

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém tenofovir disoproxil fosfato (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil).

Excipiente com efeito conhecido: lactose monoidratada. Cada comprimido contém 214,5 mg de lactose monoidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, oblongos, de cor azul clara com dimensões aproximadas de 17,2 x 8,2 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Infeção pelo VIH-1

Tenofovir disoproxil Zentiva é indicado em associação com outros medicamentos antirretrovirais para o tratamento de adultos infetados pelo VIH-1.

Em adultos, a demonstração do benefício de tenofovir disoproxil na infeção pelo VIH-1 baseia-se nos resultados obtidos num estudo envolvendo doentes não submetidos previamente a terapêutica antirretroviral, incluindo doentes com carga viral elevada (> 100.000 cópias/ml) e em estudos nos quais o Tenofovir disoproxil Zentiva foi adicionado à terapêutica base (na maioria terapêutica tripla) de doentes previamente tratados com antirretrovirais e que apresentavam falência virológica numa fase inicial (com < 10.000 cópias/ml, com a maioria dos doentes tendo < 5.000 cópias/ml).

Tenofovir disoproxil Zentiva está também indicado para o tratamento de adolescentes infetados pelo VIH-1 com resistência aos NRTIs ou com toxicidades que excluem a utilização de medicamentos de primeira linha, com 12 a < 18 anos de idade.

A decisão de tratar com Tenofovir disoproxil Zentiva doentes com infeção pelo VIH-1 previamente submetidos a terapêutica antirretroviral deve ser baseada num teste individual de resistência viral e/ou na história de tratamento do doente.

Infeção pelo vírus da hepatite B

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg comprimidos revestidos por película está indicado para o tratamento de hepatite B crónica, em adultos com:

- doença hepática compensada com evidência de replicação viral ativa, elevação persistente dos níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e evidência histológica de inflamação ativa e/ou fibrose (ver secção 5.1)
- evidência de vírus da hepatite B resistente à lamivudina (ver secções 4.8 e 5.1).

- doença hepática descompensada (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

Tenofovir disoproxil Zentiva está indicado para o tratamento de hepatite B crónica em adolescentes com 12 a < 18 anos de idade com:

doença hepática compensada e evidência de doença imunológica ativa, ou seja, replicação viral ativa e níveis séricos persistentemente elevados de ALT ou da evidência histológica de inflamação moderada a grave e/ou fibrose. Relativamente à decisão de iniciar o tratamento em doentes pediátricos, ver secções 4.4, 4.8 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infeção pelo VIH e/ou no tratamento da hepatite B crónica.

Posologia

VIH-1 e Hepatite B crónica

Adultos e adolescentes com 12 a < 18 anos de idade e com peso \geq 35 kg:

A dose recomendada de Tenofovir disoproxil Zentiva para o tratamento da infeção pelo VIH e para o tratamento da hepatite B crónica é de 245 mg (um comprimido) tomado uma vez por dia, por via oral, com alimentos.

A decisão de tratar doentes pediátricos (adolescentes) deve basear-se numa cuidadosa ponderação das necessidades de cada doente e tendo por referência as diretrizes atuais de tratamento pediátrico, incluindo o valor da informação histológica no início do tratamento. Os benefícios da supressão virológica a longo prazo com a terapia continuada têm de ser ponderados face ao risco do tratamento prolongado, incluindo a emergência de vírus da hepatite B resistente e as incertezas associadas aos efeitos a longo prazo da toxicidade renal e óssea (ver secção 4.4).

Os níveis séricos de ALT devem estar persistentemente elevados durante, pelo menos, 6 meses antes do tratamento de doentes pediátricos com doença hepática compensada devido a hepatite B crónica positiva para AgHBe e durante, pelo menos, 12 meses em doentes com doença negativa para AgHBe.

Duração do tratamento em doentes adultos e adolescentes com hepatite B crónica.

A duração ótima de tratamento é desconhecida. A interrupção do tratamento pode ser considerada nas seguintes situações:

- Nos doentes positivos para AgHBe sem cirrose, o tratamento deve ser administrado durante pelo menos 12 meses após a confirmação de seroconversão para anti-HBe (perda de AgHBe e perda de ADN-VHB com deteção de anti-HBe em duas amostras de soro consecutivas com, pelo menos, 3-6 meses de intervalo) ou até seroconversão para anti-HBs ou no caso de perda de eficácia (ver secção 4.4). A ALT sérica e os níveis de ADN-VHB deverão ser seguidos regularmente após a interrupção do tratamento para detetar qualquer recidiva virológica tardia.
- Nos doentes negativos para AgHBe sem cirrose, o tratamento deve ser administrado pelo menos até seroconversão para anti-HBs ou no caso de evidência de perda de eficácia. A interrupção do tratamento também pode ser considerada após ser obtida uma supressão virológica estável (ou seja, durante, pelo menos, 3 anos), desde que a ALT sérica e os níveis de ADN-VHB sejam seguidos regularmente após a interrupção do tratamento para detetar qualquer recidiva virológica tardia. Com o tratamento prolongado por mais de 2 anos, é recomendada uma reavaliação regular para confirmar que a continuação da terapia selecionada se mantém apropriada para o doente.

Em doentes adultos com doença hepática descompensada ou cirrose, não é recomendada a cessação do tratamento.

População pediátrica

Doses reduzidas de tenofovir (a substância ativa de Tenofovir disoproxil Zentiva) também são usadas para o tratamento da infeção pelo VIH-1 e da hepatite B crónica com 2 a < 12 anos de idade. Como o Tenofovir disoproxil Zentiva só está disponível em comprimidos revestidos por película de 245 mg não é indicado em doentes pediátricos dos 2 a < 12 anos de idade. Deverá ser verificada a disponibilidade de outras formulações mais indicadas.

A segurança e eficácia de tenofovir disoproxil em crianças infetadas pelo VIH-1 ou com hepatite B crónica com menos de 2 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Dose esquecida

Se um doente se esquecer de uma dose de Tenofovir disoproxil Zentiva no período de 12 horas após a hora em que é habitualmente tomada, o doente deve tomar Tenofovir disoproxil Zentiva com alimentos logo que for possível e continuar com o seu esquema de toma normal. Se um doente se esquecer de uma dose de Tenofovir disoproxil Zentiva e tiverem decorrido mais de 12 horas e estiver quase na hora de tomar a sua próxima dose, o doente não deve tomar a dose esquecida e continuar simplesmente com o esquema de toma habitual.

Se o doente vomitar no espaço de 1 hora após tomar Tenofovir disoproxil Zentiva, deve tomar outro comprimido. Se o doente vomitar depois de mais de 1 hora após tomar Tenofovir disoproxil Zentiva, não necessita de tomar outra dose.

Populações especiais

Idosos

Não existem dados disponíveis que possibilitem uma recomendação de dose para doentes com mais de 65 anos de idade (ver secção 4.4).

Compromisso renal

O tenofovir é eliminado por excreção renal e por isso, nos doentes com insuficiência renal a exposição ao tenofovir está aumentada.

Adultos

Os dados de segurança e de eficácia de tenofovir disoproxil são limitados para doentes adultos com compromisso renal moderado e grave (depuração da creatinina < 50 ml/min) e os dados de segurança a longo prazo não foram avaliados para o compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50 - 80 ml/min). Desta forma, o tenofovir disoproxil só deve ser utilizado em doentes adultos com compromisso renal se os benefícios potenciais do tratamento superarem os riscos potenciais.

Compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 50 - 80 ml/min)

Dados limitados de estudos clínicos apoiam a administração uma vez por dia de 245 mg de tenofovir disoproxil em doentes com compromisso renal ligeiro.

Compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30 - 49 ml/min)

Se a administração de uma dose mais baixa não for possível pode ser usado um intervalo mais prolongado dos comprimidos revestidos por película de 245 mg.

A administração de 245 mg de tenofovir disoproxil em intervalos de 48 horas pode ser utilizada com base em dados de modelos farmacocinéticos de dose única em indivíduos VIH negativos e não infetados pelo VHB com graus variáveis de compromisso renal, incluindo doença renal em fase terminal necessitando de hemodiálise, mas não foi confirmada em estudos clínicos. Assim, a resposta clínica ao tratamento e a função renal devem ser cuidadosamente monitorizadas nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) e doentes hemodialisados
Não podem ser aplicados ajustes de dose adequados devido à falta de comprimidos em doses alternativas, pelo que não se recomenda o uso neste grupo de doentes. Caso não esteja disponível nenhum tratamento alternativo, podem ser usados intervalos entre tomas prolongados utilizando os comprimidos revestidos por película de 245 mg como se segue:

Compromisso renal grave: Pode ser administrado 245 mg de tenofovir disoproxil cada 72 – 96 horas (duas tomas por semana).

Doentes hemodialisados: Pode ser administrado 245 mg de tenofovir disoproxil cada 7 dias depois de terminar a sessão de hemodiálise*.

Estes ajustes dos intervalos entre tomas não foram confirmados em estudos clínicos. Simulações sugerem que intervalos entre tomas prolongadas utilizando Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg comprimidos revestidos por película não são ideais e podem resultar numa toxicidade aumentada e possível resposta inadequada. Desta forma, a resposta clínica ao tratamento e a função renal deverão ser cuidadosamente monitorizadas (ver secções 4.4 e 5.2).

*Geralmente, uma vez por semana assumindo que, por semana, se fazem três sessões de hemodiálise de aproximadamente 4 horas cada, ou após cada 12 horas cumulativas de hemodiálise.

Não pode ser dada qualquer recomendação sobre a dose para doentes com depuração da creatinina < 10 ml/min não submetidos a hemodiálise.

População pediátrica

A utilização de tenofovir disoproxil não é recomendada em doentes pediátricos com compromisso renal (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.4 e 5.2).

Em caso de interrupção do tratamento com Tenofovir disoproxil Zentiva em doentes com hepatite B crónica com ou sem coinfeção pelo VIH, estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para detetar evidências de exacerbação de hepatite (ver secção 4.4).

Modo de administração

Tenofovir disoproxil Zentiva comprimidos deve ser tomado uma vez por dia, por via oral, com alimentos.

Em circunstâncias excepcionais, em doentes que tenham particular dificuldade em engolir, o Tenofovir disoproxil Zentiva pode ser administrado após desintegração do comprimido em, pelo menos, 100 ml de água, sumo de laranja ou sumo de uva.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Deverá ser proposto um teste de anticorpos para VIH a todos os doentes infetados pelo VHB antes de se iniciar a terapia com tenofovir disoproxil (ver abaixo *Coinfeção pelo VIH-1 e hepatite B*).

VIH-1

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco

residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

Hepatite B

Os doentes têm de ser informados que o tenofovir disoproxil, não provou prevenir o risco de transmissão de VHB a outros, através de contacto sexual ou contaminação com sangue. Terão de continuar a ser utilizadas as precauções adequadas.

Administração concomitante com outros medicamentos

- Tenofovir disoproxil Zentiva não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos contendo tenofovir disoproxil ou tenofovir alafenamida.
- Tenofovir disoproxil Zentiva não deve ser administrado concomitantemente com adefovir dipivoxil.
- A coadministração de tenofovir disoproxil e didanosina não é recomendada (ver secção 4.5).

Terapêutica tripla com análogos nucleosídeos/nucleótidos

Tem havido notificações de elevada percentagem de falência virológica e de emergência de resistência em doentes com VIH, numa fase inicial, quando o tenofovir disoproxil foi administrado, em associação com lamivudina e abacavir, assim como com lamivudina e didanosina, num regime uma vez por dia.

Efeitos renais e ósseos na população adulta

Efeitos renais

Tenofovir é principalmente eliminado por via renal. Com a utilização de tenofovir disoproxil na prática clínica, têm sido notificados falência renal, compromisso renal, creatinina elevada, hipofosfatemia e tubulopatia proximal (incluindo síndrome de Fanconi) (ver secção 4.8).

Monitorização renal

Recomenda-se que a depuração da creatinina seja calculada em todos os doentes antes do início da terapêutica com tenofovir disoproxil e que a função renal (depuração da creatinina e fosfato sérico) seja também monitorizada após duas a quatro semanas de tratamento, após três meses de tratamento e em intervalos de três a seis meses em doentes sem fatores de risco renal. Nos doentes em risco de compromisso renal, é necessária uma monitorização mais frequente da função renal.

Controlo renal

Se o fosfato sérico for < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou a depuração da creatinina diminuir para valores inferiores a 50 ml/min em qualquer doente adulto a receber tenofovir disoproxil, a função renal deve ser reavaliada dentro de uma semana, incluindo os níveis sanguíneos de glucose e potássio e as concentrações de glucose na urina (ver secção 4.8, tubulopatia proximal). Deve-se considerar também a interrupção do tratamento com tenofovir disoproxil em doentes adultos com diminuição da depuração da creatinina para valores inferiores a 50 ml/min ou uma diminuição do fosfato sérico para níveis inferiores a 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). A interrupção do tratamento com tenofovir disoproxil também deve ser considerada em caso de declínio progressivo da função renal nos casos em que não foi identificada qualquer outra causa.

Coadministração e risco de toxicidade renal

O uso de tenofovir disoproxil deve ser evitado em concomitância ou com uso recente de fármacos nefrotóxicos (por exemplo, aminoglicosídeos, anfotericina B, foscarneto, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir ou interleucina-2). Se o uso concomitante de tenofovir disoproxil e medicamentos nefrotóxicos for inevitável, a função renal deve ser monitorizada semanalmente.

Foram notificados casos de falência renal aguda após o início de doses altas ou múltiplos fármacos anti-inflamatórios não esteroídes (AINEs) em doentes tratados com tenofovir disoproxil e com fatores de risco para disfunção renal. Se o tenofovir disoproxil for coadministrado com um AINE, a função renal deve ser devidamente monitorizada.

Foi notificado um risco mais elevado de compromisso renal em doentes a receberem tenofovir disoproxil em associação com um inibidor da protease potenciado com ritonavir ou cobicistate. Nestes doentes é necessária a monitorização frequente da função renal (ver secção 4.5). Em doentes com fatores de risco renal, a coadministração de tenofovir disoproxil com um inibidor da protease potenciado deve ser cuidadosamente avaliada.

Tenofovir disoproxil não foi clinicamente avaliado em doentes tratados com medicamentos que são secretados pela mesma via renal, incluindo as proteínas de transporte humano de aniões orgânicos (hOAT) 1 e 3 ou MRP 4 (por exemplo cidofovir, um conhecido medicamento nefrotóxico). Estas proteínas de transporte renais podem ser responsáveis pela secreção tubular e, em parte, pela eliminação renal de tenofovir, e cidofovir. Consequentemente, a farmacocinética destes medicamentos que são secretados pela mesma via renal, incluindo as mesmas proteínas de transporte hOAT 1 e 3 ou MRP 4, pode ser modificada se eles forem coadministrados. A menos que estritamente necessário não se recomenda o uso concomitante destes medicamentos que são secretados pela mesma via renal, mas se tal uso for inevitável, a função renal deve ser monitorizada semanalmente (ver secção 4.5).

Compromisso renal

A segurança renal com tenofovir disoproxil apenas foi estudada num grau muito limitado em doentes adultos com função renal comprometida (depuração da creatinina < 80 ml/min).

Doentes adultos com uma depuração da creatinina < 50 ml/min, incluindo doentes hemodialisados

Os dados de segurança e de eficácia de tenofovir disoproxil são limitados para doentes com compromisso renal. Desta forma, o tenofovir disoproxil só deve ser utilizado se os benefícios potenciais do tratamento superarem os riscos potenciais. Não é recomendado o uso de tenofovir disoproxil em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) e em doentes que necessitam de hemodiálise. Se não estiver disponível nenhum tratamento alternativo, o intervalo entre tomas deverá ser ajustado e a função renal deverá ser cuidadosamente monitorizada (ver secções 4.2 e 5.2).

Efeitos ósseos

Em doentes infetados pelo VIH, num estudo clínico controlado com a duração de 144 semanas que comparou o tenofovir disoproxil com estavudina em associação a lamivudina e a efavirenz em doentes adultos sem terapêutica antirretroviral prévia, observaram-se pequenas diminuições na densidade mineral óssea (DMO) a nível da anca e da coluna em ambos os grupos de tratamento. Às 144 semanas, as diminuições na DMO a nível da coluna e as alterações nos biomarcadores ósseos desde os valores basais foram significativamente maiores no grupo de tratamento com tenofovir disoproxil. Neste grupo, as diminuições na DMO a nível da anca foram significativamente maiores até às 96 semanas. Contudo, durante as 144 semanas, não houve um risco aumentado de fraturas ou evidência de anomalias ósseas clinicamente relevantes.

Noutros estudos (prospetivo e transversal), as diminuições mais pronunciadas da DMO foram observadas em doentes tratados com tenofovir disoproxil como parte de um regime contendo um inibidor da protease potenciado. Devem considerar-se regimes de tratamento alternativos em doentes com osteoporose que estão em elevado risco de fraturas.

As anomalias ósseas (contribuindo infrequentemente para fraturas) podem ser associadas a tubulopatia renal proximal (ver secção 4.8).

Se se suspeitar de anomalias ósseas, ou caso sejam detetadas, deve recorrer-se a consulta apropriada.

Efeitos renais e ósseos na população pediátrica

Existem incertezas associadas aos efeitos a longo prazo da toxicidade renal e óssea. Além disso a reversibilidade da toxicidade renal não pode ser completamente verificada. Portanto, recomenda-se uma abordagem multidisciplinar para ponderar adequadamente o equilíbrio benefício/risco do tratamento numa base caso a caso, decidir sobre qual é a monitorização apropriada durante o tratamento (incluindo a decisão de suspender o tratamento) e considerar a necessidade de suplementação.

Efeitos renais

No estudo clínico GS-US-104-0352 foram notificadas reações adversas renais consistentes com tubulopatia renal proximal em doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 com 2 a < 12 anos de idade (ver secções 4.8 e 5.1).

Monitorização renal

A função renal (depuração da creatinina e fosfato sérico) deve ser avaliada antes do tratamento, e monitorizada durante o tratamento como nos adultos (ver acima).

Controlo renal

Se for confirmado que o fosfato sérico é < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) em qualquer doente pediátrico a receber tenofovir disoproxil, a função renal deve ser reavaliada dentro de uma semana, incluindo os níveis sanguíneos de glucose e potássio e as concentrações de glucose na urina (ver secção 4.8, tubulopatia proximal). Se se suspeitar de anomalias renais, ou caso sejam detetadas, deve recorrer-se a consulta com um nefrologista para se considerar a interrupção do tratamento com tenofovir disoproxil.

A interrupção do tratamento com tenofovir disoproxil também deve ser considerada em caso de declínio progressivo da função renal nos casos em que não foi identificada qualquer outra causa.

Coadministração e risco de toxicidade renal

Aplicam-se as mesmas recomendações que nos adultos (ver acima).

Compromisso renal

A utilização de tenofovir disoproxil não é recomendada em doentes pediátricos com compromisso renal (ver secção 4.2). O tenofovir disoproxil não deve ser iniciado em doentes pediátricos com compromisso renal e deve ser interrompido em doentes pediátricos que desenvolvam compromisso renal durante a terapêutica com tenofovir disoproxil.

Efeitos ósseos

Tenofovir disoproxil Zentiva pode causar uma diminuição da DMO. Desconhecem-se presentemente os efeitos das alterações na DMO associados ao tenofovir disoproxil sobre a saúde óssea a longo prazo e sobre o risco futuro de fraturas.

Se se detetar ou suspeitar de anomalias ósseas em doentes pediátricos, deve recorrer-se a consulta com um endocrinologista e/ou nefrologista.

Doença hepática

Os dados de segurança e eficácia são muito limitados em doentes que tenham sido sujeitos a transplante hepático.

Existem dados limitados de segurança e eficácia de tenofovir disoproxil em doentes infetados pelo VHB com doença hepática descompensada e que tenham uma pontuação de Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. Estes doentes podem ter um risco mais elevado de apresentar reações adversas hepáticas ou renais graves. Assim, os parâmetros hepatobiliares e renais devem ser cuidadosamente monitorizados nesta população de doentes.

Exacerbação da hepatite

Exacerbações durante o tratamento: As exacerbações espontâneas na hepatite B crónica são relativamente frequentes e caracterizam-se por aumentos transitórios da ALT sérica. Após o início da terapêutica antiviral, os níveis séricos de ALT podem aumentar em alguns doentes (ver secção 4.8). Em doentes com doença hepática compensada, estes aumentos na ALT sérica não são geralmente acompanhados de aumento da bilirrubina sérica ou descompensação hepática. Os doentes com cirrose podem estar em maior risco de descompensação hepática após exacerbação da hepatite, pelo que devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento.

Exacerbações após interrupção do tratamento: A exacerbação aguda da hepatite também tem sido notificada em doentes que tenham interrompido a terapêutica para a hepatite B. As exacerbações após o tratamento estão normalmente associadas a um aumento do ADN-VHB, e a maioria parece ser autolimitada. No entanto, têm sido notificadas exacerbações graves, incluindo as fatais. A função hepática deverá ser monitorizada em intervalos regulares, com seguimento clínico e laboratorial durante pelo menos 6 meses após interrupção do tratamento da hepatite B. Se apropriado, pode justificar-se o recomeço do tratamento da hepatite B. Em doentes com doença hepática avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada, uma vez que a exacerbação da hepatite após interrupção de tratamento pode dar origem a uma descompensação hepática.

As exacerbações hepáticas são particularmente graves, e por vezes fatais em doentes com doença hepática descompensada.

Coinfeção pelo vírus da hepatite C ou D: Não existem dados sobre a eficácia de tenofovir em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite C ou D.

Coinfeção pelo VIH-1 e hepatite B: O tenofovir disoproxil deverá apenas ser utilizado como parte de um regime terapêutico combinado em doentes coinfectados VIH/VHB, devido ao risco de desenvolvimento de resistências do VIH. Os doentes com disfunção hepática preexistente incluindo hepatite crónica ativa têm uma frequência aumentada de anomalias da função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada (TARC) e devem ser monitorizados de acordo com a prática clínica. Se existir evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deve ser considerada a paragem ou interrupção do tratamento. No entanto, o aumento da ALT pode acompanhar a depuração do VHB, durante o tratamento com tenofovir, ver em cima *Exacerbação da hepatite*.

Utilização com certos agentes antivirais contra o vírus da hepatite C

A coadministração de tenofovir disoproxil com ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir demonstrou aumentar as concentrações plasmáticas de tenofovir, especialmente quando utilizado juntamente com um regime contra o VIH contendo tenofovir disoproxil e um intensificador farmacocinético (ritonavir ou cobicistate).

A segurança de tenofovir disoproxil no contexto terapêutico de ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e de um intensificador farmacocinético não foi estabelecida. Os riscos e benefícios potenciais associados à coadministração de ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir com tenofovir disoproxil administrados juntamente com um inibidor da protease do VIH potenciado (ex. atazanavir ou darunavir) devem ser considerados, especialmente em doentes com um maior risco de disfunção renal. Os doentes medicados com ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir concomitantemente com tenofovir disoproxil e um inibidor da protease do VIH potenciado devem ser monitorizados para deteção de reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil.

Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e perturbações metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos

foram com frequência transitórios. Foram notificadas raramente afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se presentemente se estas afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos que apresentem sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais para utilizar a terapêutica antirretroviral em mulheres grávidas para prevenção da transmissão vertical do VIH.

Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a TARC, apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Idosos

Tenofovir disoproxil não foi estudado em doentes com idade superior a 65 anos. Os doentes idosos são mais suscetíveis de apresentar a função renal diminuída; portanto, o tratamento de doentes idosos com tenofovir disoproxil deve ser efetuado com precaução.

Lactose

Tenofovir disoproxil Zentiva contém lactose monoidratada. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total em lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Com base nos resultados das experiências *in vitro* e na via de eliminação conhecida do tenofovir, o potencial para interações mediadas pelo CYP450, que envolvem tenofovir com outros medicamentos, é baixo.

Administração concomitante não recomendada

Tenofovir disoproxil Zentiva não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos contendo tenofovir disoproxil ou tenofovir alafenamida.

Tenofovir disoproxil Zentiva não deve ser administrado concomitantemente com adefovir dipivoxil.

Didanosina

A coadministração de tenofovir disoproxil e didanosina não é recomendada (ver secção 4.4 e a Tabela 1).

Medicamentos eliminados por via renal

Uma vez que o tenofovir é excretado principalmente pelos rins, a coadministração de tenofovir disoproxil com medicamentos que reduzem a função renal ou competem pela secreção tubular ativa via proteínas de transporte hOAT 1, hOAT 3 ou MRP 4 (ex. cidofovir) poderá aumentar as concentrações séricas do tenofovir e/ou dos medicamentos administrados concomitantemente.

A utilização de tenofovir disoproxil deve ser evitada concomitantemente ou pouco tempo após a utilização de medicamentos nefrotóxicos. Alguns exemplos destes medicamentos incluem, mas não se limitam a, aminoglicosídeos, anfotericina B, foscarneto, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir ou interleucina-2 (ver secção 4.4).

Tendo em conta que o tacrolímus pode afetar a função renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa quando este é administrado com tenofovir disoproxil.

Outras interações

As interações entre o tenofovir disoproxil e outros medicamentos estão indicadas na Tabela 1 abaixo (um aumento é indicado como “↑”, uma diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”, duas vezes por dia como “b.i.d.” e uma vez por dia como “q.d.”).

Tabela 1: Interações entre o tenofovir disoproxil e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas (dose em mg)	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com 245 mg de tenofovir disoproxil
ANTI-INFECIOSOS		
Antiretrovirais		
Inibidores da protease		
Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Não são recomendados ajustes de dose. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir, incluindo doenças renais. A função renal deverá ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Sem efeitos significativos nos parâmetros farmacocinéticos de lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Não são recomendados ajustes de dose. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir, incluindo doenças renais. A função renal deverá ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300 mg/100 mg b.i.d.)	Darunavir: Sem efeitos significativos nos parâmetros farmacocinéticos de darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Não são recomendados ajustes de dose. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir, incluindo doenças renais. A função renal deverá ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).

Medicamento por áreas terapêuticas (dose em mg)	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com 245 mg de tenofovir disoproxil
NRTIs		
Didanosina	A coadministração de tenofovir disoproxil e didanosina resulta num aumento de 40-60% da exposição sistémica à didanosina, o que poderá aumentar o risco para reações adversas relacionadas com a didanosina.	Não se recomenda a coadministração de tenofovir disoproxil e didanosina (ver secção 4.4). O aumento da exposição sistémica à didanosina pode aumentar as reações adversas relacionadas com a didanosina. Raramente, foram notificadas pancreatite e acidose láctica, ocasionalmente fatais. A coadministração de tenofovir disoproxil e didanosina numa dose diária de 400 mg tem sido associada a uma diminuição significativa na contagem de células CD4, possivelmente devido a um aumento da didanosina fosforilada (i.e. ativa) por interação intracelular. A coadministração de uma dose reduzida de 250 mg de didanosina com tenofovir disoproxil tem sido associada a notificações de taxas elevadas de falência virológica com várias associações testadas para o tratamento da infeção pelo VIH-1.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir disoproxil não deve ser administrado concomitantemente com adefovir dipivoxil (ver secção 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Sem interações farmacocinéticas clinicamente significativas quando o tenofovir disoproxil foi coadministrado com entecavir.

Medicamento por áreas terapêuticas (dose em mg)	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com 245 mg de tenofovir disoproxil
Agentes antivirais contra o vírus da hepatite C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{max}: ↑ 68% C_{min}: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e atazanavir/ritonavir pode aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil no contexto terapêutico de ledipasvir/sofosbuvir e de um intensificador farmacocinético (ex. ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente, se não estiverem disponíveis outras alternativas (ver secção 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapêuticas (dose em mg)	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com 245 mg de tenofovir disoproxil
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)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>O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e darunavir/ritonavir pode aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil no contexto terapêutico de ledipasvir/sofosbuvir e de um intensificador farmacocinético (ex. ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente, se não estiverem disponíveis outras alternativas (ver secção 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapêuticas (dose em mg)	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com 245 mg de tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	Não são recomendados ajustes de dose. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).

Medicamento por áreas terapêuticas (dose em mg)	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com 245 mg de tenofovir disoproxil
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Não são recomendados ajustes de dose. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapêuticas (dose em mg)	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com 245 mg de tenofovir disoproxil
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</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>Não são recomendados ajustes de dose. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapêuticas (dose em mg)	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com 245 mg de tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e atazanavir/ritonavir pode aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil no contexto terapêutico de sofosbuvir/velpatasvir e de um intensificador farmacocinético (ex. ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente (ver secção 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapêuticas (dose em mg)	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com 245 mg de tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e darunavir/ritonavir pode aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil no contexto terapêutico de sofosbuvir/velpatasvir e de um intensificador farmacocinético (ex. ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente (ver secção 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapêuticas (dose em mg)	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com 245 mg de tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e lopinavir/ritonavir pode aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil no contexto terapêutico de sofosbuvir/velpatasvir e de um intensificador farmacocinético (ex. ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente (ver secção 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapêuticas (dose em mg)	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com 245 mg de tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	Não são recomendados ajustes de dose. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).

Medicamento por áreas terapêuticas (dose em mg)	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com 245 mg de tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/ a/ Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	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%	Espera-se que a administração concomitante de sofosbuvir/velpatasvir e efavirenz diminua as concentrações plasmáticas de velpatasvir. Não se recomenda a coadministração de sofosbuvir/velpatasvir com regimes contendo efavirenz.

Medicamento por áreas terapêuticas (dose em mg)	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com 245 mg de tenofovir disoproxil
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirina/ Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>Não são recomendados ajustes de dose. O aumento da exposição do tenofovir pode potenciar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A função renal deve ser cuidadosamente monitorizada (ver secção 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapêuticas (dose em mg)	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação respeitante à coadministração com 245 mg de tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<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>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>O aumento das concentrações plasmáticas de tenofovir resultantes da coadministração de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e darunavir/ritonavir pode aumentar os acontecimentos adversos associados ao tenofovir disoproxil, incluindo doenças renais. A segurança do tenofovir disoproxil no contexto terapêutico de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e de um intensificador farmacocinético (ex. ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente (ver secção 4.4).</p>

Medicamento por áreas terapêuticas (dose em mg)	Efeitos sobre os níveis dos fármacos Alteração média em percentagem das AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendação respeitante à coadministração com 245 mg de tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	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} : ↔	Não são necessários ajustes de dose.

¹ Dados gerados a partir de uma administração simultânea com ledipasvir/sofosbuvir. A administração escalonada (intervalo de 12 horas) apresentou resultados semelhantes.

² O metabolito circulante predominante do sofosbuvir.

³ Estudo realizado com 100 mg de voxilaprevir adicionais para se atingir as exposições ao voxilaprevir esperadas em doentes infetados pelo VHC.

Estudos conduzidos com outros medicamentos

Não se observaram quaisquer interações farmacocinéticas clinicamente significativas quando o tenofovir disoproxil foi coadministrado com emtricitabina, lamivudina, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (potenciado com ritonavir), metadona, ribavirina, rifampicina, tacrolímus ou o contraceptivo hormonal norgestimato/etinilestradiol.

Tenofovir disoproxil tem de ser tomado juntamente com alimentos, já que a ingestão de alimentos aumenta a biodisponibilidade de tenofovir (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Uma quantidade elevada de dados em mulheres grávidas (mais de 1.000 gravidezes expostas) indicam ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal associadas ao tenofovir disoproxil. Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A utilização de tenofovir disoproxil pode ser considerada durante a gravidez, se necessário.

Na literatura, a exposição ao tenofovir disoproxil durante o terceiro trimestre de gravidez tem demonstrado reduzir o risco de transmissão do VHB da mãe para o lactente se o tenofovir disoproxil for administrado às mães, além da imunoglobulina para a hepatite B e da vacina para a hepatite B em lactentes.

Em três ensaios clínicos controlados, a um total de 327 mulheres grávidas com infeção crónica por VHB foi administrado tenofovir disoproxil (245 mg) uma vez por dia entre as semanas 28 e 32 de gestação até 1 a 2 meses após o parto. As mulheres e os lactentes foram acompanhados durante até 12 meses após o parto. Não foi observado qualquer sinal de segurança a partir destes dados.

Amamentação

Tenofovir é excretado no leite humano. Existe informação insuficiente sobre os efeitos de tenofovir em recém-nascidos/lactentes. Por este motivo, Tenofovir disoproxil Zentiva não deve ser utilizado durante a amamentação.

Como regra geral, recomenda-se que mulheres infetadas pelo VIH e pelo VHB não amamentem para evitar a transmissão de VIH e VHB à criança.

Fertilidade

Existem dados clínicos limitados sobre o efeito de tenofovir disoproxil na fertilidade. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos do tenofovir disoproxil sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, os doentes devem ser informados que foram descritas vertigens durante o tratamento com tenofovir disoproxil.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

VIH-1 e hepatite B: Foram notificados acontecimentos raros de compromisso renal, falência renal e acontecimentos pouco frequentes de tubulopatia renal proximal (incluindo síndrome de Fanconi), por vezes conduzindo a anomalias ósseas (contribuindo infrequentemente para fraturas), em doentes a tomar tenofovir disoproxil. A monitorização da função renal é recomendada em doentes a tomar Tenofovir disoproxil Zentiva (ver secção 4.4).

VIH-1: Pode-se esperar que aproximadamente um terço dos doentes apresente reações adversas após o tratamento com tenofovir disoproxil em associação com outros agentes antirretrovirais. Estas reações são, em geral, acontecimentos gastrointestinais ligeiros a moderados. Aproximadamente 1% dos doentes adultos tratados com tenofovir disoproxil interromperam o tratamento devido a acontecimentos gastrointestinais.

Hepatite B: Pode-se esperar que aproximadamente um quarto dos doentes apresente reações adversas na sequência do tratamento com tenofovir disoproxil, sendo a maioria ligeira. Em ensaios clínicos com doentes infetados pelo VHB, a reação adversa mais frequente ao tenofovir disoproxil foi náusea (5,4%).

A exacerbação aguda da hepatite tem sido notificada em doentes em tratamento assim como em doentes que tenham interrompido a terapêutica para a hepatite B (ver secção 4.4).

Resumo tabulado das reações adversas

A avaliação das reações adversas ao tenofovir disoproxil baseia-se nos dados de segurança de estudos clínicos e na experiência pós-comercialização. Todas as reações adversas estão descritas na Tabela 2.

Estudos clínicos no VIH-1: A avaliação das reações adversas de dados dos estudos clínicos no VIH-1 baseia-se na experiência em dois estudos nos quais 653 doentes previamente tratados receberam tratamento com tenofovir disoproxil (n = 443) ou placebo (n = 210) em associação com outros medicamentos antirretrovirais durante 24 semanas e num estudo controlado, comparativo e em dupla ocultação envolvendo 600 doentes sem experiência prévia em antirretrovirais que receberam tratamento com tenofovir disoproxil na dose de 245 mg (n = 299) ou estavudina (n = 301) em associação com lamivudina e efavirenz durante 144 semanas.

Estudos clínicos na hepatite B: A avaliação das reações adversas dos estudos clínicos no VHB baseia-se primariamente na experiência em dois estudos comparativos controlados em dupla ocultação, nos

quais 641 doentes adultos com hepatite B crónica e doença hepática compensada foram tratados com 245 mg de tenofovir disoproxil por dia (n = 426) ou 10 mg de adefovir dipivoxil por dia (n = 215), durante 48 semanas. As reações adversas observadas com o tratamento contínuo durante 384 semanas foram consistentes com o perfil de segurança de tenofovir disoproxil. Depois de um declínio inicial de aproximadamente -4,9 ml/min (utilizando a equação de Cockcroft-Gault) ou de -3,9 ml/min/1,73 m² (utilizando a equação da Modificação da Dieta na Doença Renal [MDDR]) após as primeiras 4 semanas de tratamento, a taxa de declínio anual pós-basal da função renal notificada em doentes tratados com tenofovir disoproxil foi de -1,41 ml/min por ano (utilizando a equação de Cockcroft-Gault) e de -0,74 ml/min/1,73 m² por ano (utilizando a equação MDDR).

Doentes com doença hepática descompensada: O perfil de segurança do tenofovir disoproxil em doentes com doença hepática descompensada foi avaliado num estudo em dupla ocultação, controlado com comparador ativo (GS-US-174-0108) no qual doentes adultos foram tratados com tenofovir disoproxil (n = 45) ou emtricitabina em associação com tenofovir disoproxil (n = 45) ou entecavir (n = 22) durante 48 semanas.

No braço de tratamento com tenofovir disoproxil, 7% dos doentes interromperam o tratamento devido a um acontecimento adverso; 9% dos doentes apresentaram um aumento confirmado da creatinina sérica de $\geq 0,5$ mg/dl ou fosfato sérico confirmado < 2 mg/dl até à semana 48; não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a análise combinada dos braços que continham tenofovir e do braço do entecavir. Após 168 semanas, 16% (7/45) do grupo de tenofovir disoproxil, 4% (2/45) do grupo de emtricitabina mais tenofovir disoproxil e 14% (3/22) do grupo de entecavir apresentou falência por intolerabilidade. Treze por cento (6/45) do grupo de tenofovir disoproxil, 13% (6/45) do grupo de emtricitabina mais tenofovir disoproxil e 9% (2/22) do grupo de entecavir apresentou um aumento confirmado na creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dl ou fosfato sérico confirmado < 2 mg/dl.

Na semana 168, nesta população de doentes com doença hepática descompensada, a taxa de morte foi de 13% (6/45) no grupo de tenofovir disoproxil, de 11% (5/45) no grupo de emtricitabina mais tenofovir disoproxil e de 14% (3/22) no grupo de entecavir. A taxa de carcinoma hepatocelular foi de 18% (8/45) no grupo de tenofovir disoproxil, de 7% (3/45) no grupo de emtricitabina mais tenofovir disoproxil e de 9% (2/22) no grupo de entecavir.

Indivíduos com uma pontuação de CPT basal elevada apresentavam um risco mais elevado de desenvolver acontecimentos adversos graves (ver secção 4.4)

Doentes com hepatite B crónica resistente à lamivudina: Não foram identificadas novas reações adversas ao tenofovir disoproxil num estudo aleatorizado, em dupla ocultação (GS-US-174-0121) no qual 280 doentes resistentes à lamivudina receberam tratamento com tenofovir disoproxil (n = 141) ou com emtricitabina/tenofovir disoproxil (n = 139) durante 240 semanas.

As reações adversas de relação suspeita (ou no mínimo possível) com o tratamento estão listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ou raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabela 2: Resumo tabulado das reações adversas associadas ao tenofovir disoproxil baseado em estudos clínicos e experiência de pós-comercialização

Frequência	Tenofovir disoproxil
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	
Muito frequentes:	hipofosfatemia ¹
Pouco frequentes:	hipocaliemia ¹
Raros:	acidose láctica
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	

Frequência	Tenofovir disoproxil
Muito frequentes:	tonturas
Frequentes:	cefaleias
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	
Muito frequentes:	diarreia, vômitos, náuseas
Frequentes:	dor abdominal, distensão abdominal, flatulência
Pouco frequentes:	pancreatite
<i>Afeções hepatobiliares:</i>	
Frequentes:	elevação das transaminases
Raros:	esteatose hepática, hepatite
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Muito frequentes:	erupção cutânea
Raros:	angioedema
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Pouco frequentes:	rabdomiólise ¹ , fraqueza muscular ¹
Raros:	osteomalacia (manifestada como dores ósseas e contribuindo infrequentemente para fraturas) ^{1,2} , miopatia ¹
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Pouco frequentes:	aumento da creatinina, tubulopatia renal proximal (incluindo síndrome de Fanconi)
Raros:	falência renal aguda, falência renal, necrose tubular aguda, nefrite (incluindo nefrite intersticial aguda) ² , diabetes insípida nefrogénica
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	
Muito frequentes:	astenia
Frequentes:	fadiga

¹ Esta reação adversa pode ocorrer como consequência de tubulopatia renal proximal. Não se considera associada de forma causal ao tenofovir disoproxil na ausência desta condição.

² Esta reação adversa foi identificada através da vigilância pós-comercialização mas não foi observada nos ensaios clínicos controlados aleatorizados nem no programa de acesso alargado para o tenofovir disoproxil. As categorias de frequência foram estimadas a partir de um cálculo estatístico baseado no número total de doentes expostos ao tenofovir disoproxil nos ensaios clínicos controlados aleatorizados e no programa de acesso alargado (n = 7 319).

Descrição de reações adversas selecionadas

VIH-1 e hepatite B:

Compromisso renal

Como Tenofovir disoproxil Zentiva pode causar lesão renal, é recomendada a monitorização da função renal (ver secções 4.4 e 4.8 *Resumo do perfil de segurança*). Geralmente, a tubulopatia renal proximal resolveu-se ou melhorou após a interrupção de tenofovir disoproxil. Contudo, em alguns doentes, as diminuições da depuração da creatinina não se resolveram completamente apesar da interrupção do tenofovir disoproxil. Os doentes em risco de compromisso renal (como por exemplo, os doentes com fatores iniciais de risco renal, doença por VIH avançada ou doentes a receberem medicamentos nefrotóxicos concomitantes) estão em maior risco de ter uma recuperação incompleta da função renal apesar da interrupção do tenofovir disoproxil (ver secção 4.4).

Acidose láctica

Têm sido notificados casos de acidose láctica com tenofovir disoproxil isoladamente ou em combinação com outros antirretrovirais. Os doentes com fatores predisponentes, tal como os doentes com doença hepática descompensada, ou doentes a receber tratamento concomitante com medicamentos conhecidos por induzir acidose láctica, apresentam um maior risco de desenvolver acidose láctica grave durante o tratamento com tenofovir disoproxil, incluindo desfechos fatais.

VIH-1:

Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune) também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a TARC. A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

Hepatite B:

Exacerbações de hepatite durante o tratamento

Em estudos com doentes não tratados previamente com nucleosídeos, as elevações de ALT durante o tratamento > 10 vezes o limite superior do normal (*ULN-Upper Limit of Normal*) e > 2 vezes os níveis basais, ocorreram em 2,6% dos doentes tratados com tenofovir disoproxil. As elevações de ALT durante o tratamento apresentaram um tempo mediano para início de 8 semanas, resolvidas com o tratamento continuado e, na maioria dos casos, estiveram associadas a uma redução de $\geq 2 \log_{10}$ cópias/ml da carga viral precedente ou coincidente com a elevação da ALT. É recomendada a monitorização periódica da função hepática, durante o tratamento (ver secção 4.4).

Exacerbações de hepatite após interrupção do tratamento

Nos doentes infetados pelo VHB, as evidências clínica e laboratorial de exacerbações de hepatite ocorreram após a interrupção da terapêutica para o VHB (ver secção 4.4).

População pediátrica

VIH-1

A avaliação das reações adversas baseia-se em dois estudos aleatorizados (estudos GS-US-104-0321 e GS-US-104-0352) em 184 doentes pediátricos, (com 2 a < 18 anos de idade), infetados pelo VIH-1, que foram submetidos a tratamento com tenofovir disoproxil (n = 93) ou placebo/comparador ativo (n = 91) em associação com outros agentes antirretrovirais durante 48 semanas (ver secção 5.1). As reações adversas observadas em doentes pediátricos que foram submetidos a tratamento com tenofovir disoproxil foram consistentes com as observadas nos estudos clínicos do tenofovir disoproxil em adultos (ver secções 4.8 *Resumo tabulado das reações adversas* e 5.1).

Foram notificadas diminuições da DMO em doentes pediátricos. Em adolescentes infetados pelo VIH-1, os índices Z da DMO observados em indivíduos que foram submetidos a tratamento com tenofovir disoproxil foram inferiores aos observados em indivíduos submetidos a tratamento com placebo. Em crianças infetadas pelo VIH-1, os índices Z da DMO observados em indivíduos que mudaram para tenofovir disoproxil foram inferiores aos observados em indivíduos que permaneceram no seu regime contendo estavudina ou zidovudina (ver secções 4.4 e 5.1).

No estudo GS-US-104-0352, 8 de um total de 89 doentes pediátricos (9,0%) expostos ao tenofovir disoproxil (exposição mediana ao tenofovir disoproxil de 331 semanas) interromperam o medicamento do estudo devido a acontecimentos adversos renais. Cinco indivíduos (5,6%) desenvolveram resultados laboratoriais clinicamente consistentes com tubulopatia renal proximal, 4 dos quais interromperam a terapêutica com tenofovir disoproxil. Sete doentes tinham valores da taxa de filtração glomerular (TFG) estimada entre 70 e 90 ml/min/1,73 m². Entre estes, 3 doentes apresentaram uma diminuição clinicamente significativa da TFG estimada que melhorou após interrupção do tenofovir disoproxil.

Hepatite B crónica

A avaliação das reações adversas baseia-se num estudo aleatorizado (estudo GS-US-174-0115) em 106 adolescentes (com 12 a < 18 anos de idade) com hepatite crónica B submetidos a tratamento com 245 mg de tenofovir disoproxil (n = 52) ou placebo (n = 54) durante 72 semanas e num estudo aleatorizado (estudo GS-US-174-0144) com 89 doentes (com 2 a < 12 anos de idade) com hepatite B crónica submetidos a tratamento com tenofovir disoproxil (n = 60) ou placebo (n = 29) durante 48 semanas. As reações adversas observadas em doentes pediátricos que foram submetidos a tratamento com tenofovir disoproxil foram consistentes com as que foram observadas em estudos clínicos de tenofovir disoproxil em adultos (ver secções 4.8 *Resumo tabulado das reações adversas* e 5.1).

Foram observadas diminuições da DMO em doentes pediátricos com 2 a < 18 anos de idade infetados pelo VHB. Os índices Z da DMO observados em indivíduos que foram submetidos a tratamento com tenofovir disoproxil foram inferiores aos observados em indivíduos submetidos a tratamento com placebo (ver secções 4.4 e 5.1).

Outra(s) população(ões) especial(ais)

Idosos

O tenofovir disoproxil não foi estudado em doentes com idade superior a 65 anos. Os doentes idosos são mais suscetíveis de apresentar a função renal diminuída, portanto, o tratamento de doentes idosos com tenofovir disoproxil deve ser efetuado com precaução (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso renal

Como o tenofovir disoproxil pode causar toxicidade renal, recomenda-se uma monitorização cuidadosa da função renal em doentes adultos com compromisso renal em tratamento com Tenofovir disoproxil Zentiva (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2). A utilização de tenofovir disoproxil não é recomendada em doentes pediátricos com compromisso renal (ver secções 4.2 e 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Se ocorrer uma sobredosagem, o doente tem que ser monitorizado para comprovação de toxicidade (ver secções 4.8 e 5.3) e, consoante for necessário, dever-se-ão aplicar as medidas de suporte adequadas.

Tratamento

O tenofovir pode ser removido por hemodiálise; a depuração média do tenofovir por hemodiálise é de 134 ml/min. Desconhece-se se o tenofovir pode ser eliminado por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistémico; análogos nucleosídeos e nucleótidos inibidores da transcriptase reversa, código ATC: J05AF07

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Tenofovir disoproxil fosfato é o sal de fosfato do pró-fármaco tenofovir disoproxil. O tenofovir disoproxil é absorvido e convertido na substância ativa tenofovir, que é um análogo de nucleosídeo monofosfatado (nucleótido). O tenofovir é então convertido no metabolito ativo, tenofovir difosfato, um interruptor de cadeia obrigatório, por enzimas celulares, expressas constitucionalmente. O

tenofovir difosfato tem uma semivida intracelular de 10 horas em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) ativadas e de 50 horas nas mesmas células em repouso. O tenofovir difosfato inibe a transcriptase reversa do VIH-1 e a polimerase do VHB por ligação direta competitiva ao substrato natural desoxirribonucleotídico; e, após incorporação no ADN, por interrupção da síntese da cadeia de ADN. O tenofovir difosfato é um inibidor fraco das polimerases celulares α , β e γ . Para concentrações até 300 μmol , o tenofovir também mostrou não ter efeito sobre a síntese do ADN mitocondrial nem sobre a produção de ácido láctico, em ensaios *in vitro*.

Dados relativos ao VIH

Atividade antiviral VIH, in vitro: A concentração de tenofovir necessária para uma inibição de 50% (EC_{50}) da estirpe padrão de laboratório, tipo selvagem, VIH-1_{IIIB} é de 1-6 $\mu\text{mol/l}$ em linhas celulares linfóides e 1,1 $\mu\text{mol/l}$ para o subtipo B primário do VIH-1 isolado em PBMCs. O tenofovir é também ativo contra VIH-1, subtipos A, C, D, E, F, G, e O, e contra VIH_{BaL} em culturas primárias de células da linha monócito-macrófago. O tenofovir é ativo *in vitro* contra VIH-2, com uma EC_{50} de 4,9 $\mu\text{mol/l}$ em células MT-4.

Resistência: Foram selecionadas *in vitro*, em alguns doentes, estirpes de VIH-1 com suscetibilidade reduzida ao tenofovir e que apresentavam uma mutação K65R na transcriptase reversa (ver *Eficácia e segurança clínicas*). Em doentes que já fizeram antirretrovirais e que tenham estirpes de VIH com a mutação K65R deve-se evitar o uso de tenofovir disoproxil (ver secção 4.4). Além disso, foi selecionada pelo tenofovir uma substituição K70E na transcriptase reversa do VIH-1 que resulta numa suscetibilidade reduzida de baixo nível ao tenofovir.

Estudos clínicos em doentes previamente tratados avaliaram a atividade anti-VIH de 245 mg do tenofovir disoproxil sobre cadeias de VIH-1 resistentes aos inibidores nucleosídeos. Os resultados indicam que doentes com estirpes de VIH com 3 ou mais mutações associadas a análogos da timidina (TAMs), que incluíam quer as mutações da transcriptase reversa M41L ou L210W, mostraram suscetibilidade reduzida à terapêutica com 245 mg de tenofovir disoproxil.

Eficácia e segurança clínicas

Os efeitos do tenofovir disoproxil em adultos infetados pelo VIH-1 com experiência prévia a antirretrovirais e sem experiência foram demonstrados em ensaios com a duração de 48 semanas e 144 semanas, respetivamente.

No estudo GS-99-907, a 550 doentes adultos, previamente tratados, administrou-se placebo ou tenofovir disoproxil 245 mg durante 24 semanas. A contagem média dos valores basais de células CD4 foi de 427 células/ mm^3 , o valor médio plasmático inicial de ARN de VIH-1 foi de 3,4 \log_{10} cópias/ml (78% dos doentes tinham uma carga viral < 5.000 cópias/ml) e a duração média dos tratamentos antirretrovirais anteriores era de 5,4 anos. A análise genotípica basal de isolados de VIH de 253 doentes revelou que 94% tinham estirpes de VIH-1 com mutações de resistência associada aos análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, 58% tinham mutações associadas aos inibidores da protease e 48% tinham mutações associadas aos inibidores da transcriptase reversa não análogos dos nucleosídeos.

Na 24^a semana, a média de alterações, medidas em tempo desde o valor basal em \log_{10} , dos níveis plasmáticos de ARN de VIH-1 (DAVG_{24}) foi -0,03 \log_{10} cópias/ml e -0,61 \log_{10} cópias/ml com placebo e com tenofovir disoproxil 245 mg, respetivamente ($p < 0,0001$). Observou-se uma diferença estatisticamente significativa a favor do tenofovir disoproxil 245 mg na alteração média ponderada por tempo desde o valor basal à 24^a semana (DAVG_{24}) para contagem de CD4 (+13 células/ mm^3 para tenofovir disoproxil 245 mg *versus* -11 células/ mm^3 para placebo, valor $p = 0,0008$). O efeito antiviral do tenofovir disoproxil manteve-se durante as 48 semanas (DAVG_{48} foi -0,57 \log_{10} cópias/ml e a proporção de doentes com ARN-VIH inferior a 400 e a 50 cópias/ml foi de 41% e 18%, respetivamente). Dos doentes que foram tratados com 245 mg de tenofovir disoproxil, oito (2%) desenvolveram a mutação K65R durante as primeiras 48 semanas.

A fase ativa controlada do estudo GS-99-903 com a duração de 144 semanas, em dupla ocultação, avaliou a eficácia e a segurança de 245 mg de tenofovir disoproxil *versus* estavudina quando utilizado em associação com lamivudina e efavirenz em doentes adultos infetados pelo VIH-1 sem experiência prévia a antirretrovirais. O valor médio basal de CD4 foi de 279 células/mm³, o valor médio de ARN-VIH foi de 4,91 log₁₀ cópias/ml, 19% dos doentes apresentavam infeção pelo VIH sintomática e 18% tinham SIDA. Os doentes foram estratificados em função dos níveis basais de ARN-VIH-1 e de contagem de CD4. 43% dos doentes tinham cargas virais basais superiores a 100.000 cópias/ml e 39% tinham contagem de CD4 inferior a 200 células/ml.

Às 48 semanas, numa análise de intenção-de-tratar (considerando como falha de terapêutica os casos com informação ausente e que mudaram de terapêutica antirretroviral (TAR)), 80% e 76% dos doentes apresentavam valores de ARN-VIH-1 inferiores a 400 cópias/ml e 50 cópias/ml às 48 semanas, respetivamente no grupo que recebeu 245 mg de tenofovir disoproxil em comparação com 84% e 80% no grupo que recebeu estavudina. Às 144 semanas, a proporção de doentes com valores de ARN-VIH-1 inferiores a 400 cópias/ml e 50 cópias/ml foi 71% e 68% respetivamente no grupo que recebeu 245 mg de tenofovir disoproxil, em comparação com 64% e 63% no grupo que recebeu estavudina.

Às 48 semanas de tratamento, a variação média basal do ARN-VIH-1 e dos valores de CD4 foi semelhante em ambos os grupos de tratamento (-3,09 e -3,09 log₁₀ cópias/ml; +169 e 167 células/mm³ nos grupos que receberam 245 mg de tenofovir disoproxil e estavudina, respetivamente). Às 144 semanas de tratamento, a variação média desde o basal manteve-se semelhante em ambos os grupos de tratamento (-3,07 e -3,03 log₁₀ cópias/ml; +263 e +283 células/mm³ nos grupos que receberam 245 mg de tenofovir disoproxil e estavudina, respetivamente). A resposta ao tratamento com 245 mg de tenofovir disoproxil foi consistente, independentemente dos valores basais de ARN-VIH-1 e de contagem de CD4.

A mutação K65R ocorreu numa percentagem ligeiramente superior entre os doentes do grupo tenofovir disoproxil que no grupo de controlo ativo (2,7% *versus* 0,7%). Em todos os casos, a resistência ao efavirenz ou à lamivudina precedeu ou coincidiu com o desenvolvimento da K65R. No grupo que recebeu 245 mg de tenofovir disoproxil, oito doentes apresentaram estirpes de VIH com a mutação K65R, 7 das quais ocorreram durante as primeiras 48 semanas de tratamento e a última na semana 96. Até à semana 144, não se observou qualquer outro desenvolvimento da mutação K65R. Ocorreu o desenvolvimento da substituição K70E no vírus de um doente do braço do tenofovir disoproxil. As análises genotípicas e fenotípicas não evidenciaram outra forma de resistência ao tenofovir.

Dados relativos ao VHB

Atividade antiviral VHB, in vitro: A atividade antiviral, *in vitro*, do tenofovir contra o VHB foi avaliada numa linhagem de células HepG2 2.2.15. Os valores de EC₅₀ para o tenofovir variaram entre 0,14 e 1,5 µmol/l, com valores de CC₅₀ (50% da concentração citotóxica) > 100 µmol/l.

Resistência: Não foram identificadas mutações no VHB associadas ao tenofovir disoproxil (ver *Eficácia e segurança clínicas*). Em ensaios efetuados em células, as cadeias de VHB que expressaram as mutações rtV173L, rtL180M e rtM204I/V associadas à resistência à lamivudina e telbivudina demonstraram uma suscetibilidade ao tenofovir entre 0,7-a 3,4-vezes a do vírus tipo selvagem. As cadeias de VHB que expressaram as mutações rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V e rtM250V associadas à resistência ao entecavir demonstraram uma suscetibilidade ao tenofovir entre 0,6-a 6,9-vezes a do vírus tipo selvagem. As cadeias de VHB que expressam as mutações rtA181V e rtN236T associadas à resistência ao adefovir demonstraram uma suscetibilidade ao tenofovir entre 2,9-a 10-vezes a do vírus tipo selvagem. Os vírus com a mutação rtA181T permaneceram suscetíveis ao tenofovir com valores de EC₅₀ 1,5-vezes a do vírus tipo selvagem.

Eficácia e segurança clínicas

A demonstração do benefício do tenofovir disoproxil na doença compensada e descompensada é baseada na resposta virológica, bioquímica e serológica em adultos com hepatite B crónica positivos para AgHBe e negativos para AgHBs. Os doentes tratados incluíam aqueles não tratados previamente, os previamente tratados com lamivudina ou com adefovir dipivoxil e doentes com mutações de

resistência de base à lamivudina e/ou adefovir dipivoxil. Também foi demonstrado benefício em doentes compensados com base nas respostas histológicas.

Experiência em doentes com doença hepática compensada às 48 semanas (estudos GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103)

Os resultados, ao longo de 48 semanas, de dois estudos aleatorizados, de fase 3, em dupla ocultação, comparando o tenofovir disoproxil e o adefovir dipivoxil em doentes adultos com doença hepática compensada, estão descritos na Tabela 3 abaixo. O estudo GS-US-174-0103 foi conduzido em 266 doentes AgHBe positivos (aleatorizados e tratados), enquanto o estudo GS-US-174-0102 foi efetuado em 375 doentes negativos para AgHBe e positivos para anti-HBe (aleatorizados e tratados).

Em ambos os estudos, o tenofovir disoproxil foi significativamente superior ao adefovir dipivoxil para o objetivo primário de eficácia da resposta completa (definido como níveis de ADN-VHB < 400 cópias/ml e uma melhoria de pelo menos dois pontos da pontuação necro-inflamatória do índice de Knodell, sem agravamento da pontuação da fibrose do índice de Knodell). O tratamento com 245 mg de tenofovir disoproxil foi também associado a proporções significativamente maiores de doentes com ADN-VHB < 400 cópias/ml, quando comparado com o tratamento com 10 mg de adefovir dipivoxil. Ambos os tratamentos originam, às 48 semanas, resultados semelhantes relativamente à resposta histológica (uma melhoria de pelo menos dois pontos da pontuação necro-inflamatória do índice de Knodell, sem agravamento na fibrose de Knodell) (ver Tabela 3 abaixo).

No estudo GS-US-174-0103, uma proporção significativamente maior de doentes do grupo do tenofovir disoproxil apresentavam uma ALT normalizada e atingiram perda de AgHBs na semana 48, relativamente ao grupo do adefovir dipivoxil (ver Tabela 3 abaixo).

Tabela 3: Parâmetros de eficácia em doentes compensados AgHBe negativos e AgHBe positivos, às 48 semanas

Parâmetro	Estudo 174-0102 (AgHBe negativo)		Estudo 174-0103 (AgHBe positivo)	
	245 mg Tenofovir disoproxil n = 250	10 mg Adefovir dipivoxil n = 125	245 mg Tenofovir disoproxil n = 176	10 mg Adefovir dipivoxil n = 90
Resposta completa (%)^a	71*	49	67*	12
Histologia Resposta histológica (%) ^b	72	69	74	68
Redução mediana do ADN-VHB desde o valor basal^c (log ₁₀ cópias/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
ADN-VHB (%) < 400 cópias/ml (< 69 UI/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) ALT normalizada ^d	76	77	68*	54
Serologia (%)	n/a	n/a	22/21	18/18
Perda/seroconversão de AgHBe	0/0	0/0	3*/1	0/0
Perda/seroconversão de AgHBs				

*valor p *versus* adefovir dipivoxil < 0,05.

^a Resposta completa definida como níveis de ADN-VHB < 400 cópias/ml e uma melhoria de pelo menos dois pontos da pontuação necro-inflamatória de Knodell, sem agravamento na fibrose de Knodell).

^b Melhoria de pelo menos dois pontos da pontuação necro-inflamatória de Knodell, sem agravamento na fibrose de Knodell.

^c A alteração mediana desde os valores basais de ADN-VHB reflete meramente a diferença entre os valores basais de ADN-VHB e o limite de detecção (*LOD-limit of detection*) do ensaio.

^d A população utilizada para avaliar a normalização da ALT, incluiu apenas doentes com níveis basais de ALT acima do limite superior do normal (*ULN-Upper Limit of Normal*).

n/a= não aplicável.

O tenofovir disoproxil esteve associado a grandes proporções de doentes com níveis de ADN-VHB indetetáveis (< 169 cópias/ml [< 29 UI/ml]; o limite de quantificação do ensaio de Roche Cobas Taqman para VHB), quando comparado com o adefovir dipivoxil (estudo GS-US-174-0102; 91%, 56% e o estudo GS-US-174-0103; 69%, 9%), respetivamente.

A resposta ao tratamento com tenofovir disoproxil foi comparável em doentes previamente tratados com nucleosídeos (n = 51) e doentes não previamente tratados com nucleosídeos (n = 375) e doentes com níveis basais de ALT normais (n = 21) e níveis basais de ALT anormais (n = 405) quando se combinaram os estudos GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103. Quarenta e nove dos 51 doentes já previamente tratados com nucleosídeos, já tinham sido tratados com lamivudina. Setenta e três por cento dos doentes previamente tratados com nucleosídeos e 69% dos doentes não previamente tratados com nucleosídeos atingiram uma resposta completa ao tratamento; 90% dos doentes previamente tratados com nucleosídeos e 88% dos doentes não submetidos previamente a terapêutica com nucleosídeos alcançaram uma supressão dos níveis de ADN-VHB de < 400 cópias/ml. Todos os doentes com níveis basais de ALT normais e 88% dos doentes com níveis basais de ALT anormais, atingiram uma supressão dos níveis de ADN-VHB de < 400 cópias/ml.

Experiência após 48 semanas nos estudos GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103

Nos estudos GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, após receberem tratamento em dupla ocultação durante 48 semanas (ou tenofovir disoproxil 245 mg ou adefovir dipivoxil 10 mg), os doentes mudaram sem interrupção no tratamento, para tenofovir disoproxil em aberto. Nos estudos GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, 77% e 61% dos doentes, respetivamente, continuaram no estudo até à semana 384. Nas semanas 96, 144, 192, 240, 288 e 384, a supressão viral, as respostas serológicas e bioquímicas foram mantidas com o tratamento continuado com tenofovir disoproxil (ver Tabelas 4 e 5 abaixo).

Tabela 4: Parâmetros de eficácia em doentes compensados AgHBe negativos, em tratamento aberto às 96, 144, 192, 240, 288 e 384 semanas

Parâmetro ^a	Estudo 174-0102 (AgHBe negativo)											
	245 mg Tenofovir disoproxil n = 250						10 mg Adefovir dipivoxil mudado para 245 mg tenofovir disoproxil 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-VHB (%) < 400 cópias/ml (< 69 UI/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) ALT normalizada ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologia (%)												
Perda/seroconversão de AgHBe	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Perda/seroconversão de AgHBs	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 Baseado no algoritmo de Avaliação a Longo Prazo (Análise LTE – *Long Term Evaluation*) – São incluídos no denominador, os doentes que interromperam o estudo em qualquer momento antes da

semana 384 devido a um objetivo definido no protocolo, assim como os que completaram a semana 384.

- ^b 48 semanas de tenofovir disoproxil em dupla ocultação seguido de 48 semanas em aberto.
- ^c 48 semanas de adefovir dipivoxil em dupla ocultação seguido de 48 semanas de tenofovir disoproxil em aberto.
- ^d A população utilizada para avaliar a normalização da ALT, incluiu apenas doentes com níveis basais de ALT acima do limite superior do normal (*ULN-Upper Limit of Normal*).
- ^e 48 semanas de tenofovir disoproxil em dupla ocultação seguido de 96 semanas em aberto.
- ^f 48 semanas de adefovir dipivoxil em dupla ocultação seguido de 96 semanas de tenofovir disoproxil em aberto.
- ^g 48 semanas de tenofovir disoproxil em dupla ocultação seguido de 144 semanas em aberto.
- ^h 48 semanas de adefovir dipivoxil em dupla ocultação seguido de 144 semanas de tenofovir disoproxil em aberto.
- ⁱ 48 semanas de tenofovir disoproxil em dupla ocultação seguido de 192 semanas em aberto.
- ^j 48 semanas de adefovir dipivoxil em dupla ocultação seguido de 192 semanas de tenofovir disoproxil em aberto.
- ^k Um doente deste grupo ficou AgHBe negativo pela primeira vez na visita da semana 240 e continuava em curso no estudo na altura do *cut-off* dos dados. Contudo, a perda de AgHBe do indivíduo acabou por ser confirmada na visita subsequente.
- ^l 48 semanas de tenofovir disoproxil em dupla ocultação seguido de 240 semanas em aberto.
- ^m 48 semanas de adefovir dipivoxil em dupla ocultação seguido de 240 semanas de tenofovir disoproxil em aberto.
- ⁿ Os números apresentados são percentagens cumulativas baseadas no método de Kaplan Meier, excluindo dados recolhidos após a adição de emtricitabina ao tenofovir disoproxil em aberto (KM-tenofovir disoproxil).
- ^o 48 semanas de tenofovir disoproxil em dupla ocultação seguido de 336 semanas em aberto.
- ^p 48 semanas de adefovir dipivoxil em dupla ocultação seguido de 336 semanas de tenofovir disoproxil em aberto.
- n/a= não aplicável.

Tabela 5: Parâmetros de eficácia em doentes compensados AgHBe positivos, em tratamento aberto às 96, 144, 192, 240, 288 e 384 semanas

Estudo 174-0103 (AgHBe positivo)												
Parâmetro ^a	245 mg Tenofovir disoproxil n = 176						10 mg Adefovir dipivoxil mudado para 245 mg tenofovir disoproxil n = 90					
	96 ^b	144 ^e	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
ADN-VHB (%) < 400 cópias/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
Serologia (%)												
Perda/seroconversão de AgHBe	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
Perda/seroconversão de AgHBs	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 Baseado no algoritmo de Avaliação a Longo Prazo (Análise LTE – *Long Term Evaluation*) – São incluídos no denominador, os doentes que interromperam o estudo em qualquer momento antes da semana 384 devido a um objetivo definido no protocolo, assim como os que completaram a semana 384.

^b 48 semanas de tenofovir disoproxil em dupla ocultação seguido de 48 semanas em aberto.

- ^c 48 semanas de adefovir dipivoxil em dupla ocultação seguido de 48 semanas de tenofovir disoproxil em aberto.
- ^d A população utilizada para avaliar a normalização da ALT, incluiu apenas doentes com níveis basais de ALT acima do limite superior do normal (*ULN-Upper Limit of Normal*).
- ^e 48 semanas de tenofovir disoproxil em dupla ocultação seguido de 96 semanas em aberto.
- ^f 48 semanas de adefovir dipivoxil em dupla ocultação seguido de 96 semanas de tenofovir disoproxil em aberto.
- ^g Os números apresentados são percentagens cumulativas baseadas no método de Kaplan Meier, incluindo dados recolhidos após a adição de emtricitabina ao tenofovir disoproxil em aberto (KM-ITT – *Intention To Treat*).
- ^h 48 semanas de tenofovir disoproxil em dupla ocultação seguido de 144 semanas em aberto.
- ⁱ 48 semanas de adefovir dipivoxil em dupla ocultação seguido de 144 semanas de tenofovir disoproxil em aberto.
- ^j 48 semanas de tenofovir disoproxil em dupla ocultação seguido de 192 semanas em aberto.
- ^k 48 semanas de adefovir dipivoxil em dupla ocultação seguido de 192 semanas de tenofovir disoproxil em aberto.
- ^l Os números apresentados são percentagens cumulativas baseadas no método de Kaplan Meier, excluindo dados recolhidos após a adição de emtricitabina ao tenofovir disoproxil em aberto (KM-tenofovir disoproxil).
- ^m 48 semanas de tenofovir disoproxil em dupla ocultação seguido de 240 semanas em aberto.
- ⁿ 48 semanas de adefovir dipivoxil em dupla ocultação seguido de 240 semanas de tenofovir disoproxil em aberto.
- ^o 48 semanas de tenofovir disoproxil em dupla ocultação seguido de 336 semanas em aberto.
- ^p 48 semanas de adefovir dipivoxil em dupla ocultação seguido de 336 semanas de tenofovir disoproxil em aberto.

Estavam disponíveis dados de biopsia hepática basais e da semana 240 emparelhados para 331/489 doentes que permaneceram nos estudos GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103 à semana 240 (ver Tabela 6 abaixo). Noventa e cinco por cento (225/237) dos doentes sem cirrose no início do estudo e 99% (93/94) dos doentes com cirrose no início do estudo apresentavam nenhuma alteração ou uma melhoria da fibrose (pontuação da fibrose do índice de Ishak). Dos 94 doentes com cirrose no início do estudo (pontuação da fibrose do índice de Ishak: 5-6), 26% (24) não apresentaram alteração na pontuação da fibrose do índice de Ishak e 72% (68) apresentaram regressão da cirrose à semana 240 com uma redução na pontuação da fibrose do índice de Ishak de, pelo menos, 2 pontos.

Tabela 6: Resposta histológica (%) em indivíduos AgHBe negativos e AgHBe positivos compensados na semana 240 comparativamente com os dados basais

	Estudo 174-0102 (AgHBe negativo)		Estudo 174-0103 (AgHBe positivo)	
	245 mg Tenofovir disoproxil n = 250 ^c	10 mg Adefovir dipivoxil mudado para 245 mg tenofovir disoproxil n = 125 ^d	245 mg Tenofovir disoproxil n = 176 ^c	10 mg Adefovir dipivoxil mudado para 245 mg tenofovir disoproxil n = 90 ^d
Resposta histológica ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a A população utilizada para a avaliação da histologia incluiu apenas doentes com dados disponíveis de biopsia hepática (em falta = excluído) à semana 240. A resposta após a adição de emtricitabina é excluída (total de 17 indivíduos em ambos os estudos).

^b Melhoria de pelo menos dois pontos da pontuação necro-inflamatória de Knodell, sem agravamento na fibrose de Knodell.

^c 48 semanas de tenofovir disoproxil em dupla ocultação seguido por até 192 semanas em aberto.

^d 48 semanas de adefovir dipivoxil em dupla ocultação seguido por até 192 semanas de tenofovir disoproxil em aberto.

Num estudo de 48 semanas, controlado, em dupla ocultação e aleatorizado com 245 mg de tenofovir disoproxil em doentes adultos coinfectados pelo VIH-1 e hepatite B crónica previamente tratados com lamivudina (estudo ACTG 5127), os níveis serológicos basais de ADN-VHB em doentes aleatorizados no braço do tenofovir foram de $9,45 \log_{10}$ cópias/ml ($n = 27$). O tratamento com 245 mg de tenofovir disoproxil esteve associado a uma alteração média dos níveis serológicos basais de ADN-VHB de $-5,47 \log_{10}$ cópias/ml, em doentes para os quais existiam dados de 48 semanas. Adicionalmente, 61% dos doentes apresentavam valores normais de ALT às 48 semanas.

Experiência em doentes com replicação viral persistente (estudo GS-US-174-0106)

A eficácia e segurança de 245 mg de tenofovir disoproxil ou 245 mg de tenofovir disoproxil com 200 mg de emtricitabina foram avaliadas num estudo em dupla ocultação, aleatorizado (estudo GS-US-174-0106), em doentes adultos positivos para AgHBe e negativos para AgHBe, que apresentavam viremia persistente (ADN-VHB ≥ 1.000 cópias/ml) enquanto recebiam tratamento com 10 mg de adefovir dipivoxil durante mais de 24 semanas. Inicialmente, 57% dos doentes aleatorizados para o grupo de tratamento com tenofovir disoproxil *versus* 60% dos doentes aleatorizados para o grupo de tratamento com emtricitabina mais tenofovir disoproxil tinham sido anteriormente tratados com lamivudina. No geral, às 24 semanas, o tratamento com um regime contendo o tenofovir disoproxil resultou em níveis de ADN-VHB < 400 cópias/ml (< 69 UI/ml) em 66% (35/53) dos doentes *versus* 69% (36/52) dos doentes tratados com emtricitabina mais tenofovir disoproxil ($p = 0,672$). Adicionalmente 55% (29/53) dos doentes tratados com tenofovir disoproxil tinham níveis de ADN-VHB indetetáveis (< 169 cópias/ml [< 29 UI/ml]); o limite de quantificação do ensaio de Roche Cobas TaqMan para VHB *versus* 60% (31/52) dos doentes tratados com emtricitabina mais tenofovir disoproxil ($p = 0,504$). As comparações entre grupos de tratamento para além das 24 semanas são de difícil interpretação uma vez que os investigadores tinham a opção de intensificar o tratamento com emtricitabina mais tenofovir disoproxil em aberto. Estudos a longo prazo para avaliar o benefício/risco da terapia dupla com emtricitabina mais tenofovir disoproxil nos doentes monoinfectados pelo VHB estão a decorrer.

Experiência em doentes com doença hepática descompensada às 48 semanas (estudo GS-US-174-0108)

O estudo GS-US-174-0108 é um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com comparador ativo que avalia a segurança e eficácia do tenofovir disoproxil ($n = 45$), emtricitabina em associação com tenofovir disoproxil ($n = 45$), e entecavir ($n = 22$), em doentes com doença hepática descompensada. No braço de tratamento do tenofovir disoproxil, os doentes apresentavam, na inclusão, uma pontuação de CPT média de 7,2, ADN VHB médio de $5,8 \log_{10}$ cópias/ml e uma ALT sérica média de 61 U/l. Quarenta e dois por cento (19/45) dos doentes tinham pelo menos 6 meses de experiência prévia com lamivudina, 20% (9/45) dos doentes tinham experiência prévia com adefovir dipivoxil e 9 dos 45 doentes (20%) tinham mutações de resistência basais à lamivudina e/ou adefovir dipivoxil. Os objetivos de segurança co-primários eram a interrupção devido a um acontecimento adverso e aumento confirmado na creatinina sérica de $\geq 0,5$ mg/dl ou fosfato sérico confirmado < 2 mg/dl.

Dos doentes com pontuação de CPT ≤ 9 , 74% (29/39) do grupo de tratamento do tenofovir disoproxil, e 94% (33/35) do grupo de tratamento da emtricitabina em associação com tenofovir disoproxil atingiram ADN VHB < 400 cópias/ml após 48 semanas de tratamento.

Globalmente, os dados procedentes deste estudo são demasiado limitados para tirar quaisquer conclusões definitivas sobre a comparação de emtricitabina em associação ao tenofovir disoproxil *versus* tenofovir disoproxil, (ver Tabela 7 abaixo).

Tabela 7: Parâmetros de segurança e eficácia em doentes descompensados às 48 semanas

Parâmetro	Estudo 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg ou 1 mg) n = 22
Falência por tolerabilidade (interrupção permanente do medicamento do estudo devido a um acontecimento adverso emergente do tratamento) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Aumento confirmado na creatinina sérica ≥0,5 mg/dl desde a inclusão ou fosfato sérico confirmado < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
ADN VHB n (%) < 400 cópias/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) ALT normal	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Diminuição ≥2 pontos na CPT desde a inclusão n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Variação média na pontuação de CPT desde a inclusão	-0,8	-0,9	-1,3
Variação média na pontuação MELD desde a inclusão	-1,8	-2,3	-2,6

^a valor p que compara a análise combinada dos braços contendo tenofovir *versus* o braço do entecavir = 0,622,

^b valor p que compara a análise combinada dos braços contendo tenofovir *versus* o braço do entecavir = 1,000.

Experiência após 48 semanas no estudo GS-US-174-0108

Utilizando uma análise de não conclusão/mudança = insucesso, 50% (21/42) dos indivíduos a receberem tenofovir disoproxil, 76% (28/37) dos indivíduos a receberem emtricitabina mais tenofovir disoproxil e 52% (11/21) dos indivíduos a receberem entecavir alcançaram ADN VHB < 400 cópias/ml às 168 semanas.

Experiência em doentes com VHB resistente à lamivudina às 240 semanas (estudo GS-US-174-0121)

A eficácia e a segurança de tenofovir disoproxil 245 mg foram avaliadas num estudo aleatorizado, em dupla ocultação (GS-US-174-0121) em doentes positivos para AgHBe e AgHBe negativos (n = 280) com doença hepática compensada, viremia (ADN-VHB ≥ 1.000 UI/ml), e evidência genotípica de resistência à lamivudina (rtM204I/V +/- rL180M). Apenas cinco doentes tinham mutações basais de resistência associada ao adefovir. Cento e quarenta e um e 139 indivíduos adultos foram aleatorizados respetivamente para um braço de tratamento com tenofovir disoproxil e um braço de tratamento com emtricitabina em associação com tenofovir disoproxil. A demografia basal foi semelhante entre os dois grupos de tratamento: os valores basais foram negativos para AgHBe em 52,5% dos indivíduos e positivos para AgHBe em 47,5%, o nível médio de ADN VHB foi de 6,5 log₁₀ cópias/ml e a ALT média foi de 79 U/l, respetivamente.

Após 240 semanas de tratamento, 117 dos 141 indivíduos (83%) aleatorizados para o tenofovir disoproxil tinham ADN VHB < 400 cópias/ml, e 51 em 79 indivíduos (65%) apresentaram normalização da ALT. Após 240 semanas de tratamento com emtricitabina em associação com tenofovir disoproxil, 115 em 139 indivíduos (83%) tinham ADN VHB < 400 cópias/ml, e 59 em 83 indivíduos (71%) apresentaram normalização da ALT. Entre os indivíduos positivos para AgHBe aleatorizados para o tenofovir disoproxil, 16 em 65 indivíduos (25%) apresentaram perda de AgHBe e 8 em 65 indivíduos (12%) apresentaram seroconversão para anti-HBe na semana 240. Nos indivíduos positivos para AgHBe aleatorizados para a emtricitabina em associação com tenofovir disoproxil, 13 em 68 indivíduos (19%) apresentaram perda de AgHBe e 7 em 68 indivíduos (10%) apresentaram seroconversão para anti-HBe na semana 240. Dois indivíduos aleatorizados para o tenofovir disoproxil apresentaram perda de AgHBs na semana 240, mas não apresentaram seroconversão para anti-HBs. Cinco indivíduos aleatorizados para a emtricitabina em associação com tenofovir disoproxil apresentaram perda de AgHBs, tendo 2 destes 5 indivíduos apresentado seroconversão para anti-HBs.

Resistência clínica

Quatrocentos e vinte e seis doentes AgHBe negativos (GS-US-174-0102, n = 250) e AgHBe positivos (GS-US-174-0103, n = 176), inicialmente aleatorizados para o tratamento com tenofovir disoproxil em dupla ocultação e que depois mudaram para o tratamento com tenofovir disoproxil em aberto, foram avaliados relativamente às alterações genóticas na polimerase do VHB basal. As avaliações genóticas realizadas em todos os doentes com valores de ADN-VHB > 400 cópias/ml na semana 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) e 384 (n = 2) de tenofovir disoproxil em monoterapia demonstraram que não se desenvolveram mutações associadas a resistência ao tenofovir disoproxil.

Duzentos e quinze doentes AgHBe negativos (GS-US-174-0102, n = 125) e AgHBe positivos (GS-US-174-0103, n = 90), inicialmente aleatorizados para o tratamento com adefovir dipivoxil em dupla ocultação e que depois mudaram para o tratamento com tenofovir disoproxil em aberto, foram avaliados relativamente às alterações genóticas na polimerase do VHB basal. As avaliações genóticas realizadas em todos os doentes com valores de ADN-VHB > 400 cópias/ml na semana 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) e 384 (n = 2) de tenofovir disoproxil em monoterapia demonstraram que não se desenvolveram mutações associadas a resistência ao tenofovir disoproxil.

No estudo GS-US-174-0108, 45 doentes (incluindo 9 doentes com mutações de resistência à lamivudina e/ou adefovir dipivoxil basais) receberam tratamento com tenofovir disoproxil durante e até 168 semanas. Estavam disponíveis dados genotípicos de isolados de VHB basais e durante o tratamento emparelhados para 6/8 doentes com ADN VHB > 400 cópias/ml às 48 semanas. Não foram identificadas, nestes isolados, substituições de aminoácidos associadas a resistência ao tenofovir disoproxil. A análise genotípica foi realizada em 5 indivíduos no braço de tenofovir disoproxil pós 48 semanas. Não foram detetadas substituições de aminoácidos associadas à resistência ao tenofovir disoproxil em nenhum dos indivíduos.

No estudo GS-US-174-0121, 141 doentes com substituições basais de resistência à lamivudina receberam tenofovir disoproxil até 240 semanas. Cumulativamente, houve 4 doentes que apresentaram um episódio de viremia (ADN VHB > 400 cópias/ml) na última administração de tenofovir disoproxil. Entre estes, estavam disponíveis dados sequenciais de isolados de VHB basais e durante o tratamento emparelhados para 2 de 4 doentes. Não foram identificadas, nestes isolados, substituições de aminoácidos associadas a resistência ao tenofovir disoproxil.

Num estudo pediátrico (GS-US-174-0115), 52 doentes (incluindo 6 doentes com mutações de resistência à lamivudina basais) receberam inicialmente tratamento em ocultação com tenofovir disoproxil durante, e até, 72 semanas, e em seguida, 51/52 doentes mudaram para tenofovir disoproxil em aberto (grupo tenofovir disoproxil-tenofovir-disoproxil). Foram efetuadas avaliações genóticas de todos os doentes neste grupo com ADN-VHB > 400 cópias/ml na semana 48 (n = 6), na semana 72 (n = 5), na semana 96 (n = 4), na semana 144 (n = 2) e na semana 192 (n = 3). Cinquenta e quatro doentes (incluindo 2 doentes com mutações de resistência à lamivudina basais) receberam inicialmente tratamento em ocultação com placebo durante 72 semanas e 52/54 doentes continuaram com tenofovir disoproxil (grupo PLB-tenofovir disoproxil). Foram efetuadas avaliações genóticas de

todos os doentes neste grupo com ADN-VHB > 400 cópias/ml na semana 96 (n = 17), na semana 144 (n = 7) e na semana 192 (n = 8). Não foram identificadas, nestes isolados, substituições de aminoácidos associadas a resistência ao tenofovir disoproxil.

Num estudo pediátrico (GS-US-174-0144), estavam disponíveis dados genotípicos de isolados de VHB basais e durante o tratamento emparelhados provenientes de doentes submetidos a tratamento com tenofovir disoproxil para 9 de 10 doentes com níveis plasmáticos de ADN VHB > 400 cópias/ml. Não foram identificadas, nestes isolados, substituições de aminoácidos associadas a resistência ao tenofovir disoproxil às 48 semanas.

População pediátrica

VIH-1: No estudo GS-US-104-0321, 87 adolescentes, com 12 a < 18 anos de idade, previamente tratados, infetados pelo VIH-1, submetidos a tratamento com tenofovir disoproxil (n = 45) ou placebo (n = 42) em associação com uma terapêutica base otimizada (TBO) durante 48 semanas. Devido às limitações do estudo, não se demonstrou um benefício do tenofovir disoproxil em relação ao placebo com base nos níveis plasmáticos de ARN de VIH-1 na semana 24. Contudo, é de prever um benefício para a população adolescente com base na extrapolação de dados em adultos e dados farmacocinéticos comparativos (ver secção 5.2).

Em doentes que foram submetidos a tratamento com tenofovir disoproxil ou com placebo, o índice Z médio da DMO a nível da coluna lombar foi de -1,004 e de -0,809 e o índice Z médio da DMO do corpo inteiro foi respetivamente de -0,866 e de -0,584 em relação aos valores basais. As alterações médias na semana 48 (fim da fase com dupla ocultação) do índice Z médio da DMO a nível da coluna lombar foram de -0,215 e de -0,165 e o índice Z médio da DMO do corpo total foram de -0,254 e -0,179, respetivamente, nos grupos de tenofovir disoproxil e placebo. A proporção média do aumento da DMO foi inferior no grupo do tenofovir disoproxil em comparação com o grupo do placebo. Na semana 48, seis adolescentes do grupo do tenofovir disoproxil e um adolescente do grupo do placebo apresentaram uma diminuição significativa da DMO a nível da coluna lombar (definida como uma diminuição > 4%). Nos 28 doentes submetidos a tratamento durante 96 semanas com tenofovir disoproxil, os índices Z da DMO diminuíram em -0,341 na coluna lombar e em -0,458 no corpo total.

No estudo GS-US-104-0352, 97 doentes previamente tratados com 2 a < 12 anos de idade com supressão virológica estável em regimes contendo estavudina ou zidovudina foram aleatorizados para substituir a estavudina ou a zidovudina por tenofovir disoproxil (n = 48) ou para continuar com o seu regime original (n = 49) durante 48 semanas. Na semana 48, 83% dos doentes do grupo de tratamento do tenofovir disoproxil e 92% dos doentes do grupo de tratamento da estavudina ou zidovudina tinham concentrações de ARN de VIH-1 < 400 cópias/ml. A diferença na proporção de doentes que manteve < 400 cópias/ml foi influenciada principalmente por um número maior de interrupções no grupo de tratamento do tenofovir disoproxil. Quando se excluíam os dados que faltavam, 91% dos doentes do grupo de tratamento do tenofovir disoproxil e 94% dos doentes do grupo de tratamento da estavudina ou zidovudina tinham concentrações de ARN de VIH-1 < 400 cópias/ml na semana 48.

Foram notificadas diminuições da DMO em doentes pediátricos. Em doentes que foram submetidos a tratamento com tenofovir disoproxil ou com estavudina ou zidovudina, o índice Z médio da DMO a nível da coluna lombar foi respetivamente de -1,034 e de -0,498 e o índice Z médio da DMO do corpo total foi respetivamente de -0,471 e de -0,386, em relação aos valores basais. As alterações médias na semana 48 (fim da fase de aleatorização) do índice Z médio da DMO a nível da coluna lombar foram de 0,032 e de 0,087 e o índice Z médio da DMO do corpo total foram de -0,184 e -0,027, respetivamente nos grupos do tenofovir disoproxil e da estavudina ou zidovudina. A proporção média do aumento ósseo na coluna lombar na semana 48 foi semelhante no grupo de tratamento do tenofovir disoproxil e no grupo de tratamento da estavudina ou zidovudina. O aumento ósseo do corpo total foi inferior no grupo de tratamento do tenofovir disoproxil em comparação com o grupo de tratamento da estavudina ou zidovudina. Um indivíduo no grupo do tenofovir disoproxil e nenhum no grupo de tratamento da estavudina ou zidovudina apresentou uma diminuição significativa da DMO a nível da coluna lombar (> 4%) na semana 48. Nos 64 doentes submetidos a tratamento durante 96 semanas com tenofovir disoproxil, os índices Z da DMO diminuíram em -0,012 na coluna lombar e em -0,338 no corpo total. Os índices Z da DMO não foram ajustados em relação à altura e peso.

No estudo, GS-US-104-0352, 8 de um total de 89 doentes pediátricos (9,0%) expostos ao tenofovir disoproxil interromperam o medicamento do estudo devido a acontecimentos adversos renais. Cinco indivíduos (5,6%) desenvolveram resultados laboratoriais clinicamente consistentes com tubulopatia renal proximal, 4 dos quais interromperam a terapêutica com tenofovir disoproxil (exposição mediana ao tenofovir disoproxil de 331 semanas).

Hepatite B crónica: No estudo GS-US-174-0115, 106 doentes AgHBe negativos e AgHBe positivos com 12 a < 18 anos de idade, com infeção crónica pelo VHB [ADN-VHB $\geq 10^5$ cópias/ml, ALT sérica elevada ($\geq 2 \times$ LSN) ou história de níveis séricos elevados de ALT nos últimos 24 meses] foram tratados com 245 mg de tenofovir disoproxil (n = 52) ou com placebo (n = 54) durante 72 semanas. Os doentes não deviam ter sido previamente tratados com tenofovir disoproxil mas podiam ter sido submetidos a regimes à base de interferão (> 6 meses antes do rastreio) ou a qualquer outra terapêutica oral anti-VHB com nucleosídeos/nucleótidos não contendo tenofovir disoproxil (> 16 semanas antes do rastreio). Na semana 72, 88% (46/52) dos doentes no grupo de tratamento de tenofovir disoproxil e 0% (0/54) dos doentes no grupo do placebo tinham, no global, ADN-VHB < 400 cópias/ml. Setenta e quatro por cento (26/35) dos doentes no grupo de tenofovir disoproxil tinham uma ALT normalizada na semana 72 em comparação com 31% (13/42) dos doentes no grupo do placebo. A resposta ao tratamento com tenofovir disoproxil foi comparável em doentes não previamente tratados com nucleosídeos/nucleótidos (n = 20) e em doentes previamente tratados com nucleosídeos/nucleótidos (n = 32), incluindo doentes resistentes à lamivudina (n = 6). Noventa e cinco por cento dos doentes não previamente tratados com nucleosídeos/nucleótidos, 84% dos doentes previamente tratados com nucleosídeos/nucleótidos e 83% dos doentes resistentes à lamivudina atingiram um ADN-VHB < 400 cópias/ml na semana 72. Trinta e um dos 32 doentes previamente tratados com nucleosídeos/nucleótidos com experiência prévia com lamivudina. Na semana 72, 96% (27/28) dos doentes imunologicamente ativos (ADN-VHB $\geq 10^5$ cópias/ml, ALT sérica > 1,5 x LSN) no grupo de tratamento de tenofovir disoproxil e 0% (0/32) dos doentes no grupo do placebo tinham ADN-VHB < 400 cópias/ml. Setenta e cinco por cento (21/28) dos doentes imunologicamente ativos no grupo de tenofovir disoproxil tinham uma ALT normal na semana 72 em comparação com 34% (11/32) no grupo do placebo.

Após 72 semanas de tratamento aleatorizado em ocultação, cada indivíduo podia mudar para o tratamento com tenofovir disoproxil em aberto até à semana 192. Após a semana 72, manteve-se a supressão virológica nos doentes que receberam tenofovir disoproxil em dupla ocultação seguido de tenofovir disoproxil em aberto (grupo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): 86,5% (45/52) dos doentes do grupo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil tinham ADN-VHB < 400 cópias/ml na semana 192. Entre os indivíduos que receberam placebo durante o período de dupla ocultação, a proporção de doentes com ADN-VHB < 400 cópias/ml aumentou acentuadamente depois de iniciarem o tratamento com tenofovir disoproxil em aberto (grupo PLB-tenofovir disoproxil): 74,1% (40/54) dos indivíduos do grupo PLB-tenofovir disoproxil tinham ADN-VHB < 400 cópias/ml na semana 192. A proporção de indivíduos com normalização da ALT na semana 192 no grupo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil foi de 75,8% (25/33) entre os que eram positivos para AgHBe no início do estudo e 100,0% (2 em 2 indivíduos) entre os que eram negativos para AgHBe no início do estudo. Percentagens semelhantes de indivíduos nos grupos tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil e PLB-tenofovir disoproxil (37,5% e 41,7%, respetivamente) apresentaram seroconversão para anti-HBe até à semana 192.

Os dados da densidade mineral óssea (DMO) do estudo GS-US-174-0115 são resumidos na Tabela 8:

Tabela 8: Avaliação basal da densidade mineral óssea, semana 72 e 192

	Valor basal		Semana 72		Semana 192	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Índice Z da DMO média (DP) da coluna lombar ^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)
Alteração do índice Z da DMO média (DP) da coluna lombar em relação aos valores basais ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Índice Z da DMO média (DP) do corpo inteiro ^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)
Alteração do índice Z da DMO média (DP) do corpo inteiro em relação aos valores basais ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Diminuição de pelo menos 6% na DMO da coluna lombar ^b	NA	NA	1,9% (1 indivíduo)	0%	3,8% (2 indivíduos)	3,7% (2 indivíduos)
Diminuição de pelo menos 6% da DMO do corpo inteiro ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 indivíduo)
Aumento (%) da DMO média da coluna lombar	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Aumento (%) da DMO média do corpo inteiro	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = Não aplicável

^a Os índices Z da DMO não foram ajustados em relação à altura e peso

^b Objetivos de segurança primários até à semana 72

No estudo GS-US-174-0144, 89 doentes AgHBe negativos e AgHBe positivos com 2 a < 12 anos, com hepatite B crónica foram tratados com 6,5 mg/kg de tenofovir disoproxil até uma dose máxima de 245 mg (n = 60) ou com placebo (n=29) uma vez por dia, durante 48 semanas. Os doentes não deviam ter sido previamente tratados com tenofovir disoproxil, com ADN VHB > 10⁵ cópias/ml (~ 4,2 log₁₀ UI/ml) e ALT > 1,5 × o limite superior do normal (ULN) no momento do rastreio. Na semana 48, 77% (46 de 60) dos doentes no grupo de tratamento de tenofovir disoproxil e 7% (2 de 29) dos doentes no grupo do placebo tinham ADN VHB < 400 cópias/ml.

Sessenta e seis por cento (38 de 58) dos doentes no grupo de tenofovir disoproxil tinham uma ALT normalizada na semana 48 em comparação com 15% (4 de 27) dos doentes no grupo do placebo. Vinte e cinco por cento (14 de 56) dos doentes no grupo de tenofovir disoproxil e 24% (7 de 29) dos doentes no grupo do placebo atingiram seroconversão de AgHBe na semana 48.

A resposta ao tratamento com tenofovir disoproxil foi comparável em doentes não previamente tratados e em doentes previamente tratados, sendo que 76% (38/50) dos doentes não previamente tratados e 80% (8/10) dos doentes previamente tratados alcançaram ADN-VHB < 400 cópias/ml

(69 UI/ml) na semana 48. A resposta ao tratamento com tenofovir disoproxil também foi semelhante em doentes AgHBe negativos em comparação com os doentes AgHBe positivos no início do estudo, sendo que 77% (43/56) dos doentes AgHBe positivos e 75,0% (3/4) dos doentes AgHBe negativos alcançaram ADN-VHB < 400 cópias/ml (69 UI/ml) na semana 48. A distribuição de genótipos de VHB no início do estudo foi semelhante entre os grupos de TDF e placebo. A maioria dos doentes era genótipo C (43,8%) ou D (41,6%), com uma frequência inferior semelhante dos genótipos A e B (6,7% cada). Apenas 1 doente aleatorizado para o grupo de TDF era genótipo E no início do estudo. Globalmente, as respostas ao tratamento com tenofovir disoproxil foram semelhantes nos genótipos A, B, C e E [75% a 100% dos doentes alcançaram ADN-VHB < 400 cópias/ml (69 UI/ml) na semana 48], havendo uma taxa mais baixa de resposta em doentes com infecção do genótipo D (55%).

Os dados da densidade mineral óssea (DMO) do estudo GS-US-174-0144 são resumidos na Tabela 9:

Tabela 9: Avaliação basal da densidade mineral óssea, no início do estudo e na semana 48

	Valor basal		Semana 48	
	TDF	PLB	TDF	PLB
Índice Z da DMO média (DP) da coluna lombar ^a	0,02 (0,977)	-0,29 (1,229)	-0,11 (0,983)	-0,11 (1,234)
Alteração do índice Z da DMO média (DP) da coluna lombar em relação aos valores basais ^a	NA	NA	-0,12 (0,411)	0,14 (0,330)
Índice Z da DMO média (DP) do corpo inteiro ^a	0,11 (0,743)	-0,05 (1,497)	-0,34 (0,939)	0,20 (1,299)
Alteração do índice Z da DMO média (DP) do corpo inteiro em relação aos valores basais ^a	NA	NA	-0,18 (0,334)	0,22 (0,446)
Diminuição de pelo menos 4% na DMO da coluna lombar	NA	NA	18,3% (11 subjects)	6,9% (2 subjects)
Diminuição de pelo menos 4% da DMO do corpo inteiro	NA	NA	6,7% (4 subjects)	0%
Aumento (%) da DMO média da coluna lombar ^b	NA	NA	3,8%	7,6%
Aumento (%) da DMO média do corpo inteiro	NA	NA	4,5%	8,9%

NA = Não aplicável

^a Índices Z da DMO apenas disponíveis para um número limitado de doentes com dados de referência emparelhados

^b Objetivo secundário até à semana 48

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com tenofovir disoproxil em um ou mais subgrupos da população pediátrica na infecção pelo VIH e na hepatite B crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O tenofovir disoproxil é um pró-fármaco éster solúvel em água que é rapidamente convertido *in vivo* no tenofovir e formaldeído.

O tenofovir é convertido intracelularmente no tenofovir monofosfato e no componente ativo, tenofovir difosfato.

Absorção

Após administração oral de tenofovir disoproxil a doentes infetados pelo VIH, o tenofovir disoproxil é rapidamente absorvido e convertido em tenofovir. A administração de doses múltiplas de tenofovir disoproxil com uma refeição a doentes infetados pelo VIH originou valores médios (%CV) para a C_{max}, AUC, e C_{min} de tenofovir de 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng h/ml e 64,4 (39,4%) ng/ml,

respetivamente. As concentrações séricas máximas de tenofovir são observadas cerca de uma hora após a administração em jejum e cerca de duas horas quando administrado com alimentos. A biodisponibilidade oral do tenofovir a partir do tenofovir disoproxil em doentes em jejum foi de, aproximadamente, 25%. A administração de tenofovir disoproxil com uma refeição rica em lípidos aumentou a biodisponibilidade oral, com um aumento da AUC do tenofovir em, aproximadamente, 40% e a C_{max} em, aproximadamente, 14%. Após administração da primeira dose de tenofovir disoproxil a doentes que foram alimentados, a C_{max} média no soro variou entre 213 e 375 ng/ml. No entanto, a administração de tenofovir disoproxil com uma refeição ligeira não teve um efeito significativo na farmacocinética do tenofovir.

Distribuição

Após a administração intravenosa o volume de distribuição de tenofovir no estado estacionário foi estimado em aproximadamente 800 ml/kg. Após administração oral de tenofovir disoproxil, o tenofovir é distribuído para a maioria dos tecidos com as concentrações mais elevadas nos rins, fígado e conteúdo intestinal (estudos pré-clínicos). A ligação, *in vitro*, do tenofovir às proteínas plasmáticas ou às proteínas séricas foi inferior a 0,7 e 7,2%, respetivamente, acima do intervalo de concentração de 0,01 a 25 µg/ml.

Biotransformação

Os estudos *in vitro* determinaram que nem o tenofovir disoproxil nem o tenofovir são substratos para as enzimas do CYP450. Além do mais, em concentrações substancialmente mais elevadas (aproximadamente 300 vezes) do que as observadas *in vivo*, o tenofovir não inibiu *in vitro* o metabolismo de fármacos mediado por qualquer uma das principais isoformas humanas do CYP450 envolvidos na biotransformação de fármacos (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ou CYP1A1/2). O tenofovir disoproxil, em concentrações de 100 µmol/l, não teve efeito em qualquer das isoformas do CYP450, exceto na CYP1A1/2, onde se observou uma pequena redução (6%), mas estatisticamente significativa no metabolismo do substrato do CYP1A1/2. Com base nestes dados, é pouco provável que ocorram interações clinicamente significativas que envolvam o tenofovir disoproxil e medicamentos metabolizados pelo CYP450.

Eliminação

Tenofovir é principalmente excretado pelos rins, tanto por filtração como pelo sistema de transporte tubular ativo com aproximadamente 70 - 80% da dose excretada sem alterações na urina após a administração intravenosa. A depuração total foi estimada em aproximadamente 230 ml/h/kg (aproximadamente 300 ml/min). A depuração renal foi estimada em aproximadamente 160 ml/h/kg (aproximadamente 210 ml/min), a qual excede a taxa de filtração glomerular. Isto indica que a secreção tubular ativa é uma parte importante da eliminação do tenofovir. Após a administração oral a semivida final do tenofovir é aproximadamente de 12 a 18 horas.

Estudos estabeleceram a via da secreção tubular ativa do tenofovir a ser reabsorvido para as células tubulares proximais através dos transportadores humanos de aniões orgânicos (hOAT) 1 e 3 e a secreção para a urina através da MRP 4 (*MRP 4-multidrug resistant protein 4*).

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética do tenofovir mostrou-se independente da dose de tenofovir disoproxil dentro do intervalo de dose de 75 a 600 mg e não foi afetada pela dosagem repetida a qualquer nível de dose.

Idade

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos em idosos (acima de 65 anos).

Sexo

Dados limitados sobre a farmacocinética do tenofovir em mulheres não apontam para qualquer efeito importante relacionado com o sexo.

Etnicidade

A farmacocinética não foi especificamente estudada em diferentes grupos étnicos.

População pediátrica

VIH-1: A farmacocinética de tenofovir no estado estacionário foi avaliada em 8 adolescentes (com 12 a < 18 anos de idade) infetados pelo VIH-1 com um peso corporal ≥ 35 kg. A C_{max} e a AUC_{tau} médias (\pm DP) foram respetivamente de $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ e de $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g h/ml}$. A exposição do tenofovir atingida em adolescentes que receberam doses diárias orais de 245 mg de tenofovir disoproxil foi semelhante às exposições atingidas em adultos que receberam doses diárias únicas de 245 mg de tenofovir disoproxil.

Hepatite B crónica: A exposição do tenofovir no estado estacionário em adolescentes com infeção pelo VHB (com 12 a < 18 anos de idade) que receberam uma dose diária oral de 245 mg de tenofovir disoproxil foi semelhante às exposições atingidas em adultos que receberam doses diárias únicas de 245 mg de tenofovir disoproxil.

A exposição ao tenofovir em doentes pediátricos infetados pelo VHB com 2 a < 12 anos de idade que receberam uma dose diária oral de tenofovir disoproxil de 6,5 mg/kg de peso corporal (comprimidos ou granulado), até uma dose máxima de 245 mg, foi semelhante às exposições atingidas em doentes pediátricos infetados pelo VIH-1 com 2 a < 12 anos de idade que receberam uma dose diária única de tenofovir disoproxil de 6,5 mg/kg, até uma dose máxima de 245 mg de tenofovir disoproxil.

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos com os comprimidos de 245 mg de tenofovir disoproxil em crianças com menos de 12 anos ou com compromisso renal.

Compromisso renal

Os parâmetros farmacocinéticos do tenofovir foram determinados após a administração de uma dose única de 245 mg de tenofovir disoproxil a 40 doentes adultos sem infeção pelo VIH ou VHB com graus variáveis de compromisso renal definido de acordo com os níveis basais de depuração da creatinina (ClCr) (função renal normal quando a ClCr > 80 ml/min; compromisso renal ligeiro se ClCr = 50-79 ml/min; compromisso renal moderado se ClCr = 30-49 ml/min e compromisso renal grave se ClCr = 10-29 ml/min). Em comparação com doentes com função renal normal, a exposição média (%CV) do tenofovir aumentou de 2.185 (12%) ng h/ml em doentes com ClCr superior a 80 ml/min para 3.064 (30%) ng h/ml, 6.009 (42%) ng h/ml e 15.985 (45%) ng h/ml em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente. Espera-se que as recomendações para ajuste de dose, em doentes com compromisso renal, com intervalos entre doses aumentados, resultem em picos de concentração plasmática superiores e níveis de C_{min} inferiores nos doentes com compromisso renal em comparação com doentes com função renal normal. As suas implicações clínicas resultantes são desconhecidas.

Em doentes com doença renal terminal (ClCr < 10 ml/min) necessitando de hemodiálise, as concentrações de tenofovir entre diálise aumentaram substancialmente durante 48 horas atingindo uma C_{max} média de 1.032 ng/ml e uma AUC_{0-48h} média de 42.857 ng h/ml.

Recomenda-se que o intervalo entre tomas de 245 mg de tenofovir disoproxil seja modificado em doentes adultos com depuração da creatinina inferior a 50 ml/min ou em doentes que já tenham doença renal terminal e necessitem diálise (ver secção 4.2).

Não foi avaliada a farmacocinética do tenofovir em doentes não hemodialisados e com depuração da creatinina inferior a 10 ml/min nem em doentes com doença renal terminal controlados por diálise peritoneal ou outra.

A farmacocinética do tenofovir em doentes pediátricos com compromisso renal não foi avaliada. Não existem dados disponíveis para que sejam feitas recomendações posológicas (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Uma dose única de 245 mg de tenofovir disoproxil foi administrada a doentes adultos não infetados pelo VIH ou pelo VHB, com vários graus de compromisso hepático definidos de acordo com a classificação Child-Pugh-Turcotte (CPT). A farmacocinética do tenofovir não foi substancialmente alterada nos indivíduos com compromisso hepático sugerindo que não é necessário um ajuste da dose

nestes indivíduos. Os valores médios (%CV) da C_{max} e $AUC_{0-\infty}$ do tenofovir foram 223 (34,8%) ng/ml e 2.050 (50,8%) ng h/ml, respectivamente, em indivíduos normais comparativamente com 289 (46,0%) ng/ml e 2.310 (43,5%) ng h/ml em indivíduos com compromisso hepático moderado, e 305 (24,8%) ng/ml e 2.740 (44,0%) ng h/ml em indivíduos com compromisso hepático grave.

Farmacocinética intracelular

Em células mononucleadas do sangue periférico humano (PBMCs) não proliferativas, a semivida do tenofovir difosfato foi de aproximadamente 50 horas, enquanto a semivida em PBMCs estimuladas com fito-hemaglutinina foi de aproximadamente 10 horas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos não clínicos de farmacologia de segurança não revelam riscos especiais para o ser humano. Os estudos de toxicidade de dose repetida em ratos, cães e macacos sujeitos a níveis de exposição superiores ou análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, incluem toxicidade renal e óssea e uma diminuição na concentração sérica de fosfato. A toxicidade óssea foi diagnosticada como osteomalacia (macacos) e redução da densidade mineral óssea (DMO) (ratos e cães). A toxicidade óssea em ratos e cães adultos jovens ocorreu em exposições ≥ 5 vezes a exposição em doentes pediátricos ou adultos; a toxicidade óssea ocorreu em macacos jovens infetados em exposições muito elevadas após administração subcutânea (≥ 40 vezes a exposição em doentes). As descobertas dos estudos realizados em ratos e em macacos indicam que houve uma diminuição na absorção intestinal de fosfato relacionada com a substância com potencial redução secundária na DMO.

Os estudos de genotoxicidade revelaram resultados positivos no ensaio de célula de linfoma de ratinhos *in vitro*, resultados equívocos numa das estirpes usadas no teste de Ames e resultados fracamente positivos num teste de UDS em hepatócitos primários do rato. Contudo, os resultados foram negativos num ensaio de micronúcleo de medula óssea do ratinho *in vivo*.

Os estudos de carcinogenicidade por via oral em ratos e ratinhos apenas revelaram uma baixa incidência de tumores duodenais numa dose extremamente alta em ratinhos. Estes tumores não são, provavelmente, relevantes para os humanos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não demonstraram alterações nos parâmetros de acasalamento, fertilidade, gravidez ou nos parâmetros fetais. No entanto, o tenofovir disoproxil reduziu o índice de viabilidade e o peso das crias em estudos de toxicidade peri- e pós-natal a doses tóxicas para o animal materno.

Avaliação do risco ambiental (ARA)

A substância ativa tenofovir disoproxil e os seus principais produtos de transformação são persistentes no ambiente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose monoidratada
Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Povidona
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Lactose monoidratada

Hipromelose
Dióxido de titânio
Triacetina
Laca de Alumínio de Carmim de Indigo

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos
Prazo de validade após primeira abertura é de 60 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Armazenar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de Polietileno de alta densidade (HDPE) com uma tampa de polipropileno resistente a crianças e selagem por calor de indução (com uma folha de alumínio).
O frasco contém 30 comprimidos revestidos por película e um exsiccante de sílica gel (num recipiente).

As seguintes embalagens estão disponíveis:
Embalagem exterior contendo 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película e embalagem exterior contendo 90 (3 frascos de 30) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Para abrir o frasco pressione a tampa resistente à abertura por crianças para baixo e rode no sentido contrário aos ponteiros do relógio.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1127/001
EU/1/16/1127/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 setembro 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Roménia

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)

• Medidas adicionais de minimização do risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve assegurar que todos os médicos que poderão prescrever/utilizar Tenofovir disoproxil Zentiva em doentes adolescentes recebem um

conjunto de material educacional contendo o Resumo das Características do Medicamento e uma brochura educacional apropriada, como a seguir especificado:

- Brochura educacional para adolescentes em casos de infeção pelo VIH
- Brochura educacional para adolescentes em casos de infeção pelo VHB

As brochuras educacionais para adolescentes em casos de infeção pelo VIH e VHB deverão incluir as seguintes mensagens chave:

- Que é recomendada uma abordagem multidisciplinar para o controlo de doentes adolescentes
- Que existe um risco acrescido de doença renal em doentes infetados pelo VIH e VHB associada a medicamentos contendo tenofovir disoproxil, como por exemplo Tenofovir disoproxil Zentiva
- Que a utilização de Tenofovir disoproxil Zentiva não é recomendada em doentes pediátricos com compromisso renal
- Que a utilização de Tenofovir disoproxil Zentiva deve ser evitada com a utilização concomitante ou recente de medicamentos nefrotóxicos. Se Tenofovir disoproxil Zentiva for utilizado com medicamentos nefrotóxicos, a função renal deve ser monitorizada regularmente, de acordo com o esquema recomendado
- Que os doentes devem ser submetidos a uma avaliação da função renal basal antes de iniciarem a terapêutica com Tenofovir disoproxil Zentiva
- A importância da monitorização regular da função renal durante a terapêutica com Tenofovir disoproxil Zentiva
- Esquema recomendado de monitorização da função renal tendo em consideração a presença ou ausência de fatores de risco adicionais de compromisso renal
- Que se for confirmado que o fosfato sérico é $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l) em qualquer doente adolescente a receber tenofovir disoproxil, a função renal deve ser reavaliada dentro de uma semana. Se se detetar ou suspeitar de anomalias renais, deve recorrer-se a consulta com um nefrologista para se considerar a interrupção do tratamento com Tenofovir disoproxil Zentiva. A interrupção do tratamento com Tenofovir disoproxil Zentiva também deve ser considerada em caso de declínio progressivo da função renal nos casos em que não foi identificada qualquer outra causa
- Que Tenofovir disoproxil Zentiva pode causar uma diminuição da DMO e que se desconhecem presentemente os efeitos das alterações na DMO associados ao Tenofovir disoproxil Zentiva sobre a saúde óssea a longo prazo e sobre o risco futuro de fraturas em doentes adolescentes
- Que se se detetar ou suspeitar de anomalias ósseas, deve recorrer-se a consulta com um endocrinologista e/ou nefrologista

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Rótulo do frasco e embalagem exterior****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg comprimidos revestidos por película
Tenofovir disoproxil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 245 mg de tenofovir disoproxil (como fosfato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose monoidratada.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

90 (3 frascos de 30) revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Usar até 60 dias após a primeira abertura. Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Dia de abertura: [apenas para a embalagem exterior]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1127/001 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/16/1127/002 90 (3x30) comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tenofovir disoproxil Zentiva [apenas para a embalagem exterior]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: [apenas para a embalagem exterior]
SN: [apenas para a embalagem exterior]
NN: [apenas para a embalagem exterior]

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg comprimidos revestidos por película Tenofovir disoproxil

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Tenofovir disoproxil Zentiva comprimidos e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Tenofovir disoproxil Zentiva comprimidos
3. Como utilizar Tenofovir disoproxil Zentiva comprimidos
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Tenofovir disoproxil Zentiva comprimidos
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Se Tenofovir disoproxil Zentiva tiver sido receitado para o seu filho, note que toda a informação que consta deste folheto é dirigida ao seu filho (neste caso leia “o seu filho” em vez de “você”).

1. O que é Tenofovir disoproxil Zentiva comprimidos e para que é utilizado

Tenofovir disoproxil Zentiva contém a substância ativa tenofovir disoproxil. Esta substância ativa é um fármaco antirretroviral ou antiviral utilizado para tratar a infeção pelo VIH ou pelo VHB ou por ambos. O tenofovir é um análogo nucleótido inibidor da transcriptase reversa geralmente conhecido como NRTI que atua interferindo com a atividade normal das enzimas (no VIH transcriptase reversa, na hepatite B a polimerase do ADN) que são fundamentais para que os vírus se possam reproduzir. Tenofovir disoproxil Zentiva deve ser sempre utilizado em associação com outros medicamentos para tratar a infeção pelo VIH.

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg comprimidos é utilizado para tratamento da infeção pelo VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana).

É adequado apenas para:

- **adultos**
- **adolescentes com 12 a menos de 18 anos de idade que já foram tratados** com outros medicamentos para o VIH que já não são totalmente eficazes devido ao desenvolvimento de resistência, ou que causaram efeitos secundários.

Tenofovir disoproxil Zentiva 245 mg comprimidos é também utilizado no tratamento da hepatite B crónica, uma infeção pelo VHB (vírus da hepatite B). É adequado apenas para:

- **adultos**
- **adolescentes com 12 a menos de 18 anos de idade.**

Não é necessário ter VIH para poder ser submetido a tratamento com Tenofovir disoproxil Zentiva para o VHB.

Este medicamento não é uma cura para a infeção pelo VIH. Enquanto tomar Tenofovir disoproxil Zentiva poderá desenvolver, na mesma, infeções ou outras doenças associadas com a infeção pelo VIH.

Pode transmitir o VIH ou o VHB a outros, como tal, é importante tomar as precauções adequadas de modo a evitar a transmissão da infeção a outros.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Tenofovir disoproxil Zentiva

Não utilize Tenofovir disoproxil Zentiva:

- se tem alergia ao tenofovir, tenofovir disoproxil fosfato ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se isto se aplica a si, informe o seu médico de imediato e não tome Tenofovir disoproxil Zentiva

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Tenofovir disoproxil Zentiva

- **Tome precauções para não transmitir a infeção a outras pessoas.** Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretroviral eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas. Tenofovir disoproxil Zentiva não reduz o risco de transmitir VHB a outras pessoas através de contacto sexual ou contaminação com sangue. Deve continuar a tomar as devidas precauções de modo a evitar a transmissão.
- **Se tiver tido uma doença nos rins ou se as análises tiverem apresentado alterações relativas aos seus rins, fale com o seu médico ou farmacêutico.** Tenofovir disoproxil Zentiva não deve ser dado a adolescentes com problemas de rins já existentes. Antes de iniciar o tratamento, o seu médico pode pedir-lhe análises ao sangue para avaliar a função dos seus rins. Tenofovir disoproxil Zentiva pode afetar os seus rins durante o tratamento. O seu médico poderá pedir-lhe análises ao sangue durante o tratamento, para verificar se os seus rins estão a funcionar corretamente. Se for um adulto, o seu médico poderá aconselhá-lo a utilizar os comprimidos com menos frequência. Não diminua a dose prescrita a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Tenofovir disoproxil Zentiva não é geralmente tomado com outros medicamentos que possam prejudicar os seus rins (ver Outros medicamentos e Tenofovir disoproxil Zentiva). Caso isto seja inevitável, o seu médico irá verificar, uma vez por semana, se os seus rins estão a funcionar corretamente.

- **Problemas ósseos.** Alguns doentes adultos infetados pelo VIH em terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada pela falta de fornecimento de sangue ao osso). A duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

Os problemas ósseos (por vezes resultando em fraturas) podem também ocorrer devido a lesão nas células tubulares do rim (ver secção 4, Efeitos secundários possíveis).

- **Se tem ou tiver tido uma doença no fígado, incluindo hepatite, fale com o seu médico.** Os doentes com doença no fígado, incluindo hepatite B ou C crónica, que estejam a ser tratados com medicamentos antirretrovirais, apresentam um risco superior ao normal de sofrerem complicações graves e potencialmente fatais ao nível do fígado. Se tem hepatite B, o seu médico irá considerar exatamente o melhor tratamento para si. Se tem antecedentes de uma doença no fígado ou hepatite B crónica, o seu médico pedir-lhe-á análises ao sangue para monitorizar a sua função hepática.
- **Esteja atento a infeções.** Se tem infeção avançada pelo VIH (SIDA) e tem uma infeção, poderá desenvolver sintomas de infeção e inflamação ou piorar os sintomas de uma infeção já existente, assim que inicie o tratamento com Tenofovir disoproxil Zentiva. Estes sintomas podem indicar que o seu sistema imunitário está melhor e está a combater a infeção. Esteja atento a sinais de inflamação ou infeção assim que inicie a toma de Tenofovir disoproxil Zentiva. Se se aperceber de sinais de inflamação ou infeção, **informe imediatamente o seu médico.**

Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças autoimunes podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

- **Se tem mais de 65 anos, fale com o seu médico ou farmacêutico.** Tenofovir disoproxil Zentiva não foi estudado em doentes com mais de 65 anos de idade. Caso tenha mais de 65 anos e lhe seja receitado Tenofovir disoproxil Zentiva, o seu médico irá observá-lo mais frequentemente.

Crianças e adolescentes

Tenofovir disoproxil Zentiva é adequado para:

- **Adolescentes infetados pelo VIH-1 com 12 a menos de 18 anos de idade que pesam pelo menos 35 kg e que já foram tratados** com outros medicamentos para o VIH que já não são totalmente eficazes devido ao desenvolvimento de resistência, ou que causaram efeitos secundários.
- **Adolescentes infetados pelo VHB com 12 a menos de 18 anos de idade que pesam pelo menos 35 kg.**

Tenofovir disoproxil Zentiva **não** é adequado para os seguintes grupos:

- **Não se destina a crianças infetadas pelo VIH** com menos de 12 anos de idade.
- **Não se destina a crianças infetadas pelo VHB** com menos de 12 anos de idade.

Posologia, ver secção 3, Como tomar Tenofovir disoproxil Zentiva.

Outros medicamentos e Tenofovir disoproxil Zentiva

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

- **Não interrompa outros medicamentos anti-VIH**, prescritos pelo seu médico, quando iniciar o tratamento com Tenofovir disoproxil Zentiva se tiver infeção pelo VIH e pelo VHB.
- **Não tome Tenofovir disoproxil Zentiva** se já estiver a tomar outros medicamentos contendo tenofovir disoproxil ou tenofovir alafenamida. Não tome Tenofovir disoproxil Zentiva juntamente com medicamentos contendo adefovir dipivoxil (um medicamento utilizado no tratamento da hepatite B crónica).

- **É muito importante informar o seu médico se estiver a tomar outros medicamentos que possam prejudicar os seus rins.**

Estes incluem:

- aminoglicosídeos, pentamidina ou vancomicina (para infeções bacterianas)
 - anfotericina B (para infeções fúngicas)
 - foscarneto, ganciclovir ou cidofovir (para infeções virais)
 - interleucina-2 (para tratamento do cancro)
 - adefovir dipivoxil (para VHB)
 - tacrolímus (supressor do sistema imunitário)
 - anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, para aliviar a dor óssea ou a dor muscular)
- **Outros medicamentos que contêm didanosina (para infeção pelo VIH):** Tomar Tenofovir disoproxil Zentiva com outros medicamentos antivirais que contêm didanosina pode aumentar os níveis de didanosina no seu sangue e pode reduzir as contagens de células CD4. Foram notificadas, raramente, inflamação do pâncreas e acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue), que ocasionalmente causou morte, quando foram tomados em conjunto medicamentos contendo tenofovir disoproxil e didanosina. O seu médico irá considerar cuidadosamente se deverá tratá-lo com associações de tenofovir e didanosina.
 - **Também é importante que informe o seu médico** se estiver a tomar ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para tratar a infeção por hepatite C.

Tenofovir disoproxil Zentiva com alimentos e bebidas

Tome Tenofovir disoproxil Zentiva com alimentos (por exemplo, uma refeição ou um lanche).

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

- **Não deverá tomar Tenofovir disoproxil Zentiva durante a gravidez**, a menos que especificamente discutido com o seu médico. Apesar de existirem dados clínicos limitados sobre a utilização de Tenofovir disoproxil Zentiva em mulheres grávidas, este não é habitualmente utilizado, a menos que seja absolutamente necessário.
- **Se engravidar**, ou estiver a planear engravidar, consulte o seu médico acerca dos potenciais benefícios e riscos da sua terapêutica antirretroviral para si e para a sua criança.
- **Se tomou Tenofovir disoproxil Zentiva** durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue e outros testes de diagnóstico regulares para verificar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram NRTIs durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infeção pelo VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos secundários.
- **Não deverá amamentar durante o tratamento com Tenofovir disoproxil Zentiva.** Isto deve-se ao facto de que a substância ativa deste medicamento é excretada no leite humano.
- Se é uma mulher infetada pelo VIH ou pelo VHB recomenda-se que não amamente para evitar a transmissão do vírus ao bebé através do leite.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tenofovir disoproxil Zentiva pode causar tonturas. Se sentir tonturas enquanto estiver a tomar Tenofovir disoproxil Zentiva, **não conduza ou ande de bicicleta** e não utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Tenofovir disoproxil Zentiva contém lactose monoidratada

Tenofovir disoproxil Zentiva contém lactose monoidratada. Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, deverá contactá-lo antes de tomar este medicamento.

3. Como utilizar Tenofovir disoproxil Zentiva

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é:

- **Adultos: Um comprimido por dia com alimentos** (por exemplo, uma refeição ou um lanche).
- **Adolescentes com 12 a menos de 18 anos de idade que pesam pelo menos 35 kg: Um comprimido por dia com alimentos** (por exemplo, uma refeição ou um lanche).

Se tiver dificuldade particular em engolir, pode desfazer o comprimido com a ajuda de uma colher. Em seguida, dissolva o pó em cerca de 100 ml (meio copo) de água, sumo de laranja ou sumo de uva e beba imediatamente.

- **Tomar sempre a dose recomendada pelo seu médico.** Isto para ter a certeza que o seu medicamento é totalmente eficaz, e para reduzir o risco de desenvolvimento de resistência ao tratamento. Não altere a dose a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.
- **Se é um adulto e tiver problemas com os seus rins,** o seu médico pode aconselhá-lo a tomar Tenofovir disoproxil Zentiva menos frequentemente.
- Se tiver VHB o seu médico poderá disponibilizar-lhe um teste de VIH, para verificar se está infetado por ambos os vírus, VHB e VIH.

Consulte o folheto informativo dos outros medicamentos antirretrovirais para orientação sobre o modo como tomar esses medicamentos.

Se tomar mais Tenofovir disoproxil Zentiva do que deveria

Se acidentalmente tomar demasiados comprimidos de Tenofovir disoproxil Zentiva pode estar em maior risco de ter efeitos secundários possíveis com este medicamento (ver secção 4, Efeitos secundários possíveis). Contacte o seu médico ou aconselhe-se junto do serviço de urgência mais próximo. Mantenha o frasco de comprimidos consigo para que facilmente possa descrever o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Tenofovir disoproxil Zentiva

É importante que não falhe nenhuma dose de Tenofovir disoproxil Zentiva. Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Tenofovir disoproxil Zentiva, verifique o tempo que decorreu desde a altura em que a deveria ter tomado.

- **Se tiverem decorrido menos de 12 horas** após a hora em que é habitualmente tomada, tome-a o mais rapidamente possível, e depois tome a sua dose seguinte à hora do costume.
- **Se tiverem decorrido mais de 12 horas** desde que deveria ter tomado a dose, não tome a dose que falhou. Espere e tome a dose seguinte à hora do costume. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se vomitar em menos de 1 hora após a toma de Tenofovir disoproxil Zentiva, tome outro comprimido. Não terá de tomar outro comprimido se tiver vomitado após 1 hora da toma de Tenofovir disoproxil Zentiva.

Se parar de tomar Tenofovir disoproxil Zentiva

Não interrompa o tratamento com Tenofovir disoproxil Zentiva sem o consentimento do seu médico. Parar o tratamento com Tenofovir disoproxil Zentiva pode resultar numa diminuição da efetividade do tratamento recomendado pelo seu médico.

Se tiver hepatite B ou VIH e hepatite B em conjunto (coinfecção), é muito importante não parar o tratamento com Tenofovir disoproxil Zentiva sem previamente consultar o seu médico. Alguns doentes apresentaram análises ao sangue ou sintomas indicativos de que a sua hepatite tinha agravado após interrupção do tratamento com Tenofovir disoproxil Zentiva. Poderá necessitar de análises ao sangue durante vários meses após interrupção do tratamento. Nalguns doentes com doença do fígado avançada ou cirrose, a interrupção do tratamento não é recomendada pois pode levar a um agravamento da sua hepatite.

- Fale com o seu médico antes de parar de tomar Tenofovir disoproxil Zentiva por qualquer razão, particularmente se detetar alguns efeitos secundários ou tiver qualquer outra doença.
- Informe imediatamente o seu médico se surgirem quaisquer sintomas novos ou pouco habituais após parar o tratamento, particularmente sintomas que associaria à sua hepatite B.
- Consulte o seu médico antes de voltar a tomar Tenofovir disoproxil Zentiva em comprimidos.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves possíveis: informe imediatamente o seu médico

Acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue) é um efeito secundário raro (pode afetar até 1 em 1 000 pessoas) mas grave que pode ser fatal. Os seguintes efeitos secundários podem ser sinais de acidose láctica:

- respiração rápida e profunda
- sonolência
- sentir-se enjoado (náuseas), vômitos e dor de estômago

Caso pense que possa ter **acidose láctica**, **contacte imediatamente o seu médico**.

Outros efeitos secundários graves possíveis

Os efeitos secundários seguintes são **pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- **dor de barriga** (abdómen) causada por inflamação do pâncreas,
- lesão nas células tubulares do rim.

Os efeitos secundários seguintes são **raros** (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas):

- inflamação do rim, **aumento da quantidade de urina e sentir sede**,
- **alterações na urina e dor nas costas** causadas por problemas de rins, incluindo insuficiência renal,

- perda de resistência dos ossos (com **dor nos ossos** e por vezes resultando em fraturas), que pode ocorrer devido a lesão nas células tubulares do rim,
- **fígado gordo**.

Se pensa que pode ter qualquer destes efeitos secundários graves, fale com o seu médico.

Efeitos secundários mais frequentes

Os efeitos secundários seguintes são **muito frequentes** (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- diarreia,
- sentir-se mal (vómitos),
- sentir-se enjoado (náuseas),
- vertigens,
- erupção cutânea,
- fraqueza.

As análises também podem revelar:

- diminuição do fosfato no sangue.

Outros efeitos secundários possíveis

Os efeitos secundários seguintes são **frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dor de cabeça,
- dor no estômago,
- cansaço,
- enfartamento,
- flatulência.

As análises também podem revelar:

- problemas do fígado

Os efeitos secundários seguintes são **pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- perda de força muscular, dor ou fraqueza muscular

As análises também podem revelar:

- diminuição do potássio no sangue,
- aumento da creatinina no sangue,
- problemas do pâncreas.

A perda de força muscular, perda de resistência dos ossos (com dor nos ossos e por vezes resultando em fraturas), dor muscular, fraqueza muscular e diminuição do potássio ou fosfato no sangue podem ocorrer devido a lesão nas células tubulares do rim.

Os efeitos secundários seguintes são **raros** (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas):

- dor de barriga (abdómen) causada por inflamação do fígado,
- inchaço da face, lábios, língua e garganta.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tenofovir disoproxil Zentiva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Usar até 60 dias após a primeira abertura. Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tenofovir disoproxil Zentiva

- A substância ativa é o tenofovir. Cada comprimido de Tenofovir disoproxil Zentiva contém 245 mg de tenofovir disoproxil (equivalente a 291,5 mg de tenofovir disoproxil fosfato).
- Os outros componentes são:
- Núcleo do comprimido: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio.
Revestimento: lactose monoidratada, hipromelose, dióxido de titânio, triacetina, laca de alumínio de carmim de indigo.

Qual o aspeto de Tenofovir disoproxil Zentiva e conteúdo da embalagem

Tenofovir disoproxil Zentiva comprimidos revestidos por película são oblongos, de cor azul clara com dimensões aproximadas de 17,2 x 8,2 mm.

Estão disponíveis as seguintes tamanhos de embalagem:

A embalagem exterior contém 1 frasco de 30 comprimidos revestidos por película e 3 frascos de 30 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Para abrir o frasco pressione a tampa resistente à abertura por crianças para baixo e rode no sentido contrário aos ponteiros do relógio.

Cada frasco contém um excicante de sílica gel que deve ser mantido no frasco para ajudar a proteger os seus comprimidos. O excicante de sílica gel está contido num recipiente separado e não deve ser engolido.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
República Checa

Fabricante

S.C. Zentiva S.A.
50 Theodor Pallady Blvd.
Bucharest 032266
Roménia

ou

Winthrop Arzneimittel GmbH
Brüningstraße 50
65926 Frankfurt am Main
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 280 86 420
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 359 2 805 72 08
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva, k.s.
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva, k.s.
Tel: +34 931 815 250
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva, k.s.
Tel: +385 155 17 772
PV-Croatia@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva, k.s.
Tel.: +36 165 55 722
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 277 82 052
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva, k.s.
Tlf: +47 219 66 203
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +40 021.304.7597
zentivaRO@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 766 803 944
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva, k.s.
Sími: +354 539 0650
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39-02-38598801
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +357 240 30 144
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva, k.s.
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva, k.s.
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

United Kingdom

Zentiva Pharma UK Limited
Tel: +44 (0) 845 372 7101
PV-United-Kingdom@zentiva.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para tenofovir disoproxil, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Dada a diminuição da utilização de didanosina em associação com tenofovir disoproxil e na ausência de casos de acidose láctica notificados com esta coadministração desde 2015, é considerado adequado remover a descrição das advertências relativas a esta coadministração na secção 4.4 do RCM e removê-las totalmente da secção 4.8 do RCM, revendo as informações que constam atualmente na secção 4.5 do RCM.

Com base nos dados acumulados até à data, relativos à utilização de tenofovir disoproxil no contexto da prevenção da transmissão da infeção pelo vírus da hepatite B (VHB) da mãe para o filho, é adicionada uma frase na secção 4.6 do RCM para fornecer os principais dados de segurança de três estudos que avaliaram o tenofovir disoproxil neste contexto.

Com base numa revisão cumulativa atualizada sobre a acidose láctica apresentada pelo titular da autorização de introdução no mercado, com foco especial nos 55 novos casos notificados desde a última revisão realizada em 2014, o PRAC recomenda a adição de uma frase na secção 4.8 do RCM devido à gravidade dos casos (2 desfechos fatais).

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a tenofovir disoproxil, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) tenofovir disoproxil se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.