

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tenofovir disoproxilo Mylan 245 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 245 mg de tenofovir disoproxilo (correspondiente a 300 mg de tenofovir disoproxilo maleato).

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 155 mg de lactosa (monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de azul claro, redondos, biconvexos, de $12,20 \pm 0,20$ mm de diámetro, marcados con 'TN245' en una cara y una 'M' en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Infección por VIH-1

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

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

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

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

Infección por hepatitis B

Tenofovir disoproxilo 245 mg comprimidos recubiertos con película está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con:

- enfermedad hepática compensada, con evidencia de replicación viral activa, con niveles plasmáticos de alanina aminotransferasa (ALT) elevados de forma continuada y evidencia histológica de inflamación activa y/o fibrosis (ver sección 5.1).
- evidencia de virus de la hepatitis B con resistencia a lamivudina (ver secciones 4.8 y 5.1).
- enfermedad hepática descompensada (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Tenofovir disoproxilo 245 mg comprimidos recubiertos con película está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adolescentes de 12 a < 18 años de edad con:

- enfermedad hepática compensada y evidencia de enfermedad inmune activa, es decir, replicación viral activa, niveles séricos de ALT persistentemente elevados y evidencia histológica de inflamación activa y/o fibrosis (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos

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

Hepatitis B crónica

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

- En pacientes HBeAg positivo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos durante 6 - 12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBe (pérdida de HBeAg y pérdida del ADN del VHB, con detección de anti-HBe) o hasta la seroconversión de HBs o si se produce una pérdida de eficacia (ver sección 4.4). Los niveles de ALT y de ADN del VHB en suero deben medirse regularmente tras la interrupción del tratamiento para detectar cualquier recaída virológica posterior.
- En pacientes HBeAg negativo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya evidencia de pérdida de eficacia. Cuando el tratamiento se prolongue durante más de 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para confirmar que continuar con la terapia seleccionada es adecuado para el paciente.

Para el tratamiento de la infección por el VIH-1 y de la hepatitis B crónica en adultos para quienes no sea adecuada una forma farmacéutica sólida, puede comprobarse si es posible prescribir formulaciones más adecuadas.

Tenofovir disoproxilo Mylan solo se encuentra disponible en comprimidos recubiertos con película de 245 mg. Consultar si hay disponibilidad para prescribir formulaciones más adecuadas.

Población pediátrica

VIH-1: En los adolescentes de 12 a < 18 años y peso ≥ 35 kg, la dosis recomendada de tenofovir disoproxilo es de 245 mg (un comprimido) administrado una vez al día, por vía oral, acompañado de alimentos (ver secciones 4.8 y 5.1).

Se utilizan dosis reducidas de tenofovir disoproxilo para el tratamiento de pacientes pediátricos de 2 a < 12 años infectados por el VIH-1. Puesto que tenofovir disoproxilo Mylan solo se encuentra disponible en comprimidos recubiertos con película de 245 mg, no es adecuado para su uso en pacientes pediátricos de 2 a < 12 años. Consultar si hay disponibilidad para prescribir formulaciones más adecuadas.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tenofovir disoproxilo en niños infectados por el VIH-1 de menos de 2 años. No se dispone de datos.

Hepatitis B crónica: En los adolescentes de 12 a < 18 años y peso ≥ 35 kg, la dosis recomendada de tenofovir disoproxilo es de 245 mg (un comprimido) administrado una vez al día, por vía oral, acompañado de alimentos (ver secciones 4.8 y 5.1). Actualmente, no se conoce la duración óptima del tratamiento.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tenofovir disoproxilo en niños con hepatitis B crónica de 2 a < 12 años o que pesen < 35 kg. No se dispone de datos.

Para el tratamiento de la infección por el VIH-1 y de la hepatitis B crónica en adolescentes de 12 a < 18 años para quienes no sea adecuada una forma farmacéutica sólida, se debe consultar si es posible prescribir formulaciones más adecuadas.

Dosis omitida

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

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar tenofovir disoproxilo, debe tomar otro comprimido. Si vomita más de 1 hora después de tomar tenofovir disoproxilo, no es necesario que tome otra dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay datos disponibles en base a los cuales hacer una recomendación de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

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

Adultos

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxilo en pacientes adultos con insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) y no se han evaluado los datos de seguridad a largo plazo para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min). Por tanto, en pacientes adultos con insuficiencia renal, sólo debe utilizarse tenofovir disoproxilo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales. Se recomienda la administración de tenofovir disoproxilo 33 mg/g gránulos para proporcionar una dosis diaria reducida de tenofovir disoproxilo en pacientes adultos con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, incluso pacientes en hemodiálisis.

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

Datos limitados de ensayos clínicos apoyan la administración una vez al día de 245 mg de tenofovir disoproxilo en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min)

Dado que no es posible administrar una dosis inferior del comprimido de 245 mg, pueden ampliarse los intervalos de dosis utilizando los comprimidos recubiertos con película de 245 mg. Se puede utilizar la administración de 245 mg de tenofovir disoproxilo cada 48 horas, según el modelado de datos farmacocinéticos obtenidos tras la administración de dosis única en sujetos VIH negativo y no infectados por VHB con diferentes grados de insuficiencia renal, incluyendo enfermedad renal en fase terminal que requiere hemodiálisis, aunque esta recomendación no ha sido confirmada en ensayos clínicos. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser cuidadosamente monitorizadas en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis
No es posible aplicar ajustes de dosis adecuados debido a la falta de concentraciones de comprimidos alternativos. Por tanto, no se recomienda el uso en este grupo de pacientes. Si no hay tratamiento alternativo disponible, pueden ampliarse intervalos de dosis prolongados del siguiente modo:

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

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

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

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

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

Pacientes pediátricos

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

Insuficiencia hepática

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

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

Forma de administración

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

No obstante, en circunstancias excepcionales se puede administrar Tenofovir disoproxilo Mylan 245 mg comprimidos recubiertos con película deshaciendo el comprimido en al menos 100 ml de agua, zumo de naranja o zumo de uva.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

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

VIH-1

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Hepatitis B crónica

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

Administración conjunta de otros medicamentos

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

Triple terapia con análogos de nucleósidos/nucleótidos

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

Efectos renales y óseos en la población adulta

Efectos renales

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

Monitorización renal

Se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con tenofovir disoproxilo y que también se monitorice la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de tratamiento, tras tres meses de tratamiento y cada tres a seis meses a partir de entonces en los pacientes sin factores de riesgo renal. En pacientes con riesgo de insuficiencia renal, es necesaria una monitorización más frecuente de la función renal.

Tratamiento renal

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

Administración conjunta y riesgo de toxicidad renal

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

Se han notificado casos de fallo renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis altas o en administración múltiple en pacientes tratados con tenofovir disoproxilo con factores

de riesgo para insuficiencia renal. Si se administra tenofovir disoproxilo de forma concomitante con un AINE, se debe controlar adecuadamente la función renal.

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

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

Insuficiencia renal

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

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

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxilo en pacientes con alteración de la función renal. Por tanto, sólo debe utilizarse tenofovir disoproxilo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales. No se recomienda el uso de tenofovir disoproxilo en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) ni en los pacientes que precisan hemodiálisis. Si no se dispone de un tratamiento alternativo, se debe ajustar el intervalo de dosis y realizar un cuidadoso seguimiento de la función renal (ver secciones 4.2 y 5.2).

Efectos óseos

Bone abnormalities such as osteomalacia which can manifest as persistent or worsening bone pain and, which can infrequently contribute to fractures may be associated with tenofovir disoproxil-induced proximal renal tubulopathy (see section 4.8).

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

En otros ensayos (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo como parte de un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado.

En general, en vista de las anomalías óseas relacionadas con tenofovir disoproxilo y las limitaciones de los datos a largo plazo sobre los efectos de tenofovir disoproxilo en la salud ósea y el riesgo de fracturas, se deben considerar regímenes de tratamiento alternativos en los pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas.

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

Efectos renales y óseos en la población pediátrica

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

Efectos renales

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

Monitorización renal

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

Tratamiento renal

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

Administración conjunta y riesgo de toxicidad renal

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

Insuficiencia renal

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

Efectos óseos

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

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

Insuficiencia hepática

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

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

Exacerbaciones de la hepatitis

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

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

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

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

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

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

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

Peso y parámetros metabólicos

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

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmune

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

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

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

Pacientes de edad avanzada

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

Excipientes

Tenofovir disoproxilo Mylan 245 mg comprimidos recubiertos con película contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

Uso concomitante no recomendado

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

Tenofovir disoproxilo no debe administrarse concomitantemente con adefovir dipivoxil.

Didanosina

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

Medicamentos eliminados por vía renal

Puesto que tenofovir se elimina principalmente por los riñones, la administración conjunta de tenofovir disoproxilo con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa mediante proteínas de transporte TAOH 1, TAOH 3 o MRP 4 (p. ej., cidofovir) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de tenofovir y/o de otros medicamentos administrados de forma conjunta.

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

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

Otras interacciones

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

Tabla 1: Interacciones entre tenofovir disoproxilo y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C_{max} , C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir/Ritonavir (300 c/24 h/100 c/24 h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C_{max} : ↓ 28% C_{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C_{max} : ↑ 34% C_{min} : ↑ 29%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 c/12 h/100 c/12 h)	Lopinavir/ritonavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 c/12 h)	Darunavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de darunavir/ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 22% C_{min} : ↑ 37%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C_{max} , C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
ITIANs		
Didanosina	La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina.	<p>No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxilo con didanosina (ver sección 4.4).</p> <p>El aumento de la exposición sistémica a didanosina puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración concomitante de una dosis menor de didanosina, 250 mg, con tenofovir disoproxilo se ha asociado con notificaciones de altas tasas de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.</p>
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C_{max} : ↔	Tenofovir disoproxilo no debe administrarse simultáneamente con adefovir dipivoxil (ver sección 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C_{max} : ↔	No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se coadministró tenofovir disoproxilo con entecavir.

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C_{max} , C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max} : ↑ 68% C_{min} : ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 45% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max} : ↑ 47% C_{min} : ↑ 47%	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxilo, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C _{max} : ↓ 34% C _{min} : ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C _{max} : ↑ 79% C _{min} : ↑ 163%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada (ver sección 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 91%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Dolutegravir (50 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 29% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 39%	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 38% GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C _{max} : ↑ 55% C _{min} : ↑ 52%	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C _{max} : ↓ 41% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% C _{min} : ↔	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y lopinavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Raltegravir (400 mg c/12 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 46% C _{min} : ↑ 70%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C _{max} : ↓ 47% C _{min} : ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C _{max} : ↑ 77% C _{min} : ↑ 121%	Se prevé que la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir y efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con pautas de tratamiento que contengan efavirenz.

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 44% C _{min} : ↑ 84%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg c/24 h)³ + Darunavir (800 mg c/24 h) + Ritonavir (100 mg c/24 h) + Emtricitabine/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales.</p> <p>La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver sección 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	No se requiere ajuste de dosis.

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

² El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.

³ Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por VHC.

Estudios realizados con otros medicamentos

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

En tres ensayos clínicos controlados se administró tenofovir disoproxilo (245 mg) una vez al día a un total de 327 mujeres embarazadas con infección crónica por el VHB, desde la semana 28 a la 32 de

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

Lactancia

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

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

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

VIH-1 y hepatitis B: En pacientes que reciben tenofovir disoproxilato, se han notificado acontecimientos raros de insuficiencia renal, fallo renal y acontecimientos poco frecuentes de tubulopatía proximal renal (incluyendo Síndrome de Fanconi), que a veces llevan a anomalías óseas (que contribuyen rara vez a fracturas). Se recomienda monitorizar la función renal de los pacientes que reciben tenofovir disoproxilato (ver sección 4.4).

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

Ensayos clínicos de VIH-1: La evaluación de las reacciones adversas a partir de los datos de los ensayos clínicos de VIH-1 se basa en la experiencia de dos ensayos en 653 pacientes, que ya habían

recibido tratamiento antirretroviral, tratados con tenofovir disoproxil (n = 443) o placebo (n = 210) durante 24 semanas en combinación con otros medicamentos antirretrovirales y también en un estudio doble ciego comparativo y controlado en el cual 600 pacientes *naïve* recibieron tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxil (n = 299) o estavudina (n = 301) en combinación con lamivudina y efavirenz durante 144 semanas.

Ensayos clínicos de Hepatitis B: La evaluación de las reacciones adversas a partir de los datos de los ensayos clínicos de VHB se basa principalmente en la experiencia obtenida en dos ensayos clínicos doble ciego controlados en los cuales 641 pacientes adultos con hepatitis B crónica y enfermedad hepática compensada fueron tratados con 245 mg de tenofovir disoproxil administrados una vez al día (n = 426), o con 10 mg de adefovir dipivoxil administrados una vez al día (n = 215) durante 48 semanas. Las reacciones adversas observadas con el tratamiento continuado durante 384 semanas fueron coherentes con el perfil de seguridad de tenofovir disoproxil. Tras un descenso inicial de aproximadamente -4,9 ml/min (utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault) o de -3,9 ml/min/1,73 m² (utilizando la ecuación de la modificación de la dieta en la enfermedad renal [MDRD]) después de las primeras 4 semanas de tratamiento, la tasa de descenso anual postbasal de la función renal notificada en los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fue de -1,41 ml/min al año (utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault) y de -0,74 ml/min/1,73 m² al año (utilizando la ecuación MDRD).

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

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

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

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

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

Las reacciones adversas con sospecha (o al menos posibilidad) de estar relacionadas con el tratamiento a partir de la experiencia en ensayos clínicos y post-comercialización, están enumeradas a continuación según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se

definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxilo a partir de la experiencia en ensayos clínicos y post-comercialización

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

¹ Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta, no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxilo.

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

VIH-1 y hepatitis B:

Insuficiencia renal

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

Acidosis láctica

Se han notificado casos de acidosis láctica con tenofovir disoproxilo solo o en combinación con otros antirretrovirales. Los pacientes con factores de predisposición, como pacientes con enfermedad hepática descompensada o pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se conoce que

causan acidosis láctica, tienen un mayor riesgo de presentar acidosis láctica grave durante el tratamiento con tenofovir disoproxil, lo que incluye desenlaces mortales.

VIH-1:

Parámetros metabólicos

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

Síndrome de reactivación inmune

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

Osteonecrosis

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

Hepatitis B:

Exacerbaciones de la hepatitis durante el tratamiento

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

Exacerbaciones de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento

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

Población pediátrica

VIH-1

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

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

En el estudio GS-US-104-0352, 8 de 89 pacientes pediátricos (9,0 %) expuestos a tenofovir disoproxil (mediana de la exposición a tenofovir disoproxil 331 semanas) abandonaron el fármaco del estudio debido a acontecimientos adversos renales. Cinco sujetos (5,6 %) tuvieron datos de laboratorio compatibles clínicamente con tubulopatía renal proximal, de los cuales 4 interrumpieron el tratamiento con tenofovir disoproxil. Siete pacientes tenían unos valores de tasa de filtración glomerular (TFG) estimada entre 70 y 90 ml/min/1,73 m². De ellos, 3 pacientes presentaron un

descenso clínicamente significativo de la TFG estimada que mejoró tras la suspensión de tenofovir disoproxilato.

Hepatitis B crónica

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

Se han observado reducciones de la DMO en adolescentes infectados por el VHB. La puntuación Z de la DMO observada en sujetos que recibieron tenofovir disoproxilato fue más baja que la observada en sujetos que recibieron placebo (ver secciones 4.4 y 5.1).

Otra(s) población(es) especial(es)

Pacientes de edad avanzada

Tenofovir disoproxilato se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad. En los pacientes de edad avanzada es más probable que tengan la función renal disminuida, por tanto debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con tenofovir disoproxilato (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal

Dado que tenofovir disoproxilato puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal en los pacientes adultos con insuficiencia renal tratado con tenofovir disoproxilato Mylan (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2). El uso de tenofovir disoproxilato no está recomendado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (ver secciones 4.2 y 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Tenofovir disoproxilato maleato es la sal maleato del profármaco tenofovir disoproxilato. Tenofovir disoproxilato es absorbido y transformado al principio activo tenofovir, que es un análogo de nucleósido

monofosfato (nucleótido). Posteriormente, tenofovir se transforma en el metabolito activo, tenofovir difosfato, un provocador de la terminación de la cadena, por enzimas celulares expresadas de forma constitutiva. Tenofovir difosfato tiene una semivida intracelular de 10 horas en células mononucleares de sangre periférica (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) activadas, y de 50 horas en dichas células en reposo. Tenofovir difosfato inhibe la transcriptasa inversa del VIH-1 y la polimerasa del VHB, al competir directamente con el sustrato natural desoxirribonucleótido por el sitio de unión, y se incorpora al ADN provocando la terminación de la cadena. Tenofovir difosfato es un inhibidor débil de las polimerasas celulares α , β , y γ . A concentraciones de hasta 300 $\mu\text{mol/l}$, se ha observado también que tenofovir no tiene efecto en la síntesis del ADN mitocondrial o en la producción de ácido láctico en ensayos *in vitro*.

Datos relativos al VIH

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

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

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

En la semana 24, el cambio medio ponderado por tiempo desde el inicio en los niveles del ARN del VIH-1 \log_{10} en plasma (DAVG_{24}) fue de -0,03 \log_{10} copias/ml para el grupo de placebo y -0,61 \log_{10} copias/ml para el de 245 mg de tenofovir disoproxilo ($p < 0,0001$). Se observó una diferencia estadísticamente significativa en favor de 245 mg de tenofovir disoproxilo en el cambio medio ponderado por tiempo desde el punto de partida a la semana 24 (DAVG_{24}) para el recuento de CD4 (+13 células/ mm^3 para 245 mg de tenofovir disoproxilo comparado con -11 células/ mm^3 para placebo, valor- $p = 0,0008$). La respuesta antiviral de tenofovir disoproxilo se mantuvo durante 48 semanas (DAVG_{48} fue de -0,57 \log_{10} copias/ml, la proporción de pacientes con ARN del VIH-1 por

debajo de 400 o 50 copias/ml fue de 41% y 18% respectivamente). Ocho (2%) pacientes tratados con 245 mg de tenofovir disoproxilo desarrollaron la mutación K65R durante las primeras 48 semanas.

El estudio GS-99-903 a 144 semanas, doble ciego con control activo, evaluó la eficacia y seguridad de 245 mg de tenofovir disoproxilo frente a estavudina cuando se utilizan en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes adultos infectados por VIH-1 *naive* al tratamiento antirretroviral. El recuento medio basal de células CD4 fue de 279 células/mm³, el nivel medio basal de ARN del VIH-1 fue de 4,91 log₁₀ copias/ml, el 19% de los pacientes tenían una infección sintomática por el VIH-1 y el 18% padecía SIDA. Los pacientes fueron estratificados según el nivel basal de ARN del VIH-1 y el número de células CD4. El 43% de los pacientes tenía una carga viral basal > 100.000 copias/ml y el 39% tenía un recuento de células CD4 < 200 células/ml.

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

El cambio medio desde el nivel basal de ARN del VIH-1 y el recuento de CD4 a las 48 semanas de tratamiento fue similar para los dos grupos de tratamiento (-3,09 y -3,09 log₁₀ copias/ml; +169 y 167 células/mm³ en el grupo tratado con 245 mg de tenofovir disoproxilo y estavudina respectivamente). A las 144 semanas de tratamiento, el cambio medio desde el nivel basal permanece similar en ambos grupos de tratamiento (-3,07 y -3,03 log₁₀ copias/ml; +263 y +283 células/mm³ en el grupo de 245 mg de tenofovir disoproxilo y en el de estavudina respectivamente). Se ha observado una respuesta constante al tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxilo medida independientemente de los niveles basales de ARN del VIH-1 y el número de células CD4.

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

Datos relativos al VHB

Actividad antiviral in vitro relativa al VHB: Se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de tenofovir frente al VHB, en la línea celular HepG 2.2.15. Los valores de CI₅₀ para tenofovir estuvieron en el rango de 0,14 a 1,5 µmol/l, con valores > 100 µmol/l de CC₅₀ (concentración de citotoxicidad 50%).

Resistencia: No se han identificado mutaciones del VHB asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilo (ver Eficacia clínica y seguridad). En ensayos realizados en células, las cepas del VHB que expresaban las mutaciones rtV173L, rtL180M, y rtM204I/V, asociadas con resistencia a lamivudina y telbivudina, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 0,7- a 3,4- veces que la del virus salvaje. Las cepas del VHB que expresaban las mutaciones rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V y rtM250V, asociadas con resistencia a entecavir, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 0,6- a 6,9- veces que la del virus salvaje. Las cepas del VHB que expresaban las mutaciones de resistencia rtA181V y rtN236T asociadas a adefovir, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 2,9- a 10- veces que la del virus salvaje. Los virus que contenían la mutación rtA181T continuaron siendo sensibles a tenofovir con valores de CI₅₀ 1,5 veces que los del virus salvaje.

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^b Mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en la fibrosis de Knodell.

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

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

n/a= no aplicable.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^g 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxil seguidas de 144 semanas en abierto.

^h 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 144 semanas en abierto con tenofovir disoproxil.

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

^j 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 192 semanas en abierto con tenofovir disoproxil.

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

^l 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxil seguidas de 240 semanas en abierto.

^m 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 240 semanas en abierto con tenofovir disoproxil.

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

^o 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxil seguidas de 336 semanas en abierto.

^p 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 336 semanas en abierto con tenofovir disoproxil.

n/a= no aplicable.

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

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

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

^b 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 48 semanas en abierto.

^c 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 48 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

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

^e 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 96 semanas en abierto.

^f 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 96 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

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

^h 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 144 semanas en abierto.

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

^j 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 192 semanas en abierto.

^k 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 192 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

^l Las cifras que se presentan son porcentajes acumulados basados en un análisis Kaplan Meier excluyendo los datos recogidos después de la adición de emtricitabina a tenofovir disoproxilo en abierto (KM-tenofovir disoproxilo).

^m 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 240 semanas en abierto.

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

^o 48 semanas de doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de 336 semanas en abierto.

^p 48 semanas de doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 336 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

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

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

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

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

^b Mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en el índice de fibrosis de Knodell.

^c 48 semanas doble ciego con tenofovir disoproxilo seguidas de hasta 192 semanas en abierto

^d 48 semanas doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de hasta 192 semanas en abierto con tenofovir disoproxilo.

Experiencia en pacientes coinfectados con VIH y previamente tratados con lamivudina

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, de 48 semanas de duración en el que se administró tenofovir disoproxilo 245 mg a pacientes adultos coinfectados con VIH-1 y hepatitis B crónica que habían sido previamente tratados con lamivudina (ensayo ACTG 5127), el nivel sérico medio de ADN del VHB en el momento basal en pacientes aleatorizados al grupo de tenofovir fue de 9,45 log₁₀ copias/ml (n = 27). El tratamiento con tenofovir disoproxilo 245 mg se asoció con un cambio medio en el nivel sérico de ADN del VHB de -5,74 log₁₀ copias/ml (n = 18) con respecto al nivel basal, en pacientes en los que se disponía de datos en la semana 48. Además, el 61% de los pacientes presentó valores normales de ALT en la semana 48.

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

La eficacia y seguridad de tenofovir disoproxilo 245 mg o tenofovir disoproxilo 245 mg administrado junto con 200 mg de emtricitabina ha sido evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego (ensayo GS-US-174-0106), en pacientes adultos HBeAg positivo y HBeAg negativo que presentaron viremia persistente (ADN del VHB ≥ 1.000 copias/ml) mientras recibieron adefovir dipivoxil 10 mg durante más de 24 semanas. En el momento basal, el 57% de los pacientes aleatorizados a tenofovir disoproxilo frente al 60% de los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento con emtricitabina más tenofovir disoproxilo, habían sido previamente tratados con lamivudina. De forma general en la semana 24, un 66% (35/53) de los pacientes tratados con un régimen que contenía tenofovir disoproxilo presentaron niveles de ADN del VHB < 400 copias/ml (< 69 UI/ml), frente a un 69% (36/52) de pacientes tratados con emtricitabina más tenofovir disoproxilo (p = 0,672). Además, el 55% (29/53) de los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo tuvieron ADN del VHB indetectable (< 169 copias/ml [< 29 UI/ml]; límite de cuantificación del ensayo de VHB Roche Cobas TaqMan) frente al 60% (31/52) de los pacientes tratados con emtricitabina más tenofovir disoproxilo (p=0,504). Las comparaciones entre los tratamientos hasta la semana 24 son difíciles de interpretar dado que los investigadores tenían la opción de intensificar el tratamiento hacia la fase abierta con emtricitabina más tenofovir disoproxilo. Se están realizando ensayos a largo plazo para evaluar el beneficio/riesgo de la biterapia con emtricitabina más tenofovir disoproxilo en pacientes mono infectados con VHB.

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

El ensayo GS-US-174-0108 es un ensayo aleatorizado, doble ciego, con control activo que evalúa la eficacia y la seguridad de tenofovir disoproxilo (n = 45), emtricitabina más tenofovir disoproxilo (n = 45), y entecavir (n = 22), en pacientes con enfermedad hepática descompensada. En el brazo de tratamiento de tenofovir disoproxilo, los pacientes tenían una media del índice de CPT de 7,2, una media de de ADN del VHB de 5,8 log₁₀ copias/ml y una media de ALT sérico de 61 U/l en el nivel basal. El cuarenta y dos por ciento (19/45) de los pacientes tenían al menos 6 meses de experiencia previa con lamivudina, el 20% (9/45) de los pacientes tenían experiencia previa con adefovir dipivoxil, y 9 de 45 pacientes (20%) tenían mutaciones de resistencia a lamivudina y/o a adefovir dipivoxil en el nivel basal. Las variables co-primarias de seguridad fueron el abandono debido a un acontecimiento

adverso y el incremento confirmado de creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dl o fosfato sérico confirmado de < 2 mg/dl.

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

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

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

Parámetro	Ensayo 174-0108		
	Tenofovir disoproxilo 245 mg (n = 45)	Emtricitabina 200 mg/ tenofovir disoproxilo 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg o 1 mg) n = 22
Fallo de tolerabilidad (abandono permanente del fármaco del estudio debido a un acontecimiento adverso surgido durante el tratamiento) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Incremento confirmado de creatinina sérica ≥ 0.5 mg/dl desde el nivel basal, o fosfato sérico confirmado de < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
ADN del VHB n (%) < 400 copias/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) ALT normal	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 puntos de disminución de CPT desde el nivel basal n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Cambio medio desde el nivel basal en el índice CPT	-0,8	-0,9	-1,3
Cambio medio desde el nivel basal en el índice MELD	-1,8	-2,3	-2,6

^a valor-p comparando la combinación de los brazos que tenofovir *versus* el brazo de entecavir = 0,622,

^b valor-p comparando la combinación de los brazos que tenofovir *versus* el brazo de entecavir = 1,000.

Experiencia más allá de 48 semanas en el ensayo GS-US-174-0108

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

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

La eficacia y seguridad de 245 mg de tenofovir disoproxilo se evaluó en un ensayo aleatorizado, doble ciego (GS-US-174-0121) en pacientes HBsAg positivo y HBsAg negativo (n = 280) con enfermedad

hepática compensada, viremia (ADN del VHB ≥ 1.000 UI/ml), y evidencia genotípica de resistencia a lamivudina (rtM204I/V +/- rtL180M). Sólo cinco pacientes presentaban mutaciones de resistencia asociadas a adefovir en el momento basal. Se aleatorizó a 141 y 139 sujetos adultos a sendos brazos de tratamiento con tenofovir disoproxil y con emtricitabina junto con tenofovir disoproxil, respectivamente. Las características demográficas basales eran similares en ambos brazos de tratamiento. En el momento basal, el 52,5% de los sujetos eran HBeAg negativo, el 47,5% eran HBeAg positivo, el nivel medio de ADN del VHB era de 6,5 \log_{10} copias/ml y el ALT medio era de 79 U/l, respectivamente.

Tras 240 semanas de tratamiento, 117 de 141 sujetos (83%) aleatorizados a tenofovir disoproxil presentaban un ADN del VHB < 400 copias/ml y 51 de 79 sujetos (65%) experimentaron una normalización de los niveles de ALT. Tras 240 semanas de tratamiento con emtricitabina más tenofovir disoproxil, 115 de 139 sujetos (83%) presentaban un ADN del VHB < 400 copias/ml y 59 de 83 sujetos (71%) experimentaron una normalización de los niveles de ALT. Entre los sujetos HBeAg positivo aleatorizados a tenofovir disoproxil, 16 de 65 sujetos (25%) presentaron pérdida de HBeAg y 8 de 65 sujetos (12%) experimentaron seroconversión anti-HBe hasta la semana 240. Entre los sujetos HBeAg positivo aleatorizados a emtricitabina junto con tenofovir disoproxil, 13 de 68 sujetos (19%) presentaron pérdida de HBeAg y 7 de 68 sujetos (10%) experimentaron seroconversión anti-HBe hasta la semana 240. Dos sujetos aleatorizados a tenofovir disoproxil presentaron pérdida de HBsAg en la semana 240, pero no seroconversión a anti-HBs. Cinco sujetos aleatorizados a emtricitabina junto con tenofovir disoproxil presentaron pérdida de HBsAg, y 2 de estos 5 sujetos presentaron seroconversión a anti-HBs.

Resistencia clínica

Cuatrocientos veintiséis pacientes HBeAg negativo (GS-US-174-0102, n = 250) y HBeAg positivo (GS-US-174-0103, n = 176) que se aleatorizaron inicialmente a tratamiento doble ciego con tenofovir disoproxil y luego pasaron a tratamiento con tenofovir disoproxil en abierto fueron evaluados para observar si aparecían cambios genotípicos en la polimerasa del VHB desde el momento basal. Las evaluaciones genotípicas realizadas en todos los pacientes con ADN del VHB > 400 copias/ml en la semana 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) y 384 (n = 2) de tratamiento con tenofovir disoproxil en monoterapia mostraron que no se habían desarrollado mutaciones asociadas con resistencia a tenofovir disoproxil.

Doscientos quince pacientes HBeAg negativo (GS-US-174-0102, n = 125) y HBeAg positivo (GS-US-174-0103, n = 90) que se aleatorizaron inicialmente a tratamiento doble ciego con adefovir dipivoxil y luego pasaron a tratamiento con tenofovir disoproxil en abierto fueron evaluados para observar si aparecían cambios genotípicos en la polimerasa del VHB desde el momento basal. Las evaluaciones genotípicas realizadas en todos los pacientes con ADN del VHB > 400 copias/ml en la semana 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) y 384 (n = 2) de tratamiento con tenofovir disoproxil en monoterapia mostraron que no se habían desarrollado mutaciones asociadas con resistencia a tenofovir disoproxil.

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

En el ensayo GS-US-174-0121, 141 pacientes con sustituciones de resistencia a lamivudina en el nivel basal recibieron tenofovir disoproxil durante un máximo de 240 semanas. Acumulativamente, hubo 4 pacientes que presentaron un episodio de viremia (ADN del VHB > 400 copias/ml) en su último punto temporal de tratamiento con tenofovir disoproxil. Entre ellos, los datos de secuencia de la pareja de aislados de VHB a nivel basal y en tratamiento fueron atribuibles a 2 de 4 pacientes. En estos

aislados no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilato.

En un ensayo pediátrico (GS-US-174-0115), 52 pacientes (incluyendo 6 pacientes con mutaciones de resistencia en el nivel basal a lamivudina) recibieron inicialmente tenofovir disoproxilato enmascarado hasta 72 semanas y, a continuación, 51 de 52 pacientes cambiaron a tenofovir disoproxilato en abierto (grupo tenofovir disoproxilato-tenofovir disoproxilato). Se realizaron evaluaciones genotípicas en todos los pacientes dentro de este grupo con ADN del VHB > 400 copias/ml en las semanas 48 (n = 6), 72 (n = 5), 96 (n = 4), 144 (n = 2) y 192 (n = 3). Cincuenta y cuatro pacientes (incluyendo 2 pacientes con mutaciones de resistencia en el nivel basal a lamivudina) recibieron tratamiento con placebo enmascarado inicialmente durante 72 semanas, y 52 de 54 pacientes siguieron con tenofovir disoproxilato (grupo PLB-tenofovir disoproxilato). Se realizaron evaluaciones genotípicas en todos los pacientes dentro de este grupo con ADN del VHB > 400 copias/ml en las semanas 96 (n = 17), 144 (n = 17) y 192 (n = 8). En estos aislados no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas con resistencia a tenofovir disoproxilato.

Población pediátrica

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

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

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

Se han notificado reducciones de la DMO en pacientes pediátricos. En los pacientes que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilato, o estavudina o zidovudina, los valores basales de la puntuación Z media de la DMO de la columna lumbar fueron de -1,034 y -0,498 respectivamente, y los valores basales de la puntuación Z media de la DMO corporal total de -0,471 y -0,386. Los cambios medios en la semana 48 (fin de la fase aleatorizada) fueron de 0,032 y 0,087 en la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar, y de -0,184 y -0,027 en la puntuación Z de la DMO corporal total en los grupos con tenofovir disoproxilato y con estavudina o zidovudina, respectivamente.

La tasa media de aumento del hueso de la columna lumbar en la semana 48 fue similar entre el grupo tratado con tenofovir disoproxilato y el tratado con estavudina o zidovudina. El aumento del hueso corporal total fue menor en el grupo tratado con tenofovir disoproxilato en comparación con el tratado con estavudina o zidovudina. Un sujeto tratado con tenofovir disoproxilato y ninguno de los sujetos tratados con estavudina o zidovudina experimentaron una pérdida significativa (> 4%) en la semana 48. Las puntuaciones Z de la DMO disminuyeron en -0,012 para la columna lumbar y en -0,338 para todo el cuerpo en los 64 sujetos que fueron tratados con tenofovir disoproxilato durante 96 semanas. Las puntuaciones Z de la DMO no se ajustaron por peso y estatura.

En el estudio GS-US-104-0352, 8 de 89 pacientes pediátricos (9,0 %) expuestos a tenofovir disoproxilato abandonaron el fármaco del estudio debido a acontecimientos adversos renales. Cinco sujetos (5,6 %) tuvieron datos de laboratorio compatibles clínicamente con tubulopatía renal proximal, de los cuales 4 interrumpieron el tratamiento con tenofovir disoproxilato (mediana de la exposición a tenofovir disoproxilato, 331 semanas).

Hepatitis B crónica: En el ensayo GS-US-174-0115, 106 pacientes HBeAg negativo y HBeAg positivo de 12 a < 18 años de edad con infección crónica por VHB [ADN del VHB $\geq 10^5$ copias/ml, ALT plasmática elevada (≥ 2 veces el LSN) o un historial de niveles plasmáticos de ALT elevados en los 24 meses anteriores] recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilato 245 mg (n = 52) o placebo (n = 54) durante 72 semanas. Era necesario que los pacientes no hubieran recibido nunca tenofovir disoproxilato, pero podían haber recibido pautas de interferón (> 6 meses antes de la fase de selección) o cualquier otro tratamiento oral con nucleósidos/nucleótidos contra el VHB que no contuviese tenofovir disoproxilato (> 16 semanas antes de la fase de selección). En conjunto, en la semana 72, el 88% (46/52) de los pacientes del grupo de tratamiento con tenofovir disoproxilato y el 0% (0/54) de los pacientes del grupo con placebo presentaban un ADN del VHB < 400 copias/ml. El setenta y cuatro por ciento (26/35) de los pacientes del grupo con tenofovir disoproxilato presentaban una ALT normalizada en la semana 72, frente al 31% (13/42) de los del grupo con placebo. La respuesta al tratamiento con tenofovir disoproxilato fue comparable en los pacientes que no habían sido tratados antes con nucleós(t)idos (n = 20) y en los pacientes anteriormente tratados con nucleós(t)idos (n = 32), incluyendo los pacientes con resistencia a la lamivudina (n = 6). El noventa y cinco por ciento de los pacientes que no habían sido tratados antes con nucleós(t)idos, el 84% de los pacientes anteriormente tratados con nucleós(t)idos y el 83% de los pacientes con resistencia a la lamivudina lograron un ADN del VHB < 400 copias/ml en la semana 72. Treinta y uno de los 32 pacientes anteriormente tratados con nucleós(t)idos habían recibido tratamiento previo con lamivudina. En la semana 72, el 96% (27/28) de los pacientes con actividad inmune (ADN del VHB $\geq 10^5$ copias/ml, ALT plasmática > 1,5 veces el LSN) del grupo de tratamiento con tenofovir disoproxilato y el 0% (0/32) de los pacientes del grupo con placebo tenían un ADN del VHB < 400 copias/ml. El setenta y cinco por ciento (21/28) de los pacientes con actividad inmune del grupo con tenofovir disoproxilato presentaban una ALT normal en la semana 72, frente al 34% (11/32) de los del grupo con placebo.

Tras 72 semanas de tratamiento aleatorizado enmascarado, todos los pacientes podían cambiar al tratamiento de tenofovir disoproxilato en abierto hasta la semana 192. Después de la semana 72, se mantuvo la supresión vírica para los que recibían tenofovir disoproxilato con doble enmascaramiento seguido de tenofovir disoproxilato en abierto (grupo tenofovir disoproxilato-tenofovir disoproxilato): 86,5% (45/52) de pacientes del grupo tenofovir disoproxilato-tenofovir disoproxilato tenían ADN del HBV < 400 copias/ml en la semana 192. Entre los pacientes que recibieron placebo durante el período de doble enmascaramiento, la proporción de pacientes con ADN del HBV < 400 copias/ml aumentó súbitamente después de que comenzasen el tratamiento con tenofovir disoproxilato en abierto (grupo PLB- tenofovir disoproxilato): 74,1% (40/54) de pacientes del grupo PLB- tenofovir disoproxilato tenían ADN del HBV < 400 copias/ml en la semana 192. La proporción de pacientes con normalización de ALT en la semana 192 del grupo tenofovir disoproxilato-tenofovir disoproxilato fue de 75,8% (25/33) entre los que presentaban HBeAg positivo al inicio y de 100,0% (2 de 2 pacientes) entre los que presentaban HBeAg negativo al inicio. Porcentajes similares de pacientes de los grupos tenofovir disoproxilato-tenofovir disoproxilato y PLB- tenofovir disoproxilato (37,5% y 41,7%, respectivamente) experimentaron seroconversión a anti-HBe a lo largo de la semana 192.

En la Tabla 8 se presenta un esquema de los datos de densidad mineral ósea (DMO) del estudio GS-US-174-0115:

Tabla 8: Evaluación de la densidad mineral ósea durante la valoración inicial y las semanas 72 y 192

	Valoración inicial		Semana 72		Semana 192	
	Tenofovir disoproxilo-tenofovir disoproxilo	PLB-tenofovir disoproxilo	Tenofovir disoproxilo-tenofovir disoproxilo	PLB-tenofovir disoproxilo	Tenofovir disoproxilo-tenofovir disoproxilo	PLB-tenofovir disoproxilo
Puntuación Z media (d.t.) de la DMO de la columna lumbar ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Puntuación Z media (d.t.) de la DMO del cambio de la valoración inicial de la columna lumbar ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Puntuación Z media (d.t.) de la DMO corporal total ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Puntuación Z media (d.t.) de la DMO del cambio de la valoración inicial corporal total ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Disminución de al menos el 6% de la DMO de la columna lumbar ^b	NA	NA	1,9% (1 paciente)	0%	3,8% (2 pacientes)	3,7% (2 pacientes)
Disminución de al menos el 6% de la DMO corporal total ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 paciente)
Aumento del % de la media de la DMO de la columna lumbar	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Aumento del % de la media de la DMO corporal total	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = No procede

^aNo se han ajustado las puntuaciones Z de la DMO al peso y la altura

^bCriterio principal de valoración de seguridad a lo largo de la semana 72

En el estudio GS-US-174-0144, 89 pacientes HBeAg negativo y HBeAg positivo de 2 a < 12 años de edad con hepatitis B crónica recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo a una dosis de 6,5 mg/kg hasta una dosis máxima de 245 mg (n = 60) o placebo (n = 29) administrado una vez al día durante 48 semanas. Los sujetos no debían haber recibido nunca tenofovir disoproxilo, con ADN del VHB > 10⁵ copias/ml (~ 4,2 log₁₀ UI/ml) y ALT > 1,5 veces el LSN (límite superior de la normalidad) en la fase de selección. En la semana 48, el 77 % (46 de 60) de los pacientes del grupo de tratamiento con tenofovir disoproxilo y el 7 % (2 de 29) de los pacientes del grupo con placebo presentaban un ADN

del VHB < 400 copias/ml (69 UI/ml). El 66% (38 de 58) de los pacientes del grupo con tenofovir disoproxilo presentaban una ALT normalizada en la semana 48, frente al 15 % (4 de 27) de los del grupo con placebo. El 25 % (14 de 56) de los pacientes del grupo con tenofovir disoproxilo y el 24 % (7 de 29) de los pacientes del grupo con placebo lograron la seroconversión de HBeAg en la semana 48.

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

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

Tabla 9: Evaluación de la densidad mineral ósea en el inicio y la semana 48

	Inicio		Semana 48	
	TDF	PLB	TDF	PLB
Puntuación Z media (DE) de la DMO en la zona lumbar de la columna ^a	0,02 (0,977)	-0,29 (1,229)	-0,11 (0,983)	-0,11 (1,234)
Media del cambio (DE) de la puntuación Z de la DMO en la zona lumbar de la columna desde el inicio ^a	NA	NA	-0,12 (0,411)	0,14 (0,330)
Puntuación Z media (DE) de la DMO en todo el cuerpo ^a	0,11 (0,743)	-0,05 (1,497)	-0,34 (0,939)	0,20 (1,299)
Media del cambio (DE) de la puntuación Z de la DMO en todo el cuerpo desde el inicio ^a	NA	NA	-0,18 (0,334)	0,22 (0,446)
Al menos 4 % de reducción de la DMO de la zona lumbar de la columna ^b	NA	NA	18,3 % (11 sujetos)	6,9 % (2 sujetos)
Al menos 4 % de reducción de la DMO en todo el cuerpo	NA	NA	6,7 % (4 sujetos)	0 %
Media del % de aumento de la DMO en la zona lumbar de la columna ^b	NA	NA	3,8 %	7,6 %
Media del % de aumento de la DMO en todo el cuerpo	NA	NA	4,5 %	8,9 %

NA = No aplicable

^a Las puntuaciones Z de la DMO sólo están disponibles para un conjunto limitado de sujetos con datos de referencia emparejados

^b Criterio de valoración secundario durante la semana 48

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con tenofovir disoproxilo en uno o más grupos de la población

pediátrica en la infección por el VIH y en la hepatitis B crónica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

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

Linealidad/No linealidad

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

Edad

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

Sexo

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

Etnia

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

Población pediátrica

VIH-1: Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas en estado estacionario del tenofovir en ocho pacientes adolescentes (de 12 a < 18 años), infectados por el VIH-1, con un peso corporal ≥ 35 kg. Las C_{max} y AUC_{tau} medias (\pm d.t.) son $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ y $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente. La exposición al tenofovir lograda en los pacientes adolescentes que recibieron dosis diarias por vía oral de tenofovir disoproxilo de 245 mg fue similar a las exposiciones conseguidas en los adultos que recibieron dosis una vez al día de 245 mg de tenofovir disoproxilo.

Hepatitis B crónica: La exposición a tenofovir en el estado estacionario en pacientes adolescentes infectados por el VHB (de 12 a < 18 años) que recibieron una dosis diaria por vía oral de tenofovir disoproxilo de 245 mg fue similar a las exposiciones conseguidas en los adultos que recibieron dosis una vez al día de 245 mg de tenofovir disoproxilo.

No se han realizado estudios farmacocinéticos con tenofovir disoproxilo 245 mg comprimidos en niños menores de 12 años o con insuficiencia renal.

Insuficiencia renal

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

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

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

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

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

Insuficiencia hepática

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

Farmacocinética intracelular

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Hidroxipropilcelulosa, baja sustitución
Sílice, coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Lactosa monohidrato
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina
Laca de aluminio de índigo carmín (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años.

Solo para frascos:

Tras abrir el envase por primera vez: utilizar el producto en un plazo de 90 días

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), con un cierre de seguridad de polipropileno (PP), a prueba de niños, con sello por inducción de aluminio y secante (gel de sílice), disponible en los tamaños de envase siguientes: 30 comprimidos recubiertos con película y multienvasos de 90 (3 envases de 30) comprimidos recubiertos con película.

Blísteres de OPA/aluminio/PE/desecante/PE-aluminio que contienen 10 o 30 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres de OPA/aluminio/PE/desecante/PE-aluminio de dosis unitarias perforadas que contienen 30 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MYLAN S.A.S
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1129/001
EU/1/16/1129/002
EU/1/16/1129/003
EU/1/16/1129/004
EU/1/16/1129/005

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

Fecha de la primera autorización: 08 diciembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublín 13,
Irlanda

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komárom, 2900,
Hungria

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) se asegurará de que todos los médicos que puedan prescribir/utilizar tenofovir disoproxilo Mylan en pacientes de 12 a 18 años reciban un paquete educacional que contenga la Ficha Técnica o resumen de las características del producto y un folleto educativo adecuado, como se indica a continuación:

- Un folleto educativo pacientes de 12 a 18 años sobre el VIH.
- Un folleto educativo pacientes de 12 a 18 años sobre el VHB.

Los folletos educativos para pacientes de 12 a 18 años sobre el VIH y el VHB deben contener los siguientes mensajes importantes:

- Se recomienda un enfoque multidisciplinar para el tratamiento de pacientes de 12 a 18 años.
- Existe mayor riesgo de enfermedad renal en los pacientes infectados por el VIH y el VHB asociado a productos que contienen tenofovir disoproxilo como tenofovir disoproxilo Mylan.
- No se recomienda el uso de tenofovir disoproxilo Mylan en pacientes de 12 a 18 años con insuficiencia renal.
- Se debe evitar el uso de tenofovir disoproxilo Mylan con el uso concomitante o reciente de medicamentos nefrotóxicos. Si se utiliza tenofovir disoproxilo Mylan con medicamentos nefrotóxicos, se debe monitorizar estrechamente la función renal de conformidad con el programa recomendado.
- Se debe evaluar la función renal basal de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con tenofovir disoproxilo Mylan.
- La importancia de una monitorización sistemática de la función renal durante el tratamiento con tenofovir disoproxilo Mylan.
- El programa recomendado de monitorización de la función renal considerando la presencia o ausencia de factores de riesgo adicionales para la insuficiencia renal.
- Si se confirma que el valor del fosfato sérico es $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l) en cualquier paciente de 12 a 18 años que esté recibiendo tenofovir disoproxilo, se debe repetir en una semana la evaluación de la función renal. Si se detectan o sospechan anomalías renales, se debe realizar una consulta con un nefrólogo para considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxilo Mylan. También se debe considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxilo Mylan en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.
- Tenofovir disoproxilo Mylan puede causar una disminución de la DMO y los efectos de los cambios asociados con tenofovir disoproxilo Mylan en la DMO sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas son imprecisos en pacientes de 12 a 18 años.
- Si se detectan o sospechan anomalías óseas, se debe realizar una consulta con un endocrinólogo y/o nefrólogo.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CAJA DE DE FRASCOS Y ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tenofovir disoproxilo Mylan 245 mg comprimidos recubiertos con película EFG
tenofovir disoproxilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

<solo para caja de cartón>

Fecha de apertura:

<para caja y etiqueta del frasco>

Tras la primera apertura del envase utilizar el producto en un plazo de 90 días

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MYLAN S.A.S
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1129/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[solo para la caja de cartón]
tenofovir disoproxilo Mylan 245 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DEL MULTIENVASE (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tenofovir disoproxilo Mylan 245 mg comprimidos recubiertos con película
tenofovir disoproxilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

Multienvase: 90 (3 envases de 30) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Tras abrir el envase por primera vez, el producto se debe utilizar en un plazo de 90 días.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MYLAN S.A.S
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1129/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tenofovir disoproxilo Mylan 245 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL EMBALAJE PRIMARIO

EMBALAJE INTERIOR DEL MULTIENVASE Y ETIQUETA DEL FRASCO (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tenofovir disoproxilo Mylan 245 mg comprimidos recubiertos con película tenofovir disoproxilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película

<Para embalaje interior del multienvase:>

Forma parte de un multienvase, no se vende por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

<solo para caja de cartón>

Fecha de apertura:

<para caja y etiqueta del frasco>

Tras abrir el envase por primera vez, el producto se debe utilizar en un plazo de 90 días.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MYLAN S.A.S
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1129/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tenofovir disoproxilo Mylan 245 mg comprimidos recubiertos con película
tenofovir disoproxilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

10 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
30 × 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a una temperatura superior a 25 °C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1129/003
EU/1/16/1129/004
EU/1/16/1129/005

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tenofovir disoproxilo Mylan 245 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN

NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tenofovir disoproxilo Mylan 245 mg comprimidos recubiertos con película
tenofovir disoproxilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Tenofovir disoproxilo Mylan 245 mg comprimidos recubiertos con película EFG tenofovir disoproxilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tenofovir disoproxilo Mylan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tenofovir disoproxilo Mylan
3. Cómo tomar Tenofovir disoproxilo Mylan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tenofovir disoproxilo Mylan
6. Contenido del envase e información adicional

Si este medicamento le ha sido prescrito a su niño, tenga en cuenta que toda la información de este prospecto está dirigida a su niño (en este caso lea “su niño” en lugar de “usted”).

1. Qué es Tenofovir disoproxilo Mylan y para qué se utiliza

Tenofovir disoproxilo Mylan contiene el principio activo *tenofovir disoproxilo*. Este principio activo es un medicamento *antirretroviral* o antiviral que se utiliza para tratar la infección por VIH, o VHB, o ambas. Tenofovir es un *inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido*, que se conoce generalmente como ITIAN y actúa interfiriendo en la función normal de unas enzimas (en el caso de VIH la *transcriptasa inversa* y en hepatitis B la *ADN polimerasa*) que son esenciales para que los virus se reproduzcan. Para el tratamiento de la infección por VIH, Tenofovir disoproxilo Mylan se debe usar siempre en combinación con otros medicamentos.

Tenofovir disoproxilo Mylan es un medicamento que se utiliza para tratar la infección por el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana). Los comprimidos son adecuados para:

- **Adultos.**
- **Adolescentes entre 12 y menos de 18 años que ya hayan sido tratados** con otros medicamentos contra el VIH los cuales ya no sean plenamente efectivos debido al desarrollo de resistencias, o que hayan causado efectos adversos.

Tenofovir disoproxilo Mylan también se utiliza para tratar la hepatitis B crónica, una infección por el VHB (virus de la hepatitis B). Los comprimidos son adecuados para:

- **Adultos.**
- **Adolescentes entre 12 y menos de 18 años.**

No hace falta que tenga VIH para ser tratado con Tenofovir disoproxilo Mylan para el VHB.

Este medicamento no es una cura para la infección por VIH. Mientras esté tomando Tenofovir disoproxilo Mylan podrá seguir teniendo infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por VIH. También puede continuar transmitiendo el VIH o VHB a otros. Por tanto es importante que tome precauciones para evitar infectar a otras personas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tenofovir disoproxilo Mylan

No tome tenofovir disoproxilo Mylan

- **Si es alérgico** al tenofovir, tenofovir disoproxilo, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento incluidos en la sección 6.

Si este es su caso, **informe a su médico inmediatamente y no tome Tenofovir disoproxilo Mylan.**

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Tenofovir disoproxilo Mylan.

- **Tenga cuidado para no transmitir su infección a otras personas.** Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Tenofovir disoproxilo Mylan no reduce el riesgo de transmisión del VHB por contacto sexual o contaminación por sangre. Debe continuar tomando precauciones para evitarlo.
- **Si ha tenido enfermedad renal o si sus análisis han mostrado problemas renales, consulte a su médico o farmacéutico.** No se debe administrar Tenofovir disoproxilo Mylan a adolescentes con problemas renales existentes. Antes de comenzar el tratamiento, su médico puede solicitar que se haga unos análisis de sangre para evaluar el funcionamiento de sus riñones. Tenofovir disoproxilo Mylan puede afectar a sus riñones durante el tratamiento. Su médico puede solicitar que se haga unos análisis de sangre durante el tratamiento para controlar el funcionamiento de sus riñones. Si es usted un adulto, su médico puede aconsejarle que tome los comprimidos con menos frecuencia. No reduzca la dosis prescrita, a menos que su médico se lo haya indicado.

Tenofovir disoproxilo Mylan normalmente no se toma junto con otros medicamentos que puedan dañar sus riñones (ver *Otros medicamentos y Tenofovir disoproxilo Mylan*). Si esto es inevitable, su médico controlará el funcionamiento de sus riñones una vez a la semana.

- **Problemas óseos.** Algunos pacientes adultos con VIH que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la falta de riego sanguíneo en el hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro), y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

Pueden también ocurrir problemas en los huesos (que se manifiestan como dolor de huesos persistente o que empeora y a veces terminan en fracturas) debido al daño en las células del túbulo renal (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*). Informe al médico del niño si este tiene dolor de huesos o fracturas.

Tenofovir disoproxilo también puede causar pérdida de masa ósea. La pérdida ósea más pronunciada se observó en estudios clínicos cuando los pacientes se trataron con tenofovir disoproxilo en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado.

En general, los efectos de tenofovir disoproxilo sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas en pacientes adultos y pediátricos son imprecisos.

Informe al médico del niño si este tiene osteoporosis. Los pacientes con osteoporosis tienen un mayor riesgo de sufrir fracturas.

- **Hable con su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática, incluyendo hepatitis.** Los pacientes con enfermedad hepática incluyendo hepatitis crónica B ó C, tratados con antirretrovirales, tienen un mayor riesgo de complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Si tiene infección por hepatitis B, su médico considerará cuidadosamente el mejor tratamiento para usted. Si tiene antecedentes de enfermedad hepática o infección crónica por hepatitis B, su médico puede realizarle análisis de sangre para controlar su función hepática.
- **Infecciones.** Si presenta infección avanzada por VIH (SIDA) y presenta otro tipo de infección, puede desarrollar síntomas de infección e inflamación o empeoramiento de los síntomas de una infección existente, cuando comience el tratamiento con Tenofovir disoproxilo Mylan. Estos síntomas pueden indicar que su sistema inmune mejorado está luchando frente a la infección. Esté al tanto por si aparecen signos de inflamación o de infección tras comenzar a tomar Tenofovir disoproxilo Mylan. Si nota signos de inflamación o infección, informe a **su médico inmediatamente.** Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.
- **Si tiene más de 65 años, informe a su médico o farmacéutico.** Tenofovir disoproxilo Mylan no ha sido estudiado en pacientes mayores de 65 años. Si es mayor de esta edad y le han recetado Tenofovir disoproxilo Mylan, su médico le controlará cuidadosamente.

Niños y adolescentes

Tenofovir disoproxilo Mylan es **adecuado** para:

- **Adolescentes infectados por el VIH-1 entre 12 y menos de 18 años que pesen al menos 35 kg y que ya hayan sido tratados** con otros medicamentos contra el VIH los cuales ya no sean plenamente efectivos debido al desarrollo de resistencias, o que hayan causado efectos adversos.
- **Adolescentes infectados por el VHB entre 12 y menos de 18 años que pesen al menos 35 kg.**

Tenofovir disoproxilo Mylan **no** es adecuado para los siguientes grupos:

- **No para niños infectados por el VIH-1** menores de 12 años.
- **No para niños infectados por el VHB** menores de 12 años.

Para conocer la dosis, ver sección 3, *Cómo tomar Tenofovir disoproxilo Mylan.*

Otros medicamentos y Tenofovir disoproxilo Mylan

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

No deje de tomar ningún medicamento anti-VIH recetado por su médico cuando inicie su tratamiento con Tenofovir disoproxilo Mylan si tiene VHB y VIH.

- **No tome Tenofovir disoproxilo Mylan** si está usando medicamentos que ya contengan tenofovir disoproxilo o tenofovir alafenamida. No tome Tenofovir disoproxilo Mylan junto con medicamentos que contengan adefovir dipivoxil (un medicamento que se utiliza para tratar la hepatitis B crónica).
- **Es muy importante que le diga a su médico si está tomando otros medicamentos que puedan dañar sus riñones.**

Entre estos medicamentos se incluyen:

- aminoglucósidos, pentamidina, o vancomicina (utilizados para tratar infecciones bacterianas),
- amfotericina B (utilizado para tratar infecciones por hongos),
- foscarnet, ganciclovir, o cidofovir (utilizados para tratar infecciones virales),
- interleucina-2 (utilizados para tratar el cáncer),
- adefovir dipivoxil (utilizado para tratar la infección por VHB),
- tacrolimus (utilizado para producir supresión del sistema inmune),
- antiinflamatorios no esteroideos (AINE, para aliviar dolores óseos o musculares).

- **Otros medicamentos que contienen didanosina (para la infección por VIH):** Tomar Tenofovir disoproxilo Mylan con otros medicamentos antivirales que contienen didanosina puede aumentar los niveles de didanosina en su sangre y puede reducir el recuento de células CD4. Cuando se toman juntos medicamentos que contienen tenofovir disoproxilo y didanosina, se han comunicado en raras ocasiones inflamación del páncreas y acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre), en algunos casos mortales. Su médico considerará cuidadosamente si tratarle con combinaciones de tenofovir y didanosina.

- **También es importante que informe a su médico** si está tomando ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para tratar la infección por el virus de la hepatitis C.

Toma de Tenofovir disoproxilo Mylan con alimentos y bebidas

Tome Tenofovir disoproxilo Mylan con alimentos (por ejemplo, una comida o un aperitivo).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- **Evite quedarse embarazada** durante el tratamiento con Tenofovir disoproxilo Mylan. Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz para evitar quedarse embarazada.

- **Si ha tomado Tenofovir disoproxilo Mylan** durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron NRTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

- Si es madre y tiene infección por VHB, y su bebé se ha tratado para prevenir la transmisión de la hepatitis B al nacer, es posible que pueda dar el pecho a su lactante, pero primero hable con su médico para obtener más información.

- Si es madre y tiene infección por VIH, no dé el pecho a su niño para evitar que el virus pase al niño a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Tenofovir disoproxilo puede producir mareo. Si nota mareo durante el tratamiento con Tenofovir disoproxilo Mylan, **no conduzca ni monte en bicicleta** ni maneje herramientas o máquinas.

Tenofovir disoproxilo Mylan contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, **consulte con él antes de tomar este medicamento.**

3. Cómo tomar Tenofovir disoproxilo Mylan

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es:

- **Adultos:** 1 comprimido al día con alimentos (por ejemplo, una comida o un aperitivo).
- **Adolescentes entre 12 y menos de 18 años que pesen al menos 35 kg:** 1 comprimido al día con alimentos (por ejemplo, una comida o un aperitivo).

Si tiene especial dificultad para tragar, puede usar la punta de una cuchara para machacar el comprimido. Entonces, mezcle el polvo con aproximadamente 100 ml de agua (medio vaso), zumo de naranja o de uva y bébalo inmediatamente.

- **Tome siempre la dosis recomendada por su médico.** Esto es para asegurar que su medicamento sea completamente efectivo, y para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia al tratamiento. No cambie la dosis salvo que su médico le diga que lo haga.
- **Si usted es un adulto y tiene problemas de riñón,** su médico puede aconsejarle que tome Tenofovir disoproxilo Mylan con menos frecuencia.
- Si tiene VHB, su médico puede ofrecerle que se realice un test de VIH para ver si tiene VHB y VIH. Consulte los prospectos de los otros antirretrovirales para saber como tomar dichos medicamentos.
- Es posible que otras formas de este medicamento sean más adecuadas para pacientes que tienen dificultades para tragar; pregunte a su médico o farmacéutico.

Si toma más Tenofovir disoproxilo Mylan del que debe

Si tomó accidentalmente demasiados comprimidos de Tenofovir disoproxilo Mylan, puede correr mayor riesgo de experimentar posibles efectos adversos con este medicamento (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*). Consulte a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano. Lleve consigo el frasco de comprimidos para que pueda describir fácilmente qué ha tomado.

Si olvidó tomar Tenofovir disoproxilo Mylan

Es importante que no olvide una dosis de Tenofovir disoproxilo Mylan. Si olvida una dosis, determine cuánto tiempo hace que debió tomarla.

- **Si es menos de 12 horas** después de cuando la toma normalmente, tómela tan pronto como pueda, y luego tome su dosis siguiente a su hora habitual.
- **Si es más de 12 horas** desde que debió tomarla, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si vomita antes de que haya pasado 1 hora tras haber tomado Tenofovir disoproxilo Mylan, tome otro comprimido. No necesita tomar otro comprimido si vomitó más de una hora después de la toma de Tenofovir disoproxilo Mylan.

Si interrumpe el tratamiento con Tenofovir disoproxilo Mylan

No deje de tomar Tenofovir disoproxilo Mylan sin que su médico se lo diga. Suspender el tratamiento con Tenofovir disoproxilo Mylan puede reducir la eficacia del tratamiento recomendado por su médico.

Si tiene hepatitis B, o VIH y hepatitis B (coinfección), es muy importante que no interrumpa su tratamiento con Tenofovir disoproxilo Mylan sin antes hablar con su médico. Tras interrumpir el tratamiento con tenofovir disoproxilo, algunos pacientes han presentado análisis de sangre o síntomas indicativos de que su hepatitis había empeorado. Puede ser necesario que le hagan análisis de sangre durante varios meses después de interrumpir el tratamiento. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que esto puede conducir a un empeoramiento de su hepatitis.

- Hable con su médico antes de dejar de tomar Tenofovir disoproxilo Mylan por cualquier motivo, particularmente si sufre algún efecto adverso o si tiene otra enfermedad.
- Hable con su médico inmediatamente si experimenta cualquier síntoma nuevo o inusual tras interrumpir su tratamiento, particularmente aquellos síntomas que relacione con la infección por virus de la hepatitis B.
- Contacte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de Tenofovir disoproxilo Mylan.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Posibles efectos adversos graves: informe a su médico inmediatamente

- **La acidosis láctica** (exceso de ácido láctico en la sangre) es un efecto adverso **raro** (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes) pero grave que puede llegar a ser mortal. Los siguientes efectos adversos pueden ser signos de acidosis láctica:
- respiración profunda y rápida
- somnolencia
- náuseas, vómitos y dolor de estómago

Si piensa que puede tener **acidosis láctica**, **contacte con su médico inmediatamente**.

Otros posibles efectos adversos graves

Los siguientes efectos adversos son **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- **dolor abdominal** (de tripa) causado por inflamación del páncreas
- daño en las células del túbulo renal

Los siguientes efectos adversos son **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- inflamación del riñón, **aumento del volumen de orina y sensación de sed**
- **cambios en su orina y dolor de espalda** por problemas en el riñón, incluyendo fallo renal
- debilitamiento de los huesos (con **dolor de huesos** y que a veces termina en fracturas), que puede ocurrir debido al daño en las células del túbulo renal.
- **hígado graso**

Si piensa que puede tener alguno de estos efectos adversos graves, consulte a su médico.

Efectos adversos más frecuentes

Los siguientes efectos adversos son **muy frecuentes** (pueden afectar al menos a 10 de cada 100 pacientes):

- diarrea, vómitos, náuseas, mareos, erupción, sentirse débil

Los análisis también pueden mostrar:

- disminución del nivel de fosfatos en sangre

Otros posibles efectos adversos

Los siguientes efectos adversos son **frecuentes** (pueden afectar hasta 10 de cada 100 pacientes):

- dolor de cabeza, dolor de estómago, sentirse cansado, sentirse hinchado, flatulencia

Los análisis también pueden mostrar:

- problemas en el hígado

Los siguientes efectos adversos son **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- rotura muscular, dolor o debilidad muscular

Los análisis también pueden mostrar:

- disminución de los niveles de potasio en sangre
- aumento de creatinina en sangre
- problemas en el páncreas

La rotura muscular, debilitamiento de los huesos (con dolor de huesos y que a veces termina en fracturas), dolor muscular, debilidad muscular y disminución de los niveles de potasio o de fosfato en sangre, pueden ocurrir debido al daño en las células del túbulo renal.

Los siguientes efectos adversos son **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- dolor abdominal (de tripa) causado por inflamación del hígado
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tenofovir disoproxilo Mylan

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en el cartón después de {CAD}. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

En el caso de los frascos, tras abrir el frasco por primera vez, utilizar el producto en un plazo de 90 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tenofovir disoproxilo Mylan

- El principio activo es tenofovir disoproxilo. Cada comprimido de Tenofovir disoproxilo Mylan contiene 245 mg de tenofovir disoproxilo.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, lactosa monohidrato (ver sección 2, *Tenofovir disoproxilo Mylan contiene lactosa*), hidroxipropilcelulosa, sílice coloidal anhidra, estereato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), triacetina, laca de aluminio de índigo carmín (E132).

Aspecto del producto y contenido del envase

Tenofovir disoproxilo Mylan 245 mg comprimidos recubiertos con película son de color azul claro, redondos, biconvexos, marcados con 'TN245' en una cara y una 'M' en la otra. Este medicamento está disponible en frascos de plástico que cuentan con un tapón de seguridad para niños de 30 comprimidos recubiertos con película y en envases múltiples de 90 comprimidos recubiertos con película, que contienen 3 frascos de 30 comprimidos. Los frascos también incluyen desecante. No debe ingerir el desecante.

Los comprimidos también están disponibles en blísteres de 10, 30 o 30 × 1 (dosis unitaria) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Mylan S.A.S
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

Responsable de la fabricación:

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublín 13,
Irlanda

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komárom, H-2900,
Hungria

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: + 359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH
Eesti filiaal
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: + 353 (0) 87 168498244

Ísland

Icepharma hf
Tel: + 354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Κύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: + 357 2220 7700

Sverige
Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom
Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.