>		
<b>Inhibitori de protează</b>		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir: ASC: ↓ 25% C <sub>max</sub> : ↓ 28% C <sub>min</sub> : ↓ 26% Tenofovir: ASC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	Nu se recomandă ajustarea dozei. Creșterea expunerii la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Lopinavir/ritonavir: Fără efecte semnificative asupra parametrilor farmacocinetici ai lopinavir/ritonavir.  Tenofovir: ASC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%	Nu se recomandă ajustarea dozei. Creșterea expunerii la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunavir: Fără efecte semnificative asupra parametrilor farmacocinetici ai darunavir/ritonavir.  Tenofovir: ASC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	Nu se recomandă ajustarea dozei. Creșterea expunerii la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).
<b>INRT</b>		

Didanozină	Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină determină o creștere cu 40-60% a expunerii sistemice la didanozină care poate crește riscul reacțiilor	Administrarea concomitentă tenofovir disoproxil și didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Expunerea sistemică crescută la didanozină ceea ce poate crește riscul reacțiilor adverse asociate utilizării didanozinei. Rar, au fost raportate pancreatită și acidoză lactică, uneori cu evoluție letală. Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză de 400 mg pe zi a fost asociată cu o reducere semnificativă a numărului de celule CD4, posibil datorată unei interacțiuni intracelulare care crește concentrația didanozinei fosforilate (adică active). Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză redusă de 250 mg a fost asociată cu o rată ridicată de eșec al controlului virusologic pentru mai multe asocieri studiate pentru tratamentul infecției cu HIV-1.
Adefovir dipivoxil	ASC: ↔ Cmax: ↔	Tenofovir disoproxil nu trebuie administrat în același timp cu adefovir dipivoxil (vezi pct. 4.4).
Entecavir	ASC: ↔ Cmax: ↔	Nu au existat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic când tenofovir disoproxil a fost administrat concomitent cu entecavir.
<b>Agenti antivirali ai virusului hepatitei C</b>		

<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil(200 mg/300 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: ASC: ↑ 96% C<sub>max</sub>: ↑ 68% C<sub>min</sub>: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ GS-3310072: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 47% C<sub>min</sub>: ↑ 47%</p>	<p>Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir determinate de administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil , ledipasvir/sofosbuvir și atazanavir/ritonavir poate duce la creșterea reacțiilor adverse datorate tenofovir disoproxil, inclusiv tulburări renale. Siguranța tenofovir disoproxil atunci când este utilizat cu ledipasvir/sofosbuvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Această combinație trebuie utilizată cu precauție și cu monitorizare renală frecventă, dacă nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil(200 mg/300 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasvir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↓ 27% C<sub>max</sub>: ↓ 37% GS- 3310072: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir determinate de administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil /, ledipasvir/sofosbuvir și darunavir/ritonavir poate duce la creșterea reacțiilor adverse datorate tenofovir disoproxil, inclusiv tulburări renale. Siguranța tenofovir disoproxil atunci când este utilizat cu ledipasvir/sofosbuvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p>

	<p>Ritonavir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabină: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 50% C<sub>max</sub>: ↑ 64% C<sub>min</sub>: ↑ 59%</p>	<p>Această combinație trebuie utilizată cu precauție și cu monitorizare renală frecventă, dacă nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: ASC: ↓ 34% C<sub>max</sub>: ↓ 34% C<sub>min</sub>: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 98% C<sub>max</sub>: ↑ 79% C<sub>min</sub>: ↑ 163%</p>	<p>Nu se recomandă ajustarea dozei. Creșterea expunerii la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburări renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).</p>

<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabine/Rilpivirine/Tenof o vir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine : ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirine: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↑ 40% C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91%</p>	<p>Nu se recomandă ajustarea dozei. Creșterea expunerii la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil , inclusiv tulburări renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovi r disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19%</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabină : ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei.</p>

<sup>1</sup> Date generate de dozări simultane cu ledipasvir/sofosbuvir. Administrarea eşalonată (la distanță de 12 ore) a furnizat informații similare.

## 2 Metabolitul predominant circulant al sofosbuvir.

### Studii efectuate cu alte medicamente

Nu au existat interacțiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic atunci când tenofovir disoproxil a fost administrat concomitent cu emtricitabină, lamivudină, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ritonavir potențat), metadonă, ribavirin, rifampicină, tacrolimus, sau contraceptivul hormonal norgestimat/etinilestradiol.

Tenofovir disoproxil trebuie administrat cu alimente, deoarece alimentele cresc biodisponibilitatea tenofovir (vezi pct. 5.2).

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Un număr moderat de date referitoare la femeile gravide (între 300 și 1000 de sarcini expuse) nu au indicat malformații sau efecte toxice fetale/neonatale asociate cu administrarea de tenofovir disoproxil. Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Se poate avea în vedere utilizarea tenofovir disoproxil în timpul sarcinii, dacă este necesar.

În literatura de specialitate, s-a demonstrat că expunerea la tenofovir disoproxil în al treilea trimestru de sarcină reduce riscul de transmitere a VHB de la mamă la sugar, dacă tenofovir disoproxil este administrat mamei, pe lângă imunoglobulina hepatitei B, iar sugarilor vaccinul contra hepatitei B.

În trei studii clinice controlate, tenofovir disoproxil (245 mg) a fost administrat, o dată pe zi, unui număr de 327 femei gravide cu infecție cronică cu VHB, din săptămâna 28 până în săptămâna 32 de sarcină și până la 1-2 luni postpartum; femeile și sugarii lor au fost monitorizați până la 12 luni după naștere. Din aceste date nu a apărut niciun semn privind siguranța administrării.

#### Alăptarea

S-a demonstrat că tenofovir se excretă în laptele uman. Există informații insuficiente cu privire la efectele tenofovirului asupra nou-născuților/sugarilor. De aceea, Tenofovir Stada nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Ca regulă generală, se recomandă ca femeile infectate cu HIV și VHB nu trebuie să-și alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea infecției cu HIV și VHB la copil.

#### Fertilitatea

Există date clinice limitate privind efectele tenofovir disoproxil asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare ale tenofovir disoproxil asupra fertilității.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați că în timpul tratamentului cu tenofovir disoproxil s-a raportat amețeală.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

*HIV-1 și hepatită B:* La pacienții cărora li se administrează tenofovir disoproxil, s-au raportat cazuri rare de disfuncție renală, insuficiență renală și tubulopatie renală proximală (inclusiv sindrom Fanconi), care determină uneori tulburări osoase (contribuind ocazional la apariția fracturilor). Se recomandă monitorizarea funcției renale la pacienții cărora li se administrează tenofovir (vezi pct. 4.4).

*HIV-1:* Se anticipează că aproximativ o treime dintre pacienți prezintă reacții adverse în urma tratamentului cu tenofovir disoproxil în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. Aceste reacții sunt de regulă evenimente gastro-intestinale ușoare până la moderate. Aproximativ 1% dintre pacienții adulți tratați cu tenofovir disoproxil au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor gastro-intestinale.

*Hepatită B:* Se anticipează ca la aproximativ un sfert dintre pacienți să apară reacții adverse în urma tratamentului cu tenofovir disoproxil, majoritatea acestor reacții fiind ușoare. În studiile clinice la pacienți infectați cu VHB cea mai frecventă reacție adversă la tenofovir disoproxil a fost greața (5.4 %).

Exacerbările acute ale hepatitei au fost raportate atât la pacienți aflați în tratament, cât și la pacienții care au întrerupt tratamentul pentru hepatită B (vezi pct. 4.4).

#### Rezumatul în format tabelar al reacțiilor adverse

Evaluarea reacțiilor adverse la tenofovir disoproxil se bazează pe datele privind siguranța provenite din studii clinice și din experiența după punerea pe piață. Toate reacțiile adverse sunt prezentate în Tabelul 2.

*Studii clinice la pacienți cu infecție cu HIV-1:* Evaluarea reacțiilor adverse din studiile clinice la pacienți cu infecție cu HIV-1 se bazează pe experiența din două studii efectuate la 653 pacienți tratați anterior, cărora li s-a administrat timp de 24 săptămâni tenofovir disoproxil (n = 443) sau placebo (n = 210) în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, precum și pe rezultatele unui studiu dublu-orb, controlat cu un comparator activ, în care la 600 pacienți netratați anterior s-a administrat timp de 144 săptămâni tratament cu 245 mg tenofovir disoproxil (n = 299) sau stavudină (n = 301), în asociere cu lamivudină și efavirenz.

*Studii clinice la pacienți cu hepatită B:* Evaluarea reacțiilor adverse din studiile clinice la pacienți cu infecție cu VHB se bazează în principal pe experiența din două studii dublu-orb, controlate cu un comparator activ, efectuate la 641 pacienți adulți cu hepatită B cronică și boală hepatică compensată, la care s-a administrat tratament cu 245 mg tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat) zilnic (n = 426) sau 10 mg adefovir dipivoxil zilnic (n = 215), timp de 48 săptămâni. Reacțiile adverse observate în cursul tratamentului continuu, timp de 384 săptămâni, corespund profilului de siguranță al tenofovir disoproxil. După un declin inițial de aproximativ -4,9 ml/minut (utilizând ecuația Cockcroft-Gault) sau -3,9 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup> (utilizând ecuația modificării dietei în boala renală [MDRD]) după primele 4 săptămâni de tratament, rata declinului anual al funcției renale de la momentul inițial raportată la pacienții tratați cu tenofovir disoproxil a fost de -1,41 ml/minut pe an (utilizând ecuația Cockcroft-Gault) sau -0,74ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup> pe an (utilizând ecuația modificării dietei în boala renală [MDRD]).

*Pacienți cu boală hepatică decompensată :* Profilul de siguranță al tenofovir disoproxil la pacienții cu boală hepatică decompensată a fost evaluat în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu un comparator activ (GS-US-174 -0108) în care pacienților adulți li s-a administrat tratament cu

tenofovir disoproxil (n = 45) sau emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil (n = 45) sau entecavir (n = 22) imp de 48 săptămâni.

În brațul de tratament cu disoproxil, 7% dintre pacienți au întrerupt tratamentul ca urmare a apariției unui eveniment advers; 9% dintre pacienți au prezentat o creștere confirmată a creatininemiei  $\geq 0.5$  mg/dl sau o concentrație serică de fosfat confirmată  $< 2$  mg/dl până în săptămâna 48; nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între brațele cu tratament combinat conținând tenofovir și brațul de tratament cu entecavir. După 168 săptămâni de tratament, 16% (7/45) dintre pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, 4% (2/45) dintre pacienții din grupul de tratament cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil și 14% (3/22) dintre pacienții din grupul de tratament cu entecavir au prezentat intoleranță. 13% (6/45) dintre pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, 13% (6/45) dintre pacienții din grupul de tratament cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil și 9% (2/22) dintre pacienții din grupul de tratament cu entecavir au prezentat o creștere confirmată a valorilor serice ale creatininei  $\geq 0.5$  mg/dl sau o concentrație plasmatică confirmată de fosfat  $< 2$  mg/dl.

În săptămâna 168, în grupul de pacienți cu boală hepatică decompensată, rata de deces a fost de 13% (6/45) în grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, 11% (5/45) în grupul de tratament cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil și 14% (3/22) în grupul de tratament cu entecavir. Rata de apariție a carcinomului hepatocelular a fost de 18% (8/45) în grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, 7% (3/45) în grupul de tratament cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil și 9% (2/22) în grupul de tratament cu entecavir.

Subiecții cu un scor CPT ridicat la momentul inițial au prezentat un risc mai mare de evenimente adverse (vezi pct. 4.4).

*Pacienți cu hepatită B cronică rezistentă la lamivudină* : În cadrul unui studiu dublu- orb, randomizat (GSUS-174-0121), în care la 280 pacienți cu rezistență la lamivudină s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil (n = 141) sau emtricitabină/tenofovir disoproxil (n = 139) timp de 240 săptămâni, nu au fost identificate reacții adverse noi la tenofovir disoproxil.

Reacțiile adverse considerate (cel puțin posibil) a fi asociate tratamentului sunt prezentate mai jos, clasificate în funcție de aparate, organe și sisteme și în funcție de frecvența de apariție. În cadrul fiecărei grupe de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ) sau rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ).

**Tabelul 2: rezumatul tabular al reacțiilor adverse asociate cu tenofovir disoproxil pe baza experienței din studiile clinice și după punerea pe piață**

Frecvență	Tenofovir disoproxil
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	
Foarte frecvente:	hipofosfatemie <sup>1</sup>
Mai puțin frecvente:	hipokaliemie <sup>1</sup>
Rare:	acidoză lactică
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	
Foarte frecvente:	amețeli
Frecvente:	cefalee
<i>Tulburări gastrointestinale:</i>	
Foarte frecvente:	diaree, vărsături, greață
Frecvente:	dureri abdominale, distensie abdominală, flatulență
Mai puțin frecvente:	pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	

Frecvente:	valori crescute ale transaminazelor serice
Rare:	steatoză hepatică, hepatită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Foarte frecvente:	erupție cutanată tranzitorie
Rare:	angioedem
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	
Mai puțin frecvente:	rabdomioliză <sup>1</sup> , slăbiciune musculară <sup>1</sup>
Rare:	osteomalacie (manifestată sub formă de durere osoasă și contribuind ocazional la apariția fracturilor) <sup>1, 2</sup> , miopatie <sup>1</sup>
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare:</i>	
Mai puțin frecvente:	valori crescute ale creatininemiei, tubulopatie renală proximală (inclusiv sindrom Fanconi)
Rare:	insuficiență renală acută, insuficiență renală, necroză tubulară acută, nefrită (inclusiv nefrită interstițială acută) <sup>2</sup> , diabet insipid nefrogen
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	
Foarte frecvente:	astenie
Frecvente:	oboseală

<sup>1</sup>Această reacție adversă poate să apară ca o consecință a tubulopatiei renale proximale. Nu se consideră că există o relație cauzală cu tenofovir disoproxil în absența acestei afecțiuni.

<sup>2</sup>Această reacție adversă a fost raportată în timpul supravegherii după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate sau în cadrul programului de acces prelungit cu tenofovir disoproxil. Categoria de frecvență a fost estimată printr-un calcul statistic, pe baza numărului total de pacienți cărora li s-a administrat tenofovir disoproxil, în studii clinice randomizate, controlate și în programul de acces prelungit (n = 7319).

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *HIV-1 și hepatită B:*

##### *Insuficiență renală*

Deoarece tenofovir poate determina leziuni renale, se recomandă monitorizarea funcției renale (vezi pct. 4.4 și 4.8 *Sumarul profilului de siguranță*). În general, tubulopatia proximală s-a remis sau s-a ameliorat după întreruperea tratamentului cu tenofovir disoproxil. Cu toate acestea, la unii pacienți, scăderea valorilor clearance-ului creatininei nu s-a remis complet, în pofida întreruperii tratamentului cu tenofovir disoproxil. Pacienții cu risc de insuficiență renală (cum sunt pacienții cu factori de risc renal la momentul inițial, boală cu HIV avansată, sau pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente nefrotice) prezintă un risc crescut de recuperare incompletă a funcției renale, în pofida întreruperii tratamentului tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.4).

##### *Acidoza lactică*

Au fost raportate cazuri de acidoză lactică doar cu tenofovir disoproxil sau în combinație cu alte medicamente antiretrovirale. Pacienții cu factori predispozanți, cum ar fi pacienții cu boală hepatică decompensată sau pacienții cărora li se administrează medicamente concomitente cunoscute a produce acidoză lactică prezintă un risc crescut de a manifesta acidoză lactică severă în timpul tratamentului cu tenofovir disoproxil, inclusiv evoluție letală.

##### *HIV-1:*

##### *Parametri metabolici*

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutății corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

### *Sindromul reactivării imune*

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul inițierii TARC, poate apărea o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves); cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

### *Osteonecroză*

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV în stadiu avansat sau după expunere îndelungată la TARC. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

### *Hepatită B:*

#### *Exacerbări ale hepatitei în timpul tratamentului*

În studii clinice la pacienți netratați anterior cu nucleozide, creșterile concentrațiilor ALT > 10 ori LSVN (limita superioară a valorilor normale) în timpul tratamentului și > 2 ori față de momentul inițial au apărut la 2,6% dintre pacienții tratați cu tenofovir disoproxil. Creșterile concentrațiilor ALT au avut un timp median de debut de 8 săptămâni și s-au normalizat prin continuarea tratamentului și, în majoritatea cazurilor au fost asociate cu o reducere  $\geq 2 \log_{10}$  copii/ml a încărcăturii virale care a precedat sau a coincis cu creșterea concentrației ALT. Se recomandă monitorizarea periodică a funcției hepatice în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

#### *Exacerbări ale hepatitei după întreruperea definitivă a tratamentului*

După întreruperea tratamentului pentru infecția cu VHB, la pacienții infectați cu VHB au apărut semne clinice și de laborator indicând exacerbări ale hepatitei (vezi pct. 4.4).

### Copii și adolescenți

#### *HIV-1*

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe două studii clinice randomizate (studiile GS-US-104-0321 și GS-US-104-0352) efectuate la 184 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani) infectați cu HIV-1 cărora li s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil (n = 93) sau placebo/medicament comparator activ (n = 91) în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, timp de 48 săptămâni (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse observate la copiii și adolescenții cărora li s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil au fost similare cu cele observate în studiile clinice cu tenofovir disoproxil efectuate la adulți (vezi pct. 4.8 *Rezumatul tabelar al reacțiilor adverse și pct. 5.1*).

La copii și adolescenți s-au raportat scăderi ale DMO. La adolescenții infectați cu HIV-1, valorile scorului Z al DMO observate la subiecții tratați cu tenofovir disoproxil au fost mai scăzute decât cele observate la subiecții care au primit placebo. La copiii infectați cu HIV-1, valorile scorului Z al DMO observate la subiecții care au trecut la tratamentul cu tenofovir disoproxil au fost mai scăzute decât cele observate la subiecții care au rămas la schema de tratament conținând stavudină sau zidovudină (vezi pct. 4.4 și 5.1).

În studiul GS-US-104-0352, 4 din 89 copii și adolescenți expuși la tenofovir disoproxil (valoarea mediană a expunerii la tenofovir disoproxil fiind de 312 săptămâni) au întrerupt participarea din cauza unor reacții adverse sugestive pentru tubulopatia renală proximală. Șapte pacienți au avut valori ale ratei de filtrare glomerulară (RFG) estimate cuprinse între 70 și 90 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>. Dintre aceștia, la doi pacienți s-a manifestat o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a RFG estimate, care s-a ameliorat după întreruperea administrării tenofovir disoproxil.

### *Hepatită B cronică*

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe un studiu clinic randomizat (studiul GS-US-174-0115) efectuat la 106 adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani) cu hepatită B cronică, cărora li s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de ) (n = 52) sau placebo (n = 54) timp de 72 săptămâni. Reacțiile adverse observate la adolescenții care au primit tratament cu tenofovir disoproxil au corespuns celor observate în studiile clinice cu tenofovir disoproxil la adulți (vezi pct. 4.8 Rezumatul tabelar al reacțiilor adverse și pct. 5.1).

La adolescenții infectați cu VHB s-au observat scăderi ale DMO. Valorile scorului Z al DMO observate la subiecții tratați cu tenofovir disoproxil au fost mai scăzute decât cele observate la subiecții care au primit placebo (vezi pct. 4.4 și 5.1).

#### Alte grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

Tenofovir disoproxil nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Din cauza probabilității crescute ca funcția renală să fie diminuată la pacienții vârstnici, se impune precauție în cazul administrării de tenofovir disoproxil la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

##### *Pacienți cu insuficiență renală*

Deoarece tenofovir disoproxil poate determina toxicitate renală, se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale la pacienți adulți cu insuficiență renală tratați cu tenofovir (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2). Nu se recomandă utilizarea tenofovir disoproxil la copii și adolescenți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor  
Medicale Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
Bucuresti 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a depista apariția semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.8 și 5.3) și, dacă este necesar, trebuie aplicat tratamentul standard de susținere.

### Conduită terapeutică

Tenofovir poate fi îndepărtat din organism prin hemodializă; valoarea mediană a clearance-ului de tenofovir prin hemodializă este de 134 ml/minut. Nu se cunoște dacă tenofovirusul poate fi eliminat prin dializă peritoneală.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic; inhibitori nucleozidici și nucleotidici de reverstranscriptază, codul ATC: J05AF07

#### Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Tenofovir disoproxil este absorbit și convertit în substanța activă tenofovir, care este un analog nucleozidic monofosfat (nucleotid). Tenofovir este ulterior convertit sub acțiunea unor enzime celulare exprimate constitutiv în metabolitul său activ, tenofovir difosfat, care întrerupe obligat lanțul. Tenofovir difosfat are un timp de înjumătățire la nivel intracelular de 10 ore, în celulele sanguine mononucleare periferice (CSMP) activate, și de 50 ore, în cele în repaus. Tenofovir difosfat inhibă reverstranscriptaza HIV-1 și polimeraza VHB prin competiția directă pentru legarea de substratul dezoxiribonucleotidic natural, iar după încorporarea în ADN, prin întreruperea lanțului de ADN. Tenofovir difosfat este un inhibitor slab al polimerazelor celulare  $\alpha$ ,  $\beta$ , și  $\gamma$ . În experimentele *in vitro* tenofovir nu a evidențiat niciun efect asupra sintezei de ADN mitocondrial sau producerii de acid lactic, la concentrații de până la 300  $\mu\text{mol/l}$ .

#### *Date cu privire la HIV*

*Activitatea antivirală HIV in vitro:* Concentrația de tenofovir necesară pentru o inhibiție de 50% (CE50) a tulpinii sălbatice de laborator HIV-1<sub>IIIB</sub> este de 1-6  $\mu\text{mol/l}$  în liniile de celule limfoide și de 1,1  $\mu\text{mol/l}$  pentru izolatele primare de HIV-1 subtipul B din CSMP. De asemenea, tenofovir este activ asupra subtipurilor A, C, D, E, F, G și O ale HIV-1 și asupra HIV<sub>BaL</sub> în monocitele/macrofagele primare. *In vitro*, tenofovir are acțiune asupra HIV-2, cu o EC50 de 4,9  $\mu\text{mol/l}$  în celulele MT-4.

*Rezistența: in vitro* și la unii pacienți (vezi Eficacitate și siguranță clinică), au fost selecționate tulpini de HIV-1 cu o sensibilitate la tenofovir diminuată și o mutație K65R la nivelul reverstranscriptazei. Administrarea de tenofovir disoproxil trebuie evitată la pacienții tratați anterior cu medicamente antiretrovirale și care prezintă tulpini cu mutația K65R (vezi pct. 4.4). În plus, tenofovir a determinat selecția unei substituții K70E la nivelul reverstranscriptazei HIV-1, asociată cu o scădere de proporții reduse a sensibilității la tenofovir.

Studiile clinice la pacienți tratați anterior au evaluat activitatea anti-HIV a 245 mg tenofovir disoproxil împotriva tulpinilor de HIV-1 cu rezistență la inhibitori nucleozidici. Rezultatele indică faptul că pacienții cu HIV-1 exprimând trei sau mai multe mutații asociate analogilor timidinici (MAT), incluzând fie mutațiile M41L sau L210W la nivelul reverstranscriptazei, au prezentat un răspuns scăzut la tratamentul cu 245 mg tenofovir disoproxil.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Efectele tenofovir disoproxil la pacienții infectați cu HIV-1, tratați și netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, au fost demonstrate în studii cu durata de 48 săptămâni și respectiv de 144 săptămâni.

În studiul GS-99-907, 550 pacienți adulți tratați anterior au fost tratați cu placebo sau cu 245 mg tenofovir disoproxil, timp de 24 săptămâni. La inițierea studiului, valoarea medie a numărului de celule CD4 a fost de 427 celule/mm<sup>3</sup>, valoarea medie a ARN HIV-1 în plasmă a fost de 3,4 log<sub>10</sub> copii/ml (78% dintre pacienți au avut o încărcătură virală < 5000 copii/ml), iar durata medie a tratamentelor anti-HIV anterioare a fost de 5,4 ani. Analiza genotipică, efectuată la inițierea studiului pe izolatele HIV obținute de la 253 pacienți, a indicat că, la 94% dintre pacienți, HIV-1 a prezentat mutații de rezistență asociate inhibitorilor nucleozidici de reverstranscriptază, la 58% a prezentat mutații asociate inhibitorilor de protează și la 48% a prezentat mutații asociate inhibitorilor non-nucleozidici de reverstranscriptază.

În săptămâna 24, media modificărilor în timp față de momentul inițial (DAVG24) a valorilor plasmatiche log<sub>10</sub> ale ARN HIV-1 a fost de -0,03 log<sub>10</sub> copii/ml și de -0,61 log<sub>10</sub> copii/ml pentru pacienții tratați cu placebo și respectiv cu 245 mg tenofovir disoproxil (p < 0,0001). În săptămâna 24, a fost observată o diferență statistic semnificativă, în favoarea tratamentului cu 245 mg tenofovir disoproxil, în media

modificărilor în timp față de momentul inițial (DAVG<sub>24</sub>) a numărului de celule CD4 (+13 celule/mm<sup>3</sup> pentru 245 mg tenofovir disoproxil, comparativ cu -11 celule/mm<sup>3</sup> pentru placebo, valoarea p = 0,0008). Răspunsul antiviral la tenofovir disoproxil s-a menținut pe parcursul a 48 săptămâni (DAVG<sub>48</sub> a fost -0,57 log<sub>10</sub> copii/ml, iar proporția pacienților cu ARN HIV-1 sub 400 sau 50 copii/ml a fost de 41% și, respectiv, 18%). Opt (2%) pacienți tratați cu 245 mg tenofovir disoproxil au dezvoltat mutația K65R în primele 48 săptămâni.

Faza cu design dublu-orb, controlată cu un comparator activ, cu durata de 144 săptămâni, a studiului GS-99-903 a evaluat eficacitatea și siguranța administrării a 245 mg tenofovir disoproxil, comparativ cu stavudina utilizată în asociere cu lamivudină și efavirenz, la pacienți adulți infectați cu HIV-1 și netratați anterior cu medicamente antiretrovirale. La inițierea studiului, valoarea medie a numărului de celule CD4 a fost de 279 celule/mm<sup>3</sup>, valoarea medie a ARN HIV-1 în plasmă a fost de 4,91 log<sub>10</sub> copii/ml, 19% dintre pacienți au prezentat infecție simptomatică cu HIV-1, iar 18% au avut SIDA. Pacienții au fost clasificați în funcție de ARN HIV-1 și de numărul celulelor CD4 la inițierea studiului. Patruzeci și trei la sută dintre pacienți au prezentat o încărcătură virală > 100000 copii/ml, iar 39% au prezentat un număr de celule CD4 < 200 celule/ml.

Analiza datelor în funcție de „intenția de tratament” (absența datelor și modificarea terapiei antiretrovirale (TAR) fiind considerate drept eșec) a arătat că procentul de pacienți cu ARN HIV-1 sub 400 copii/ml și 50 copii/ml, după 48 săptămâni de tratament, a fost de 80% și, respectiv, 76% la grupul tratat cu 245 mg tenofovir disoproxil, comparativ cu 84% și 80%, la grupul tratat cu stavudină. După 144 săptămâni de tratament, procentul de pacienți cu ARN HIV-1 sub 400 copii/ml și 50 copii/ml a fost de 71% și, respectiv, 68% în grupul tratat cu 245 mg tenofovir disoproxil, comparativ cu 64% și 63%, în grupul tratat cu stavudină.

După 48 săptămâni de tratament, media modificărilor față de momentul inițial pentru ARN HIV-1 și numărul de celule CD4 a fost similară pentru ambele grupuri de tratament (-3,09 și -3,09 log<sub>10</sub> copii/ml; +169 și 167 celule/mm<sup>3</sup> la grupul tratat cu 245 mg tenofovir disoproxil și, respectiv, la grupul tratat cu stavudină). După 144 săptămâni de tratament, media modificărilor față de momentul inițial s-a menținut la valori similare la ambele grupuri de tratament (-3,07 și -3,03 log<sub>10</sub> copii/ml; +263 și +283 celule/mm<sup>3</sup> la grupul tratat cu 245 mg tenofovir disoproxil și, respectiv, la grupul tratat cu stavudină). A fost observat un răspuns constant la tratamentul cu 245 mg tenofovir disoproxil, indiferent de valorile inițiale ale ARN HIV-1 și de numărul de celule CD4.

Mutația K65R s-a produs într-un procent ușor mai mare la pacienții din grupul tratat cu tenofovir disoproxil, față de grupul tratat cu comparatorul activ (2,7%, comparativ cu 0,7%). Rezistența la efavirenz sau lamivudină fie a precedat, fie a coincis cu apariția mutației K65R în toate cazurile. Opt pacienți au prezentat HIV cu mutația K65R în grupul tratat cu 245 mg tenofovir disoproxil, dintre care șapte au apărut în primele 48 săptămâni de tratament, iar ultima s-a produs în săptămâna 96. Până în săptămâna 144 nu s-au observat alte cazuri de apariție a mutației K65R. La un pacient din grupul tratat cu tenofovir disoproxil s-a observat apariția substituției virale K70E. Conform rezultatelor analizelor genotipice și fenotipice, nu s-au evidențiat alte modalități de apariție a rezistenței la tenofovir.

#### *Date cu privire la VHB*

*Activitatea antivirală HBV in vitro:* Activitatea antivirală *in vitro* a tenofovir împotriva VHB a fost evaluată în linia celulară HepG2 2.2.15. Valorile EC<sub>50</sub> pentru tenofovir s-au situat în intervalul 0,14-1,5 μmol/l, cu valori CC<sub>50</sub> (concentrația citotoxică 50%) > 100 μmol/l.

*Rezistența:* Nu s-au identificat mutații ale VHB asociate cu rezistența la tenofovir disoproxil (vezi Eficacitate și siguranță clinică). În testele pe bază de celule, tulpinile VHB care exprimă mutații rtV173L, rtL180M și rtM204I/V asociate cu rezistența la lamivudină și telbivudină au arătat o sensibilitate la tenofovir situată într-un interval de 0,7-3,4 ori față de cea a tulpinii sălbatice a virusului. Tulpinile VHB

care exprimă mutații rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V și rtM250V asociate cu rezistența la entecavir au arătat o sensibilitate la tenofovir situată într-un interval de 0,6-6,9 ori față de cea a tulpinii sălbatice a virusului. Tulpinile VHB care exprimă mutațiile asociate cu rezistența la adefovir rtA181V și rtN236T au rămas sensibile la tenofovir, cu valori ale CE50 de 2,9-10 ori mai mari față de cele ale tulpinii sălbatice a virusului. Virusurile conținând mutația rtA181T au rămas sensibile la tenofovir, cu valori ale CE<sub>50</sub> de 1,5 ori mai mari față de cea a tulpinii sălbatice a virusului.

### Eficacitate și siguranță clinică

Demonstrarea beneficiului tratamentului cu tenofovir disoproxil în cazul bolii hepatice compensate și decompensate se bazează pe răspunsurile virusologice, biochimice și serologice la adulți cu hepatită B cronică cu Ag HBe pozitiv și Ag HBe negativ. Pacienții tratați au inclus pacienți netratați anterior, tratați anterior cu lamivudină, tratați anterior cu adefovir dipivoxil, precum și pacienți cu mutații asociate cu rezistența la lamivudină și/sau la adefovir dipivoxil la momentul inițial. Beneficiul terapeutic a fost demonstrat, de asemenea, pe baza răspunsurilor histologice la pacienții cu boală hepatică compensată.

#### *Experiența la pacienți cu boală hepatică compensată tratați timp de 48 săptămâni (studiile GS-US-174-0102 și GS-US-174-0103)*

În Tabelul 3 de mai jos sunt prezentate rezultatele obținute timp de 48 săptămâni, din două studii dublu-orb, randomizate, de fază 3, care au comparat tenofovir disoproxil și adefovir dipivoxil la pacienți adulți cu boală hepatică compensată. Studiul GS-US-174-0103 a fost efectuat la 266 pacienți (randomizați și tratați) cu Ag HBe pozitiv în timp ce studiul GS-US-174-0102 a fost efectuat la 375 pacienți (randomizați și tratați) cu Ag HBe negativ și Ac HBe pozitiv.

În ambele studii, tenofovir disoproxil a fost semnificativ superior adefovir dipivoxil în ceea ce privește criteriul final principal de eficacitate a răspunsului complet (definit prin valori ADN VHB < 400 copii/ml și îmbunătățirea scorului Knodell pentru leziunile de necro-inflamație cu cel puțin 2 puncte, fără agravarea scorului Knodell pentru leziuni de fibroză). Tratamentul cu 245 mg tenofovir disoproxil a fost de asemenea asociat cu un procent semnificativ mai mare de pacienți cu valori ADN VHB < 400 copii/ml, în comparație cu tratamentul cu 10 mg adefovir dipivoxil. Ambele tratamente au condus la rezultate similare în privința răspunsului histologic (definit prin îmbunătățirea scorului Knodell pentru leziunile de necroinflamație cu cel puțin 2 puncte fără agravarea scorului Knodell pentru leziuni de fibroză) la săptămâna 48 (vezi Tabelul 3 de mai jos).

În studiul GS-US-174-0103, un procent semnificativ mai mare de pacienți din grupul tratat cu tenofovir disoproxil față de grupul tratat cu adefovir dipivoxil au avut valori normalizate ale ALT și au prezentat dispariția Ag HBs în săptămâna 48 (vezi Tabelul 3 de mai jos).

**Tabelul 3: Parametri de eficacitate la pacienții cu boală hepatică compensată, cu Ag HBe negativ și Ag HBe pozitiv la săptămâna 48**

Parametru	Studiul 174-0102 (HBeAg negativ)		Studiul 174-0103 (HBeAg pozitiv)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
<b>Răspuns complet (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histologie</b>				
Răspuns histologic (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Scăderea mediană a</b>				

<b>ADN VHB față de valoarea inițială<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> copii/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>ADN VHB (%)</b> < 400 copii/ml (< 69 UI/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALT (%)</b> ALT Normalizat <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serologie (%)</b> Dispariția Ag HBe /seroconversie	n/a	n/a	22/21	18/18
Dispariția Ag HBs /seroconversie	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* Valoarea p față de adefovir dipivoxil < 0,05.

<sup>a</sup> Răspunsul complet definit ca valori ale ADN VHB < 400 copii/ml și îmbunătățirea scorului Knodell pentru leziunile de necro-inflamație cu cel puțin 2 puncte fără agravarea scorului Knodell pentru leziunile de fibroză.

<sup>b</sup> Îmbunătățirea scorului Knodell pentru leziunile de necro-inflamație cu cel puțin 2 puncte fără agravarea scorului Knodell pentru leziunile de fibroză.

<sup>c</sup> Modificarea mediană față de valoarea inițială a ADN VHB reflectă diferența dintre valoarea inițială a ADN VHB și limita de detecție (LDD) a testului.

<sup>d</sup> Populația utilizată pentru analiza normalizării valorilor ALT a inclus numai pacienți cu valori ALT peste LSVN la momentul inițial.

n/a = not applicable (nu este cazul).

Tenofovir disoproxil a fost asociat cu un procent semnificativ mai mare de pacienți cu valori ADN VHB nedetectabile (< 169 copii/ml [< 29 UI/ml]; limita de cuantificare a testului VHB Roche Cobas Taqman) când a fost comparat cu adefovir dipivoxil (studiul GS-US-174-0102 91%, 56% și respectiv studiul GS-US-174-0103; 69%, 9%).

Când studiile GS-US- 174-0102 și GS- US-174-0103 au fost combinate, răspunsul la tratamentul cu tenofovir disoproxil a fost comparabil la pacienții tratați (n = 51) și netratați (n = 375) anterior cu nucleozide și la pacienți cu valori normale (n = 21) și anormale (n = 405) ale ALT la momentul inițial. Patruzeci și nouă din cei 51 pacienți tratați anterior cu nucleozide fuseseră tratați anterior cu lamivudină. Șaptezeci și trei la sută dintre pacienții tratați anterior cu nucleozide și 69% dintre pacienții netratați anterior cu nucleozide au obținut un răspuns complet la tratament; 90% dintre pacienții tratați anterior cu nucleozide și 88% dintre pacienții netratați anterior cu nucleozide au obținut scăderea ADN VHB < 400 copii/ml. Toți pacienții cu valori normale ale ALT la momentul inițial și 88% dintre pacienții cu valori anormale ale ALT la momentul inițial au obținut scăderea ADN VHB < 400 copii/ml.

*Experiența acumulată după administrarea peste 48 săptămâni a tratamentului în studiile GS-US-174-0102 și GS-US-174-0103*

În studiile GS-US-174-0102 și GS-US-174-0103, după o administrare de tip dublu-orb a tratamentului timp de 48 săptămâni (fie cu 245 mg tenofovir disoproxil sau cu 10 mg adefovir dipivoxil), pacienții au trecut, fără întreruperi, la tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis. În studiile GS-US-174-0102 și GSUS-174-0103, 77% și 61% dintre pacienți au continuat participarea la studiu timp de 384 săptămâni.

Tratamentul continuu cu tenofovir disoproxil a menținut supresia virală și răspunsurile biochimice și serologice în săptămânile 96, 144, 192, 240, 288 și 384 (vezi Tabelele 4 și 5 de mai jos).

**Tabelul 4: Parametri de eficacitate la pacienții cu boală hepatică compensată, cu Ag HBe negativ, în săptămânile 96, 144, 192, 240, 288 și 384 de tratament administrat în regim deschis**

Studiul 174-0102 (AgHBe negativ)												
Parametru <sup>a</sup>	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Trecere de la Adefovir dipivoxil 10 mg la Tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
	96 <sup>b</sup>	144 <sup>e</sup>	192 <sup>g</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>Săptămâna</b>												
<b>ADN VHB (%)</b>	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
< 400 copii/ml (< 69 UI/ml)												
<b>ALT (%)</b>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
ALT Normalizat <sup>d</sup>												
<b>Serologie (%)</b>												
Dispariția Ag HBe/seroconversie	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Dispariția Ag HBs/seroconversie	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> Pe baza algoritmului de evaluare pe termen lung (analiza ETL) – Pacienții care au întrerupt studiul înainte de săptămâna 384 din cauza unui criteriu final de evaluare definit în protocol, precum și pacienții care au încheiat cele 384 săptămâni de tratament, sunt incluși la numitor.

<sup>b</sup> Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare în regim deschis în următoarele 48 săptămâni

<sup>c</sup> Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis, în următoarele 48 săptămâni.

<sup>d</sup> Populația utilizată pentru analiza normalizării valorilor ALT a inclus numai pacienți cu valori ALT peste LSVN la momentul inițial.

<sup>e</sup> Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare în regim deschis, în următoarele 96 săptămâni.

<sup>f</sup> Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis, în următoarele 96 săptămâni.

<sup>g</sup> Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim dublu- orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare în regim deschis, în următoarele 144 săptămâni.

<sup>h</sup> Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis, în următoarele 144 săptămâni.

<sup>i</sup> Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare în regim deschis, în următoarele 192 săptămâni.

<sup>j</sup> Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis, în următoarele 192 săptămâni.

<sup>k</sup> Un pacient din acest grup a devenit Ag HBs negativ pentru prima dată la vizita din săptămâna 240 și participă în continuare la studiu la momentul de referință pentru date (cut-off). Însă la vizita ulterioară s-a confirmat în cele din urmă pierderea Ag HBs de către subiect.

<sup>l</sup> Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis, în următoarele 240 săptămâni.

<sup>m</sup> Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis, în următoarele 240 săptămâni.

<sup>n</sup> Cifrele prezentate reprezintă procente cumulative pe baza unei analize Kaplan Meier excluzând datele colectate după adăugarea emtricitabinei la tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat deschis (KMTDF).

<sup>o</sup> Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare în regim deschis în următoarele 336 săptămâni.

<sup>p</sup> Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis, în următoarele 336 săptămâni.

n/a = not applicable (nu este cazul).

**Tabelul 5: Parametri de eficacitate la pacienții cu boală hepatică compensată, cu Ag HBe pozitiv, în săptămânile 96, 144, 192, 240, 288 și 384 de tratament administrat în regim deschis**

Parametru <sup>a</sup>	Studiul 174-0103 (AgHBe pozitiv)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Trecere de la Adefovir dipivoxil 10 mg la Tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Săptămâna	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>i</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>p</sup>
ADN VHB (%)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
< 400 copii/ml (< 69 UI/ml)												
ALT (%)	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
ALT Normalizat <sup>d</sup>												
<b>Serologie (%)</b>												
Dispariția AgHBe/ seroconversia	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Dispariția AgHBs/ seroconversia	5/ 4	8/ 6	11/ /	11/ /	12/ /	15/ /	6/ 5	8/ 7	8/ 7	10/ /	11/ /	13/ /
		g	8g	8 <sup>l</sup>	8 <sup>l</sup>	12 <sup>l</sup>		g	g	10 <sup>l</sup>	10 <sup>l</sup>	11 <sup>l</sup>

<sup>a</sup> Pe baza algoritmului de evaluare pe termen lung (analiza ETL) – Pacienții care au întrerupt studiul înainte de săptămâna 384 din cauza unui criteriu final de evaluare definit în protocol, precum și pacienții care au încheiat cele 384 săptămâni de tratament, sunt incluși la numitor.

<sup>b</sup> Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare în regim deschis în următoarele 48 săptămâni.

<sup>c</sup> Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis, în următoarele 48 săptămâni.

<sup>d</sup> Populația utilizată pentru analiza normalizării valorilor ALT a inclus numai pacienți cu valori ALT peste

LSVN la momentul inițial.

<sup>e</sup> Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare în regim deschis, în următoarele 96 săptămâni.

<sup>f</sup> Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis, în următoarele 96 săptămâni.

<sup>g</sup> Cifrele prezentate reprezintă procente cumulative pe baza unei analize Kaplan Meier incluzând datele colectate după adăugarea emtricitabinei la tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat deschis (KMITT). <sup>h</sup> Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare în regim deschis, în următoarele 144 săptămâni.

<sup>i</sup> Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis, în următoarele 144 săptămâni.

<sup>j</sup> Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare în regim deschis, în următoarele 192 săptămâni.

<sup>k</sup> Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis, în următoarele 192 săptămâni.

<sup>l</sup> Cifrele prezentate reprezintă procente cumulative pe baza unei analize Kaplan Meier excluzând datele colectate după adăugarea emtricitabinei la tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis (KMTDF).

<sup>m</sup> Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis, în următoarele 240 săptămâni.

<sup>n</sup> Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis, în următoarele 240 săptămâni.

<sup>o</sup> Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare în regim deschis în următoarele 336 săptămâni.

<sup>p</sup> Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis, în următoarele 336 săptămâni.

Pentru 331/489 pacienți care au rămas în studiile GS-US-174- 0102 și GS-US-174-0103 în săptămâna 240 au fost disponibile datele pereche ale biopsiei hepatice de la momentul inițial și din săptămâna 240 (vezi Tabelul 6 de mai jos). Nouăzeci și cinci de procente (225/237) dintre pacienții fără ciroză la momentul inițial și 99% (93/94) dintre pacienții cu ciroză la momentul inițial nu au prezentat nicio modificare sau au prezentat o îmbunătățire a leziunilor de fibroză (scor Ishak pentru leziunile de fibroză). Dintre cei 94 pacienți cu ciroză la momentul inițial (scor Ishak pentru leziunile de fibroză: 5-6), la 26% (24) nu s-a produs nicio modificare a scorului Ishak pentru leziunile de fibroză, iar la 72% 68% s-a observat regresia cirozei până în săptămâna 240, cu o reducere a scorului Ishak pentru leziunile de fibroză de cel puțin 2 puncte.

**Tabelul 6: Răspunsul histologic (%) la subiecții cu boală hepatică compensată, cu Ag HBe negativ și Ag HBe pozitiv în săptămâna 240, comparativ cu momentul inițial**

	Studiul 174-0102 (HBeAg negativ)		Studiul 174-0103 (HBeAg pozitiv)	
	Tenofovir disoproxil	Trecere de la adefovir	Tenofovir	Trecere de la adefovir

	245 mg  n = 250 <sup>c</sup>	dipivoxil 10 mg la tenofovir disoproxil 245 mg n = 125 <sup>d</sup>	disoproxil 245 mg  n = 176 <sup>c</sup>	dipivoxil 10 mg la tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 <sup>d</sup>
Răspuns histologic <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

<sup>a</sup> Populația utilizată pentru analiza histologiei a inclus numai pacienți cu date disponibile referitoare la biopsia hepatică (date lipsă = excluși) până în săptămâna 240. S-a exclus răspunsul după adăugarea emtricitabinei (17 subiecți în total în ambele studii).

<sup>b</sup> Îmbunătățirea scorului Knodell pentru leziunile de necro-inflamație cu cel puțin 2 puncte fără agravarea scorului Knodell pentru leziunile de fibroză.

<sup>c</sup> Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare în regim deschis în următoarele 192 săptămâni.

<sup>d</sup> Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat în regim dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis, în următoarele 192 săptămâni.

#### *Experiența la pacienții cu infecție concomitentă cu HIV tratați anterior cu lamivudină*

Într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat, cu durata de 48 săptămâni, la care s-au administrat 245 mg tenofovir disoproxil la pacienți adulți cu infecție concomitentă cu HIV-1 și hepatită B cronică tratați anterior cu lamivudină (studiul ACTG 5127), concentrațiile serice medii de ADN VHB la momentul inițial la pacienții randomizați în grupul tratat cu tenofovir au fost 9,45 log<sub>10</sub> copii/ml (n = 27). Tratamentul cu 245 mg tenofovir disoproxil a fost asociat cu o modificare medie a concentrațiilor serice de ADN VHB de -5,74 log<sub>10</sub> copii/ml (n = 18) față de momentul inițial, la pacienții pentru care au existat date disponibile pe parcursul a 48 săptămâni. În plus, 61% dintre pacienți au avut valori normale ale ALT în săptămâna 48.

#### *Experiența la pacienții cu replicare virală persistentă (studiul GS-US-174-0106)*

Eficacitatea și siguranța a 245 mg tenofovir disoproxil sau 245 mg tenofovir disoproxil împreună cu 200 mg emtricitabină au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb (studiul GS-US-174-0106), la pacienți adulți Ag HBe pozitiv și Ag HBe negativ care au prezentat viremie persistentă (valori ale ADN VHB ≥ 1000 copii/ml) în timpul tratamentului cu 10 mg adefovir dipivoxil, timp de peste 24 săptămâni. La momentul inițial, 57% dintre pacienții randomizați în grupul tratat cu tenofovir disoproxil, comparativ cu 60% dintre pacienții randomizați în grupul tratat cu emtricitabină și tenofovir disoproxil, fuseseră tratați anterior cu lamivudină. În total, în săptămâna 24, tratamentul cu tenofovir disoproxil a determinat la 66% (35/53) dintre pacienți valori ADN VHB < 400 copii/ml (< 69 UI/ml), comparativ cu 69% (36/52) dintre pacienții tratați cu emtricitabină și tenofovir disoproxil (p = 0,672). În plus, 55% (29/53) dintre pacienții tratați cu tenofovir disoproxil au prezentat valori ADN VHB nedetectabile (< 169 copii/ml [ $< 29$  UI/ml]; limita de cuantificare a testului VHB Roche Cobas TaqMan), comparativ cu 60% (31/52) dintre pacienții tratați cu emtricitabină și tenofovir disoproxil (p = 0,504). Comparațiile între grupele de tratament după săptămâna 24 sunt dificil de interpretat deoarece investigatorii au avut posibilitatea de a intensifica tratamentul cu emtricitabină și tenofovir disoproxil, administrate deschis. Sunt în desfășurare studii pe termen lung pentru evaluarea raportului beneficiu/risc al dublei terapii cu emtricitabină și tenofovir disoproxil, la pacienții infectați doar cu VHB.

#### *Experiența la pacienți cu boală hepatică decompensată tratați timp de 48 săptămâni (studiul GS-US-174-0108)*

Studiul GS-US-174-0108 este un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ, de evaluare a siguranței și eficacității tenofovir disoproxil (n = 45), ale emtricitabinei în asociere cu

tenofovir disoproxil (n = 45) și ale entecavirului (n = 22) la pacienți cu boală hepatică decompensată. În grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, pacienții au avut un scor CPT mediu de 7,2, valori medii ale ADN VHB de 5,8 log<sub>10</sub> copii/ml și valori serice medii ale ALT de 61 U/l la momentul inițial. Un procent de 42% (19/45) dintre pacienți au fost tratați anterior cu lamivudină timp de cel puțin 6 luni, 20% (9/45) dintre pacienți au fost tratați anterior cu adefovir dipivoxil, iar 9 din 45 pacienți (20%) au prezentat mutații asociate cu rezistența la lamivudină și/sau la adefovir dipivoxil la momentul inițial. Criteriile de evaluare finale asociate privind siguranța au fost întreruperea tratamentului ca urmare a apariției unui eveniment advers și creșterea confirmată a valorilor serice ale creatininei ≥ 0,5 mg/dl sau o concentrație plasmatică confirmată de fosfat de < 2 mg/dl.

La pacienții cu scoruri CPT ≤ 9, 74% (29/39) din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și 94% (33/35) din grupul de tratament cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil s-au obținut valori ale ADN VHB de < 400 copii/ml după 48 săptămâni de tratament.

În total, datele obținute din acest studiu sunt prea limitate pentru a trage concluzii definitive cu privire la comparația între tratamentul cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil față de tratamentul cu tenofovir disoproxil (vezi Tabelul 7 de mai jos).

**Tabelul 7: Parametri de siguranță și eficacitate la pacienți cu boală hepatică decompensată în săptămâna 48**

Parametru	Study 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg sau 1 mg) n = 22
Intoleranță (întreruperea permanentă a administrării medicamentului de studiu ca urmare a apariției unui eveniment advers asociat tratamentului) n (%) <sup>a</sup>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
<b>Creșterea confirmată a valorilor serice ale creatininei ≥ 0,5 mg/dl de la momentul inițial sau concentrații plasmatică confirmate de fosfat de &lt; 2 mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
<b>Valori ADN VHB n (%)</b> < 400 copii/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
<b>Valori ale ALT n (%)</b> Valori normale ale ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
<b>Scădere ≥ 2 puncte a CPT de la momentul inițial</b> n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
<b>Modificare medie față de momentul inițial a scorului CPT</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Modificare medie față de momentul inițial a scorului MELD]</b>	-1,8	-2,3	-2,6

--	--	--	--

<sup>a</sup> valoarea p la compararea grupurilor cu tratament combinat care conține tenofovir cu grupul tratat cu entecavir = 0,622,

<sup>b</sup> valoarea p la compararea grupurilor cu tratament combinat care conține tenofovir cu grupul tratat cu entecavir = 1,000.

#### *Experiența acumulată după administrarea peste 48 săptămâni a tratamentului în studiul GS-US-174-0108*

Pe baza unei analize în care nefinalizarea tratamentului sau înlocuirea acestuia au fost considerate un eșec terapeutic, la 50% (21/42) dintre subiecții cărora li s-a administrat tenofovir disoproxil, 76% (28/37) dintre subiecții cărora li s-a administrat emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil și 52% (11/21) dintre subiecții cărora li s-a administrat entecavir s-au observat valori ale ADN VHB < 400 copii/ml în săptămâna 168.

#### *Experiența la pacienții cu VHB rezistent la lamivudină la 96 săptămâni (studiul GS-US-174-0121)*

Eficacitatea și siguranța a 245 mg tenofovir disoproxil au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat (GS-US-174-0121) la pacienți Ag HBe pozitiv și Ag HBe negativ (n = 280), cu boală hepatică compensată, viremie (valori ale ADN VHB  $\geq$  1000 UI/ml), și dovezi genotipice de rezistență la lamivudină (rtM204I/V +/- rtL180M). Doar cinci pacienți au prezentat mutații asociate cu rezistența la adefovir la momentul inițial. O sută patruzeci și unu și 139 subiecți adulți au fost randomizați într-un grup tratat cu tenofovir disoproxil și, respectiv, într-un grup tratat cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil. Caracteristicile demografice la momentul inițial au fost similare între cele două grupuri de tratament: la momentul inițial, 52,5% dintre subiecți aveau Ag HBe negativ, 47,5% aveau Ag HBe pozitiv, concentrațiile medii de ADN VHB erau de 6,5 log<sub>10</sub> copii/ml și, respectiv, concentrația medie a ALT era de 79 U/l.

După 240 săptămâni de tratament, 117 din 141 subiecți (83%) randomizați pentru tenofovir disoproxil aveau valori ADN VHB < 400 copii/ml, iar la 51 din 79 subiecți (65%) apăruse normalizarea valorilor ALT. După 240 săptămâni de tratament cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil, 115 din 139 subiecți (83%) aveau valori ADN VHB < 400 copii/ml, iar la 59 din 83 subiecți (71%) apăruse normalizarea valorilor ALT. Dintre subiecții cu Ag HBe pozitiv randomizați pentru tenofovir disoproxil, 16 din 65 subiecți (25%) au prezentat dispariția Ag HBe, iar 8 din 65 subiecți (12%) au prezentat seroconversie anti-HBe până în săptămâna 240. La subiecții cu Ag HBe pozitiv randomizați pentru emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil, 13 din 68 subiecți (19%) au prezentat dispariția Ag HBe, iar 7 din 68 subiecți (10%) au prezentat seroconversie anti-HBe până în săptămâna 240. Doi subiecți randomizați pentru tenofovir disoproxil a prezentat dispariția Ag HBs până în săptămâna 240, dar nu și seroconversia anti-HBs. Cinci subiecți randomizați pentru emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil au prezentat dispariția Ag HBs, iar 2 dintre acești 5 subiecți au prezentat seroconversia anti-HBs.

#### *Rezistența clinică*

Patru sute douăzeci și șase pacienți cu Ag HBe negativ (GS-US-174-0102, n = 250) și cu Ag HBe pozitiv (GS-US-174-0103, n = 176), randomizați de la început pentru tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat în regim dublu orb, care apoi au trecut la tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat în regim deschis, au fost evaluați cu privire la modificările genotipice ale polimerazei VHB comparativ cu momentul inițial. Evaluările genotipice efectuate la toți pacienții cu valori ale ADN VHB > 400 copii/ml la săptămâna 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) și 384 (n = 2) de monoterapie cu tenofovir disoproxil, au arătat că nu au apărut mutații asociate cu rezistența la tenofovir disoproxil.

Două sute cincisprezece pacienți cu Ag HBe negativ (GS-US-174-0102, n = 125) și cu Ag HBe pozitiv (GS-US-174-0103, n = 90), randomizați de la început pentru tratamentul cu adefovir dipivoxil, administrat în regim dublu-orb, care apoi au trecut la tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat în

regim deschis, au fost evaluați cu privire la modificările genotipice ale polimerazei VHB comparativ cu momentul inițial. Evaluările genotipice efectuate la toți pacienții cu valori ale ADN VHB > 400 copii/ml la săptămâna 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) și 384 (n = 2) de monoterapie cu tenofovir disoproxil, au arătat că nu au apărut mutații asociate cu rezistența la tenofovir disoproxil.

În studiul GS-US-174-0108, la 45 pacienți (incluzând 9 pacienți cu mutații asociate cu rezistența la lamivudină și/sau la adefovir dipivoxil la momentul inițial) s-a administrat tenofovir disoproxil timp de până la 168 săptămâni. Au fost disponibile date privind genotiparea pentru izolatele VHB perechi de la momentul inițial și sub tratament pentru 6/8 pacienți cu valori ADN VHB > 400 copii/ml în săptămâna 48. Pentru aceste izolate nu s-au identificat substituții de aminoacizi asociate cu rezistența la tenofovir disoproxil. S-a efectuat analiza genotipică a VHB la 5 subiecți din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, după săptămâna 48. Nu a fost observată existența unor substituții de aminoacizi asociate cu rezistența la tenofovir disoproxil la niciunul dintre subiecți.

În studiul GS-US-174-0121, 141 pacienți cu substituții asociate cu rezistența la lamivudină la momentul inițial au primit tenofovir disoproxil timp de până la 240 săptămâni. Cumulativ, au fost 4 pacienți care au prezentat un episod viremic (AND VHB > 400 copii/ml) la ultimul moment de tratament din brațul TDF. Printre acestea, au fost disponibile date privind genotiparea pentru izolatele VHB perechi de la momentul inițial și sub tratament pentru 2 din 4 pacienți. Nu a fost observată existența unor substituții de aminoacizi asociate cu rezistența la tenofovir disoproxil în aceste izolate.

Într-un studiu pediatric (GS-US-174-0115), la 52 pacienți (incluzând 6 pacienți cu mutații asociate cu rezistența la lamivudină la momentul inițial) s-a administrat tenofovir disoproxil timp de până la 72 săptămâni și apoi 51/52 pacienți au trecut la administrarea în regim deschis de tenofovir disoproxil fumarat (grupul TDF-TDF). S-au efectuat evaluări de genotipare la toți pacienții cu valori ADN VHB > 400 copii/ml în săptămâna 48 (n = 6) și în săptămâna 72 (n = 5), săptămâna 96 (n = 4), săptămâna 144 (n = 2), săptămâna 192 (n = 3). Cincizeci și patru de pacienți (incluzând și 2 pacienți cu mutații de rezistență la lamivudine la momentul inițial) au primit initial tratament cu placebo în regim închis timp de 72 săptămâni, iar 52/54 pacienți au urmat apoi tratament cu tenofovir disoproxil m (grup PLB-TDF). S-au efectuat evaluări de genotipare la toți pacienții cu valori ADN VHB > 400 copii/ml în săptămâna 96 (n = 17), săptămâna 144 (n = 7), și săptămâna 192 (n = 8). Nu a fost observată existența unor substituții de aminoacizi asociate cu rezistența la tenofovir disoproxil m în aceste izolate.

### Copii și adolescenți

*HIV-1:* În studiul GS-US-104-0321, 87 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, infectați cu HIV-1, tratați anterior, au fost tratați cu tenofovir disoproxil (n = 45) sau li s-a administrat placebo (n = 42) în asociere cu o schemă de tratament de fond optimizată, timp de 48 săptămâni. Din cauza limitărilor studiului, beneficiul tenofovir disoproxil față de placebo nu a fost demonstrat pe baza nivelurilor valorilor ARN HIV-1 în plasmă în săptămâna 24. Totuși, se preconizează un beneficiu pentru populația de adolescenți pe baza extrapolării datelor pentru adulți și a datelor comparative de farmacocinetică (vezi pct. 5.2).

La pacienții la care s-a administrat tenofovir disoproxil sau placebo, valoarea medie a scorului Z al DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale a fost -1,004 și, respectiv -0,809, iar valoarea medie a scorului Z al DMO la nivelul întregului corp era -0,866 și, respectiv -0,584 la momentul inițial. Modificările medii în săptămâna 48 (sfârșitul fazei dublu-orb) au fost de -0,215 și, respectiv -0,165 pentru scorul Z al DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale și de -0,254 și, respectiv -0,179 pentru scorul Z la nivelul întregului corp, pentru grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și, respectiv pentru grupul placebo. Rata medie a creșterii DMO a fost mai mică la grupul de tratament cu tenofovir disoproxil comparativ cu grupul placebo. În săptămâna 48, șase adolescenți din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și un adolescent din grupul placebo au prezentat o scădere semnificativă a DMO la

nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale (definită ca o scădere > 4%). În rândul a 28 pacienți cărora li s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil timp de 96 săptămâni, scorurile Z ale DMO au scăzut cu -0,341 pentru zona lombară a coloanei vertebrale și cu -0,458 pentru întregul corp.

În studiul GS-US-104-0352, 97 pacienți tratați anterior, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani, cu supresie virologică stabilă cu scheme de tratament conținând stavudină sau zidovudină au fost randomizați fie pentru a se înlocui stavudina sau zidovudina cu tenofovir disoproxil (n = 48), fie pentru a li se administra în continuare schema inițială de tratament (n = 49) timp de 48 săptămâni. În săptămâna 48, 83% dintre pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și 92% dintre pacienții din grupul de tratament cu stavudină sau zidovudină au prezentat concentrații ARN HIV-1 < 400 copii/ml. Diferența dintre proporțiile de pacienți la care s-a menținut o valoare < 400 copii/ml în săptămâna 48 a fost influențată în principal de numărul mare de întreruperi ale participării în grupul de tratament cu tenofovir disoproxil. După excluderea datelor lipsă, 91% dintre pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și 94% dintre pacienții din grupul de tratament cu stavudină sau zidovudină au avut concentrații ARN HIV-1 < 400 copii/ml în săptămâna 48.

La copii și adolescenți s-au raportat scăderi ale DMO. La pacienții tratați cu tenofovir disoproxil, respective cu stavudină sau zidovudină, valoarea medie a scorului Z al DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale a fost -1,034 și respectiv -0,498, iar valoarea medie a scorului Z al DMO la nivelul întregului corp era -0,471 și respectiv -0,386 la momentul inițial. Modificările medii în săptămâna 48 (sfârșitul fazei de randomizare) au fost de 0,032 și respectiv 0,087 pentru scorul Z al DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale și de -0,184 și respectiv -0,027 pentru scorul Z la nivelul întregului corp, pentru grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și respectiv pentru grupurile de tratament cu stavudină și zidovudină. Rata medie a câștigului de masă osoasă la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale în săptămâna 48 a fost similară între grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și grupul de tratament cu stavudină și zidovudină. Câștigul de masă osoasă la nivelul întregului corp a fost mai redus în grupul de tratament cu tenofovir disoproxil comparativ cu grupul de tratament cu stavudină și zidovudină. Un subiect tratat cu tenofovir disoproxil a prezentat o scădere semnificativă (> 4%) a DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale în săptămâna 48, ceea ce nu s-a întâmplat pentru niciunul dintre subiecții tratați cu stavudină și zidovudină. Valorile scorului Z al DMO au scăzut cu -0,012 pentru nivelul zonei lombare și cu -0,338 pentru întregul corp la cei 64 subiecți tratați cu tenofovir disoproxil timp de 96 săptămâni. Valorile scorului Z al DMO nu au fost ajustate cu înălțimea și greutatea.

În studiul GS-US-104-0352, la 4 din cei 89 de copii și adolescenți expuși la tenofovir disoproxil a fost oprit tratamentul din cauza reacțiilor adverse compatibile cu tubulopatia renală proximală (valoarea mediană a expunerii la tenofovir disoproxil 104 săptămâni).

*Hepatiță B cronică:* În studiul GS-US-174-0115, 106 pacienți cu Ag HBe negativ și Ag HBe pozitiv, cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani și cu infecție cronică cu VHB [valori ADN VHB  $\geq$  105 copii/ml, concentrație serică crescută a ALT ( $\geq$  2 x LSVN) sau antecedente de concentrație serică crescută a ALT în ultimele 24 luni] au fost tratați cu tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) sau placebo (n = 54) timp de 72 săptămâni. Pacienții trebuiau să nu fi fost tratați anterior cu tenofovir disoproxil, dar puteau să fi primit tratamente pe bază de interferon (> 6 luni înainte de selecție) sau orice altă terapie cu nucleozide/nucleotide anti-VHB, administrată pe cale orală, care să nu conțină tenofovir disoproxil (> 16 săptămâni înainte de selecție). În săptămâna 72, 88% (46/52) dintre pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și 0% (0/54) dintre pacienții din grupul placebo au prezentat valori ADN VHB < 400 copii/ml. Șaptezeci și patru la sută (26/35) dintre pacienții din grupul tratat cu tenofovir disoproxil au prezentat valori normale ale ALT în săptămâna 72, în comparație cu 31% (13/42) în grupul placebo. Răspunsul la tratamentul cu tenofovir disoproxil a fost comparabil la pacienții netratați (n = 20) și tratați (n = 32) anterior cu nucleozide/nucleotide, incluzând pacienții rezistenți la lamivudină (n = 6). Nouăzeci și cinci la sută dintre pacienții netratați anterior cu nucleozide/nucleotide, 84% dintre pacienții tratați anterior cu nucleozide/nucleotide și 83% dintre pacienții rezistenți la lamivudină au prezentat valori ADN VHB < 400 copii/ml în săptămâna 72. Treizeci și unu dintre cei 32 pacienți tratați anterior cu

nucleozide/nucleotide au primit anterior tratament cu lamivudină. În săptămâna 72, 96% (27/28) dintre pacienții cu boală imună activă (valori ADN VHB  $\geq$  105 copii/ml, concentrația serică a ALT  $>$  1,5 x LSVN) în grupul tratat cu tenofovir disoproxil și 0% (0/32) dintre pacienții din grupul placebo au prezentat valori ADN VHB  $<$  400 copii/ml. Șaptezeci și cinci la sută (21/28) dintre pacienții cu boală imună activă în grupul tratat cu tenofovir disoproxil au prezentat valori normale ale ALT în săptămâna 72, în comparație cu 34% (11/32) în grupul placebo.

După 72 săptămâni de tratament randomizat în regim închis, fiecare subiect a putut să treacă la tratament cu tenofovir disoproxil administrat în regim deschis timp de până la 192 săptămâni. După săptămâna 72, supresia virusologică a fost menținută pentru pacienții care au primit tratament cu tenofovir disoproxil administrat în regim dublu-orb, urmat de tenofovir disoproxil administrat în regim deschis (grupul TDF - TDF): 86,5% (45/52) dintre subiecții din grupul TDF-TDF au prezentat ADN VHB  $<$  400 copii/ml la săptămâna 192. Dintre subiecții care au primit tratament cu placebo în timpul perioade de administrare în regim double-orb, proporția de subiecți cu ADN VHB  $<$  400 copii/ml a crescut brusc după ce aceștia au început tratamentul cu disoproxil administrat în regim deschis (grupul PLB- TDF): 74,1% (40/54) dintre subiecții din grupul PLB-TDF a prezentat ADN VHB  $<$  400 copies/ml la săptămâna 192. Proporția de subiecți valori normale ale ALT la săptămâna 192 în grupul TDF-TDF a fost de 75,8% (25/33) din rândul celor care erau Aa HBe pozitivi la momentul inițial și 100.0% (2 din 2 subiecți) dintre cei care erau AgHBe negativi la momentul inițial. Procentaje similare de subiecți din grupurile TDF -TDF și PLB-TDF (37,5% și respectiv 41,7%) au prezentat seroconversia anti-HBs până la săptămâna 192.

Datele privind densitatea minerală osoasă (DMO) din Studiul GS-US-174-0115 sunt prezentat în rezumat în Tabelul 8:

**Tabelul 8: Evaluarea densității minerale osoase la momentul inițial, săptămâna 72 și săptămâna 192**

	Momentul inițial		Săptămâna 72		Săptămâna 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
<b>Valoarea medie(DS) a scorului Z al DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale<sup>a</sup></b>	<b>-0,42 (0,762)</b>	<b>-0,26 (0,806)</b>	<b>-0,49 (0,852)</b>	<b>-0,23 (0,893)</b>	<b>-0,37 (0,946)</b>	<b>-0,44 (0,920)</b>
<b>Modificarea medie (DS) a scorului Z al DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale, de la momentul inițial<sup>a</sup></b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>	<b>-0,06 (0,320)</b>	<b>0,10 (0,378)</b>	<b>0,02 (0,548)</b>	<b>-0,10 (0,543)</b>
<b>Valoarea medie a scorului Z al DMO la nivelul întregului corp<sup>a</sup></b>	<b>-0,19 (1,110)</b>	<b>-0,23 (0,859)</b>	<b>-0,36 (1,077)</b>	<b>-0,12 (0,916)</b>	<b>-0,38 (0,934)</b>	<b>-0,42 (0,942)</b>
<b>Modificarea medie a scorului Z al DMO la nivelul întregului corp de la momentul inițial<sup>a</sup></b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>	<b>-0,16 (0,355)</b>	<b>0,09 (0,349)</b>	<b>-0,16 (0,521)</b>	<b>-0,19 (0,504)</b>
<b>Scădere cu cel puțin 6% a DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale<sup>b</sup></b>	<b>NA</b>	<b>NA</b>	<b>1,9% (1 pacient)</b>	<b>0%</b>	<b>3,8% (2 pacienți)</b>	<b>3,7% (2 pacienți)</b>

Scădere cu cel puțin 6% a DMO la nivelul întregului corp <sup>b</sup>	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 subject)
Creșterea procentuală medie a DMO la nivelul nivelului zonei lombare a coloanei vertebrale	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Creșterea procentuală medie a DMO la nivelul întregului corp	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = Not Applicable (Nu este cazul)

<sup>a</sup> Valorile scorului Z al DMO nu au fost ajustate cu înălțimea și greutatea

<sup>b</sup> Obiectivul primar privind siguranța la săptămâna 72

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tenofovir disoproxil la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în infecția cu HIV și infecția cronică cu virusul hepatitic B (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Tenofovir disoproxil este un precursor esteric solubil în apă, care este rapid convertit *in vivo* la tenofovir și formaldehidă.

Tenofovir este convertit intracelular la tenofovir monofosfat și la componenta activă, tenofovir difosfat.

### Absorbție

După administrarea orală de tenofovir disoproxil la pacienții infectați cu HIV, tenofovir disoproxil este absorbit rapid și convertit la tenofovir. La pacienții infectați cu HIV administrarea de doze repetate de tenofovir disoproxil împreună cu alimente a determinat obținerea unor valori medii (VC%) ale C<sub>max</sub>, ASC și C<sub>min</sub> de 326 (36,6%) ng/ml, 3324 (41,2%) ng•ora/ml și, respectiv 64,4 (39,4%) ng/ml. Concentrațiile serice maxime de tenofovir au fost observate în probele recoltate la o oră după administrarea dozei în condiții de repaus alimentar, și la două ore după administrarea dozei împreună cu alimente. Biodisponibilitatea după administrare orală a tenofovirului din tenofovir disoproxil, în cazul administrării în condiții de repaus alimentar, a fost de aproximativ 25%. Administrarea de tenofovir disoproxil împreună cu alimente cu conținut crescut de lipide a crescut biodisponibilitatea orală, cu o creștere a ASC pentru tenofovir cu aproximativ 40% și a C<sub>max</sub> cu aproximativ 14%. După prima doză de tenofovir disoproxil administrată pacienților după masă, valoarea mediană a C<sub>max</sub> a fost cuprinsă între 213 și 375 ng/ml. Cu toate acestea, administrarea de tenofovir disoproxil împreună cu o masă ușoară nu a avut un efect semnificativ asupra farmacocineticii tenofovirului.

### Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție al tenofovirului la starea de echilibru a fost estimat la aproximativ 800 ml/kg. După administrarea orală de tenofovir disoproxil, tenofovir este distribuit în majoritatea țesuturilor, cele mai mari concentrații fiind atinse în rinichi, ficat, precum și în conținutul intestinal (studii preclinice). *In vitro* legarea tenofovirului de proteinele plasmatiche sau serice a fost < 0,7 și, respectiv 7,2%, pentru concentrații de tenofovir cuprinse între 0,01 și 25 μg/ml.

## Metabolizare

Studiile *in vitro* au stabilit că tenofovir disoproxil și tenofovirul nu sunt substraturi pentru izoenzimele citocromului P450. În plus, la concentrații de tenofovir semnificativ mai mari (de aproximativ 300 ori) decât cele observate *in vivo*, tenofovir nu a inhibat *in vitro* metabolizarea medicamentelor mediată de principalele izoenzime ale citocromului P450 uman implicate în procesele de biotransformare (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 sau CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil în concentrație de 100 μmol/l nu a avut niciun efect asupra izoenzimelor citocromului P450, exceptând CYP1A1/2, pentru care s-a observat o reducere ușoară (6%), dar semnificativă statistic, a metabolizării substratului izoenzimei CYP1A1/2. Pe baza acestor date, este puțin probabilă apariția unor interacțiuni clinic semnificative între tenofovir disoproxil și medicamente metabolizate pe calea citocromului P450.

## Eliminare

Tenofovir este excretat în principal pe cale renală, atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară activă; după administrarea intravenoasă, aproximativ 70-80% din doză este excretată sub formă nemodificată în urină. Clearance-ul total a fost estimat la aproximativ 230 ml/oră și kg (aproximativ 300 ml/minut). Clearance-ul renal a fost estimat la aproximativ 160 ml/oră și kg (aproximativ 210 ml/minut), ceea ce depășește rata de filtrare glomerulară. Aceasta indică faptul că secreția tubulară activă este o cale importantă de eliminare a tenofovirului. După administrarea orală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al tenofovirului este de aproximativ 12 până la 18 ore.

Studiile au stabilit că secreția tubulară activă a tenofovir are loc printr-un influx la nivelul celulelor tubulare proximale, prin intermediul transportorului uman de anioni organici (TUAO) 1 și 3 și printr-un eflux în urină prin intermediul proteinei 4 rezistente la multe medicamente (MRP 4, multidrug resistant protein 4).

## Linearitate/Non-linearitate

Parametrii farmacocinetici ai tenofovirului nu au depins de doza de tenofovir disoproxil administrată, pentru doze cuprinse între 75 și 600 mg, și nu a fost influențată de administrarea de doze repetate, indiferent de doza utilizată.

## Vârstă

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice la pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 ani).

## Sex

Datele limitate privind farmacocinetica tenofovirului la femei nu indică efecte importante, dependente de sex.

## Origine etnică

Profilul farmacocinetic nu a fost studiat în mod specific la diferite grupuri etnice.

## Copii și adolescenți

*HIV-1*: Farmacocinetica tenofovirului la starea de echilibru a fost evaluată la 8 pacienți adolescenți infectați cu HIV-1 (cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani) cu greutatea corporală  $\geq 35$  kg. Valorile medii ( $\pm$  DS) ale C<sub>max</sub> și ASC<sub>tau</sub> sunt  $0,38 \pm 0,13$  μg/ml și, respectiv  $3,39 \pm 1,22$  μg•oră/ml. Expunerea la tenofovir obținută la acești pacienți copii și adolescenți cărora li s-au administrat doze zilnice de 245 mg

tenofovir disoproxil, pe cale orală, a fost similară expunerilor obținute la adulți cărora li s-au administrat doze de 245 mg tenofovir disoproxil o dată pe zi.

*Hepatită B cronică:* Expunerea la tenofovir la starea de echilibru în cazul adolescenților infectați cu VHB (cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani), cărora li s-a administrat o doză zilnică de 245 mg tenofovir disoproxil pe cale orală, a fost similară expunerilor obținute la adulții cărora li s-au administrat doze de 245 mg tenofovir disoproxil o dată pe zi.

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică cu comprimate de 245 mg tenofovir disoproxil la copii cu vârsta sub 12 ani sau cu insuficiență renală.

### Insuficiență renală

Parametri farmacocinetici ai tenofovirului au fost determinați după administrarea unei doze unice de 245 mg tenofovir disoproxil la 40 pacienți adulți neinfecțiați cu HIV, cu grade diferite de insuficiență renală, definite în funcție de clearance-ul creatininei la momentul inițial (ClCr) (funcție renală normală la o valoare a ClCr > 80 ml/minut; insuficiență renală ușoară pentru ClCr = 50-79 ml/minut; insuficiență renală moderată pentru ClCr = 30-49 ml/min și insuficiență renală severă pentru ClCr = 10-29 ml/minut). Comparativ cu pacienții cu funcție renală normală, valoarea medie a expunerii la tenofovir (VC%) a crescut de la 2185 (12%) ng•oră/ml, la subiecții cu ClCr > 80 ml/minut, la 3064 (30%) ng•oră/ml, 6009 (42%) ng•oră/ml și, respectiv 15985 (45%) ng•oră/ml, la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și, respectiv severă. Este de așteptat ca recomandările privind dozele pentru pacienții cu insuficiență renală, respectiv administrarea dozelor la intervale mai mari de timp, să determine concentrații plasmatice maxime mai mari și valori mai mici ale  $C_{min}$  la pacienții cu insuficiență renală, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Nu se cunosc consecințele clinice ale acestui fapt.

La pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST) (ClCr < 10 ml/minut), care necesită hemodializă, concentrațiile de tenofovir între ședințele de dializă au crescut semnificativ în decurs de 48 ore, atingând o valoare medie a  $C_{max}$  de 1032 ng/ml și o valoare medie a ASC<sub>0-48 ore</sub> de 42857 ng•oră/ml.

Se recomandă modificarea intervalului dintre dozele de 245 mg tenofovir disoproxil la pacienții adulți cu un clearance al creatininei < 50 ml/minut sau la pacienții care au deja IRST și necesită dializă (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica tenofovirului la pacienții adulți care nu efectuează ședințe de dializă, având un clearance al creatininei < 10 ml/minut, și la pacienții cu IRST tratați prin dializă peritoneală sau alte forme de dializă nu a fost studiată.

Farmacocinetica tenofovirului la pacienții pediatrici cu insuficiență renală nu a fost studiată. Nu sunt disponibile date pentru a face recomandări privind dozele (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### Insuficiență hepatică

O doză unică de 245 mg tenofovir disoproxil a fost administrată la pacienții adulți neinfecțiați cu HIV, cu grade diferite de insuficiență hepatică definite conform clasificării Child-Pugh-Turcotte (CPT).

Farmacocinetica tenofovirului nu a fost modificată semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică, ceea ce sugerează faptul că la acești pacienți nu este necesară ajustarea dozelor. Valorile medii (VC%) ale  $C_{max}$  și ASC<sub>0-∞</sub> pentru tenofovir au fost de 223 (34,8%) ng/ml și, respectiv 2050 (50,8%) ng•oră/ml la pacienții cu funcție hepatică normală, comparativ cu 289 (46,0%) ng/ml și 2310 (43,5%) ng•oră/ml, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, și 305 (24,8%) ng/ml și 2740 (44,0%) ng•oră/ml, la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

### Farmacocinetica intracelulară

Celulele sanguine mononucleare periferice (CSMP) umane neproliferante, timpul de înjumătățire a tenofovirului difosfat a fost de aproximativ 50 ore, în timp ce timpul de înjumătățire în CSMP stimulate cu fitohemaglutinină a fost de aproximativ 10 ore.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile farmacologice non-clinice privind evaluarea siguranței nu au evidențiat niciun risc special pentru om. Modificările observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la șobolan, câine și maimuță, la nivele de expunere mai mari sau egale cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, includ toxicitate renală și la nivel osos, precum și o scădere a concentrației serice de fosfat.

Toxicitatea la nivel osos s-a manifestat sub formă de osteomalacie (la maimuță) și scădere a densității minerale osoase (DMO) (la șobolan și câine). Toxicitatea la nivel osos la exemplarele adulte tinere de șobolan și câine a apărut la expuneri  $\geq 5$  ori față de expunerea la pacienți (pacienți pediatrici sau adulți); toxicitatea la nivel osos a apărut la maimuțe tinere infectate la expuneri foarte mari după administrarea subcutanată ( $\geq 40$  ori față de expunerea la pacienți). Datele obținute din studiile efectuate la șobolan și maimuță au indicat existența unei reduceri a absorbției intestinale a fosfatului, determinată de medicament, cu o potențială reducere secundară a DMO.

În studiile de genotoxicitate, testul *in vitro* al limfomului la șoarece a fost pozitiv, rezultatele au fost echivoce pentru una dintre tulpinile utilizate la testul Ames și testul de sinteză neprogramată a ADN-ului, efectuat pe hepatocite primare de șobolan, a fost ușor pozitiv. Cu toate acestea, testul micronucleilor efectuat *in vivo* la șoarece, pe celule din măduva osoasă, a fost negativ.

Studiile de carcinogenitate efectuate la șobolan și șoarece, cu administrarea orală a medicamentului, au evidențiat numai o incidență scăzută a tumorilor duodenale la șoarece, în cazul administrării unei doze extrem de mari. Este puțin probabil ca aceste tumori să fie relevante la om.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șobolan și iepure nu au evidențiat efecte asupra parametrilor care evaluează împerecherea, fertilitatea, gestația sau dezvoltarea fetală. Cu toate acestea, tenofovir disoproxil a determinat diminuarea indicelui de viabilitate și a greutateii puilor, în studiile de toxicitate peri- și postnatală, la doze maternotoxice.

Substanța activă, tenofovir disoproxil, și produșii principali de metabolizare ai acesteia persistă în mediu.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1. Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză anhidră

Celuloză microcristalină (112) (E460)

Amidon de porumb pregelatinizat

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu (E470b)

Film:

Indigotină lac de aluminiu (E 132)

Dioxid de titan (E 171)

Alcool polivinilic (E1203)

Macrogol 3350 (E1521)

Talc (E553b)

## **6.2. Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3. Perioada de valabilitate**

30 de luni

După prima deschidere: 30 de zile dacă se păstrează la temperaturi sub 25 ° C.

## **6.4. Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

## **6.5. Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEID) cu capac din polipropilenă (PP) cu închidere securizată pentru copii, care conține 30 de comprimate filmate și un recipient din PEID conținând silicagel.

Mărimi de ambalaj:

30 (1 x 30) comprimate filmate

Ambalaj multiple conțin: 90 (3 x 30) comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA M&D SRL  
Strada SFÂNTUL ELEFTERIE, Nr.18, PARTE A, Et.1,  
Sectorul 5, București  
România

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13736/2021/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Aprilie 2019

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2021