|  |
| --- |
| Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Tenofovir disoproxil Viatris, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMA/T/0000224787).Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tenofovir-disoproxil-viatris>  |

**ANEXA I**

# REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conţine 245 mg de tenofovir disoproxil (sub formă de maleat).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conţine lactoză monohidrat 155 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albastră, cu diametrul de 12,20 ± 0,20 mm, marcat cu „TN245” pe o parte şi cu „Mˮ pe cealaltă parte.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Infecţia cu HIV‑1

Tenofovir disoproxil 245 mg comprimate filmate este indicat, în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, în tratamentul pacienţilor adulţi infectaţi cu HIV‑1.

La adulţi, demonstrarea beneficiului tratamentului cu tenofovir disoproxil în infecţia cu HIV‑1 se bazează pe rezultatele unui studiu efectuat la pacienţi netrataţi anterior, inclusiv pacienţi cu o încărcătură virală mare (> 100 000 copii/ml), şi a unor studii în care tenofovir disoproxil a fost adăugat la terapia stabilă de fond (în principal triplă terapie), la pacienţi trataţi anterior cu antiretrovirale, dar la care au apărut semne incipiente de eşec al controlului virusologic (< 10 000 copii/ml, majoritatea pacienţilor având < 5 000 copii/ml).

Tenofovir disoproxil 245 mg comprimate filmate este indicat, de asemenea, în tratamentul adolescenţilor infectaţi cu HIV‑1, cu rezistenţă la INRT sau toxicităţi care împiedică utilizarea de medicamente de primă linie, cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani.

Alegerea tenofovir disoproxil în tratamentul pacienţilor infectaţi cu HIV‑1 trataţi anterior cu medicamente antiretrovirale trebuie să se bazeze pe testarea rezistenţei virale individuale şi/sau pe istoricul tratamentelor urmate anterior de pacienţi.

Infecţia cu virusul hepatitic B

Tenofovir disoproxil 245 mg comprimate filmate este indicat în tratamentul hepatitei B cronice la adulţi cu:

* boală hepatică compensată, cu dovezi de replicare virală activă, concentraţie serică a alaninaminotransferazei (ALT/TGP) persistent crescută şi dovada histologică a inflamaţiei active şi/sau fibrozei (vezi pct. 5.1).
* dovezi privind prezenţa virusului hepatitic B rezistent la lamivudină (vezi pct. 4.8 şi 5.1).
* boală hepatică decompensată (vezi pct. 4.4, 4.8 şi 5.1).

Tenofovir disoproxil 245 mg comprimate filmate este indicat în tratamentul hepatitei B cronice la adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani cu:

* boală hepatică compensată şi dovezi de boală imună activă, adică replicare virală activă, concentraţie serică persistent crescută a ALT sau confirmarea histologică a inflamaţiei şi/sau fibrozei moderată până la severă. În ceea ce privește decizia de inițiere a tratamentului la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8 şi 5.1.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul trebuie iniţiat sub supravegherea unui medic cu experienţă privind conduita terapeutică în cazul infecţiei cu HIV şi/sau în tratamentul hepatitei B cronice.

Doze

*Adulţi*

Doza de tenofovir disoproxil recomandată pentru tratamentul infecţiei cu HIV sau pentru tratamentul hepatitei B cronice este de un comprimat de 245 mg, administrat oral, o dată pe zi, împreună cu alimente.

Decizia de tratament la copii și adolescenți trebuie bazată pe analiza atentă a nevoilor individuale ale pacientului și prin raportare la ghidurile actuale privind tratamentul copiilor și adolescenților, inclusiv valoarea informațiilor histologice la momentul inițial. Beneficiile supresiei virale pe termen lung cu terapie continuă trebuie puse în balanță cu riscul tratamentului prelungit, inclusiv apariția virusului hepatitic B rezistent și incertitudinile privind impactul pe termen lung asupra sistemului osos și toxicitatea renală (vezi pct. 4.4).

ALT serică trebuie să fie crescută în mod persistent timp de cel puțin 6 luni anterior tratamentului la copii și adolescenți cu boală hepatică compensată cauzată de hepatita B cronică Ag HBe pozitivă; și timp de cel puțin 12 luni la pacienții cu boală Ag HBe negativă.

*Durata tratamentului la copii și adolescenți cu hepatită B cronică*

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

* La pacienţii cu Ag HBe pozitiv, fără ciroză hepatică, tratamentul trebuie administrat timp de cel puţin 12 luni după ce s-a confirmat seroconversia HBe (dispariţia Ag HBe şi dispariţia ADN VHB cu detecţia anticorpilor anti-HBe în două probe serice distanțate la interval de cel puțin 3‑6 luni) sau până când are loc seroconversia HBs sau până la pierderea eficacităţii (vezi pct. 4.4). Concentraţia serică a ALT şi valorile ADN VHB trebuie urmărite periodic după întreruperea tratamentului, pentru a detecta orice recidivă virusologică tardivă.
* La pacienţii cu Ag HBe negativ, fără ciroză hepatică, tratamentul trebuie administrat cel puţin până la seroconversia HBs sau până când există o dovadă a pierderii eficacităţii. Întreruperea tratamentului poate fi luată de asemenea în considerare după atingerea supresiei virologice stabile (adică timp de cel puțin 3 ani), cu condiția monitorizării periodice a concentrațiilor serice de ALT și ADN VHB după întreruperea tratamentului, pentru a detecta orice recidivă virologică tardivă. În cazul tratamentului prelungit timp de peste 2 ani, se recomandă reevaluarea periodică pentru a se confirma că o continuare a tratamentului ales rămâne adecvată pentru pacient.

La pacienții adulți cu boală hepatică decompensată sau cu ciroză, nu se recomandă oprirea tratamentului.

Pentru tratarea infecţiei cu HIV-1 şi a hepatitei B cronice la adulţii cărora nu li se poate administra o doză în formă solidă, se pot căuta alte forme de prezentare adecvate, dacă sunt disponibile.

Tenofovir disoproxil Viatris este disponibil numai sub formă de comprimate filmate de 245 mg. Se pot căuta alte forme de prezentare alternative disponibile.

*Copii şi adolescenţi*

*HIV‑1:* La adolescenţii cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani şi care cântăresc ≥ 35 kg, doza de tenofovir disoproxil recomandată este de 245 mg (un comprimat), administrată oral, o dată pe zi, împreună cu alimente (vezi pct. 4.8 şi 5.1).

Doze reduse de tenofovir disoproxil se utilizează pentru tratarea infecţiilor cu HIV-1 la pacienţii copii cu vârste între 2 şi 12 ani. Având în vedere că Tenofovir disoproxil Viatris este disponibil numai sub formă de comprimate filmate de 245 mg, acesta nu este adecvat pentru utilizarea la pacienţii copii cu vârste între 2 şi 12 ani. Se pot căuta alte forme de prezentare alternative disponibile.

Siguranţa şi eficacitatea tenofovir disoproxilului la copiii infectaţi cu HIV‑1, cu vârsta sub 2 ani, nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

*Hepatită B cronică:* La adolescenţii cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani şi care cântăresc ≥ 35 kg, doza de tenofovir disoproxil recomandată este de 245 mg (un comprimat), administrată oral, o dată pe zi, împreună cu alimente (vezi pct. 4.8 şi 5.1). Deocamdată nu se cunoaşte durata optimă a tratamentului.

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

Pentru tratarea infecţiei cu HIV-1 şi a hepatitei B cronice la adolescenţii cu vârste între 12 şi 18 ani cărora nu li se poate administra o doză în formă solidă, se pot căuta alte forme de prezentare adecvate, dacă sunt disponibile.

*Doză omisă*

Dacă un pacient omite o doză de tenofovir disoproxil şi trec mai puţin de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată, pacientul trebuie să ia tenofovir disoproxil cât mai curând posibil, împreună cu alimente, şi apoi să revină la schema de administrare normală. Dacă un pacient omite o doză de tenofovir disoproxil şi trec mai mult de 12 ore de la momentul când aceasta trebuia administrată şi este aproape momentul la care trebuie să ia următoarea doză, pacientul nu trebuie să mai ia doza omisă şi trebuie numai să respecte schema de administrare obişnuită.

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

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici*

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

*Insuficienţă renală*

Tenofovir este eliminat prin excreţie renală, iar expunerea la tenofovir creşte la pacienţii cu disfuncţie renală.

Adulţi

Există date limitate cu privire la siguranţa şi eficacitatea tenofovir disoproxilului la pacienţii adulţi cu insuficienţă renală moderată şi severă (cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min) şi nu s-au evaluat datele privind siguranţa pe termen lung în cazul insuficienţei renale uşoare (clearance-ul creatininei 50‑80 ml/min). Ca urmare, la pacienţii adulţi cu insuficienţă renală tenofovir disoproxilul trebuie utilizat numai dacă se consideră că potenţialele beneficii ale tratamentului depăşesc eventualele riscuri. Se recomandă administrarea de tenofovir disoproxil 33 mg/g granule cu scopul de a furniza o doză zilnică redusă de tenofovir disoproxil pentru pacienţii adulţi cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min, inclusiv pentru pacienții care efectuează ședințe de hemodializă.

*Insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 50‑80 ml/min)*

Datele limitate provenite din studii clinice sugerează posibilitatea administrării a 245 mg de tenofovir disoproxil o dată pe zi la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară.

*Insuficienţă renală moderată (clearance-ul creatininei 30‑49 ml/min)*

Având în vedere că utilizând comprimatele de 245 mg nu este posibilă administrarea unei doze mai mici, se pot utiliza comprimate filmate de 245 mg prelungindu-se intervalele dintre doze. Poate fi utilizată administrarea a 245 mg tenofovir disoproxil la interval de 48 ore, pe baza modelelor datelor de farmacocinetică obţinute în cazul administrării unei doze unice la persoane HIV seronegative şi neinfectate cu VHB, având grade variabile de insuficienţă renală, inclusiv insuficienţă renală în stadiu final, necesitând hemodializă, dar aceasta nu a fost confirmată în studii clinice. De aceea, răspunsul clinic la tratament şi funcţia renală trebuie monitorizate cu atenţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

*Insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) şi pacienţi care efectuează şedinţe de hemodializă*

Ajustarea corectă a dozei nu se poate aplica din cauza lipsei unor comprimate de puteri diferite, astfel încât nu este recomandată utilizare la acest grup de pacienţi. Dacă nu este disponibil niciun tratament alternativ, se pot prelungi intervalele dintre doze după cum urmează:

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

Pacienţi care efectuează şedinţe de hemodializă: se pot administra 245 mg tenofovir disoproxil la interval 7 zile, după terminarea şedinţei de hemodializă\*.

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

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

Nu sunt disponibile recomandări privind schema de dozaj la pacienţii care nu efectuează şedinţe de hemodializă care au un clearance al creatininei < 10 ml/min.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea tenofovir disoproxilului la pacienţii copii și adolescenți cu insuficienţă renală (vezi pct. 4.4).

*Insuficienţă hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

În cazul întreruperii tratamentului cu tenofovir disoproxil la pacienţii cu hepatită B cronică, cu sau fără infecţie concomitentă cu HIV, aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie, pentru a detecta apariţia exacerbării hepatitei (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Comprimatele de Tenofovir disoproxil Viatris trebuie administrate o dată pe zi, oral, împreună cu alimente.

Totuşi, în situaţii speciale, comprimatele filmate Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg pot fi administrate după dizolvarea comprimatului în cel puţin 100 ml de apă, suc de portocale sau suc de struguri.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Generale

Înaintea iniţierii tratamentului cu tenofovir disoproxil posibilitatea testării anticorpilor anti‑HIV trebuie oferită tuturor pacienţilor infectaţi cu VHB (vezi mai jos *Infecţia concomitentă cu HIV‑1 şi virusul hepatitic B*).

*Hepatită B cronică*

Pacienţii trebuie atenţionaţi că nu s‑a demonstrat faptul că tenofovir disoproxilul previne riscul de transmitere a infecţiei cu VHB la alte persoane, prin contact sexual sau contaminare cu sânge. Se impune respectarea în continuare a măsurilor de precauţie corespunzătoare.

Administrare concomitentă a altor medicamente

* Tenofovir disoproxil Viatris nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conţin tenofovir disoproxil sau tenofovir alafenamidă.
* Administrarea simultană a tenofovir disoproxilului şi a didanosinei nu este recomandată.
* Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil şi didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Tripla terapie cu nucleozide/nucleotide

Au fost raportate rate ridicate de eşec al controlului virusologic, precum şi apariţia precoce a rezistenţei la tratament la pacienţii cu HIV, atunci când tenofovir disoproxilul a fost administrat o dată pe zi, în asociere cu lamivudină şi abacavir sau în asociere cu lamivudină şi didanozină.

Efecte la nivel renal şi la nivelul osului la adulţi

*Efecte la nivel renal*

Tenofovir este eliminat în principal pe cale renală. În cursul utilizării clinice a tenofovir disoproxilului a fost observată apariţia insuficienţei renale a concentraţiilor crescute de creatinină, a hipofosfatemiei şi a tubulopatiei proximale (inclusiv sindrom Fanconi) (vezi pct. 4.8).

*Monitorizare renală*

În cazul tuturor pacienţilor, înaintea iniţierii tratamentului cu tenofovir disoproxil, se recomandă calcularea clearance-ului creatininei, precum şi monitorizarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat) după două până la patru săptămâni de tratament, după trei luni de tratament și, ulterior, la interval de trei până la șase luni, la pacienții fără factori de risc renal. La pacienţii care prezintă risc de a dezvolta insuficienţă renală, este necesară o monitorizare mai frecventă a funcţiei renale.

*Conduita terapeutică la nivel renal*

La pacienţii adulţi trataţi cu tenofovir disoproxil, în cazul în care concentraţia plasmatică de fosfat este < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) sau clearance-ul creatininei scade < 50 ml/min, funcţia renală trebuie reevaluată într‑o săptămână, inclusiv determinarea glicemiei, a concentraţiei sanguine de potasiu şi a glucozuriei (vezi pct. 4.8, tubulopatie proximală). De asemenea, se impune evaluarea cu atenţie a necesităţii de întrerupere a tratamentului cu tenofovir disoproxil la pacienţii adulţi cu clearance-ul creatininei redus < 50 ml/min sau cu concentraţii plasmatice de fosfat reduse < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Trebuie luată, de asemenea, în considerare întreruperea tratamentului cu tenofovir disoproxil în cazul declinului progresiv al funcției renale, atunci când nu a fost identificată nicio altă cauză.

*Administrarea concomitentă şi riscul de toxicitate renală*

În general, se recomandă evitarea administrării de tenofovir disoproxil în cazul utilizării concomitente sau recente a unui medicament nefrotoxic (de exemplu aminoglicozide, amfotericină B, foscarnet, ganciclovir, pentamidină, vancomicină, cidofovir sau interleukină‑2). Dacă utilizarea concomitentă de tenofovir disoproxil şi medicamente nefrotoxice nu poate fi evitată, funcţia renală trebuie monitorizată săptămânal.

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

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

Tenofovir disoproxilul nu a fost evaluat din punct de vedere clinic la pacienţii cărora li se administrează medicamente secretate prin intermediul aceleiaşi căi renale, incluzând proteinele transportoare ale Transportorului Uman de Anioni Organici (TUAO) 1 şi 3 sau MRP 4 (de exemplu cidofovir, medicament cu potenţial nefrotoxic cunoscut). Aceste proteine transportoare renale pot fi răspunzătoare pentru secreţia tubulară şi, parţial, pentru eliminarea renală a tenofovirului şi cidofovirului. În consecinţă, farmacocinetica acestor medicamente care sunt secretate prin intermediul aceleiaşi căi renale, incluzând proteinele transportoare TUAO 1 şi 3 sau MRP 4, poate varia dacă sunt administrate concomitent. Dacă nu este absolut necesară, administrarea concomitentă a acestor medicamente secretate prin intermediul aceleiaşi căi renale nu este recomandată; în cazul în care asemenea administrare nu poate fi evitată, funcţia renală trebuie monitorizată săptămânal (vezi pct. 4.5).

*Insuficienţă renală*

Siguranţa renală în cazul administrării tenofovir disoproxilului a fost studiată numai în mică măsură la pacienţi adulţi cu funcţie renală alterată (clearance-ul creatininei < 80 ml/min).

*Pacienţi adulţi cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min, inclusiv pacienţi care efectuează şedinţe de hemodializă*

Există date limitate cu privire la siguranţa şi eficacitatea tenofovir disoproxilului la pacienţii cu funcţie renală alterată. În consecinţă, tenofovir disoproxilul trebuie utilizat numai dacă se consideră că potenţialele beneficii ale tratamentului depăşesc eventualele riscuri. La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) şi la pacienţii care necesită hemodializă, nu se recomandă utilizarea de tenofovir disoproxil. Dacă nu sunt disponibile tratamente alternative, intervalul dintre doze trebuie ajustat şi funcţia renală trebuie monitorizată cu atenţie (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

*Efecte la nivelul osului*

Tulburările osoase, cum ar fi osteomalacia, care se pot manifesta sub formă de dureri osoase persistente sau agravante și care pot contribui ocazional la apariția fracturilor, pot fi asociate cu tubulopatia renală proximală indusă de tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.8).

Reducerea densității minerale osoase (DMO) a fost observată la administrarea de tenofovir disoproxil în studii clinice controlate randomizate cu o durată de până la 144 de săptămâni la pacienți infectați cu HIV sau VHB (vezi pct. 4.8 și 5.1). Această reducere a DMO s-a ameliorat în general după întreruperea tratamentului.

În cadrul altor studii (prospective și transversale), cele mai importante scăderi ale DMO au fost observate la pacienții tratați cu tenofovir disoproxil ca parte a unei scheme de tratament care conține un inhibitor de protează potențat.

În ansamblu, având în vedere tulburările osoase asociate cu tenofovir disoproxilul și limitările datelor pe termen lung privind impactul tenofovir disoproxilului asupra sănătății osoase și a riscului de apariție a fracturilor, pentru pacienții cu osteoporoză sau cu antecedente de fracturi osoase trebuie luate în considerare scheme de tratament alternative.

În cazul în care sunt suspectate sau detectate tulburări osoase, pacientul trebuie consultat de către un medic specialist.

Efecte la nivel renal şi la nivelul osului la copii şi adolescenţi

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

*Efecte la nivel renal*

La pacienţii copii și adolescenți infectaţi cu HIV‑1, cu vârsta cuprinsă între 2 şi < 12 ani, s-au raportat reacţii adverse la nivel renal compatibile cu tubulopatia renală proximală în studiul clinic GS‑US‑104‑0352 (vezi pct. 4.8 şi 5.1).

*Monitorizare renală*

La fel ca la adulţi, înaintea iniţierii tratamentului se recomandă evaluarea funcţiei renale (clearance-ul creatininei şi concentraţia plasmatică de fosfat), precum şi monitorizarea acesteia în timpul tratamentului (vezi mai sus).

*Conduita terapeutică la nivel renal*

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

*Administrarea concomitentă şi riscul de toxicitate renală*

Se aplică aceleaşi recomandări ca pentru adulţi (vezi mai sus).

*Insuficienţă renală*

Nu se recomandă utilizarea tenofovir disoproxilului la pacienţii copii și adolescenți cu insuficienţă renală (vezi pct. 4.2). Tratamentul cu tenofovir disoproxil nu trebuie iniţiat la pacienţii copii și adolescenți cu insuficienţă renală şi trebuie întrerupt la pacienţii copii și adolescenți care prezintă insuficienţă renală pe durata tratamentului cu tenofovir disoproxil.

*Efecte la nivelul osului*

Tenofovir disoproxilul poate determina reducerea DMO. Efectele modificărilor DMO asociate administrării de tenofovir disoproxil asupra calităţii pe termen lung a sistemului osos şi riscului ulterior de fracturi sunt incerte (vezi pct. 5.1).

În cazul în care sunt detectate sau suspectate tulburări osoase la pacienţii copii și adolescenți, pacientul trebuie consultat de către un medic endocrinolog şi/sau nefrolog.

Afecţiuni hepatice

Datele privind siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu transplant hepatic sunt foarte limitate.

Există date limitate privind siguranţa şi eficacitatea tenofovir disoproxilului la pacienţii infectaţi cu VHB cu boală hepatică decompensată, care au un scor Child‑Pugh‑Turcotte (CPT) > 9. Aceşti pacienţi pot prezenta un risc mai mare de reacţii adverse hepatice sau renale grave. Prin urmare, la această grupă de pacienţi trebuie monitorizaţi îndeaproape parametrii hepatobiliari şi renali.

*Exacerbări ale hepatitei*

*Acutizări în timpul tratamentului:* Exacerbările spontane ale hepatitei B cronice sunt relativ frecvente şi se caracterizează prin creşterea tranzitorie a concentraţiei serice a ALT. După iniţierea terapiei antivirale, concentraţia serică a ALT poate creşte la unii pacienţi (vezi pct. 4.8). La pacienţii cu boală hepatică compensată, aceste creşteri ale concentraţiei serice a ALT nu sunt, în general, însoţite de o creştere a concentraţiilor bilirubinei serice sau de decompensare hepatică. Pacienţii cu ciroză hepatică pot prezenta un risc crescut de decompensare hepatică în urma exacerbării hepatitei şi, în consecinţă, trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul tratamentului.

*Acutizări după întreruperea tratamentului:* Exacerbările hepatitei au fost, de asemenea, raportate la pacienţi care au întrerupt tratamentul pentru hepatită B. Exacerbările după terminarea tratamentului sunt, de regulă, asociate cu creşterea valorilor ADN VHB şi în majoritatea cazurilor par a fi autolimitate. Cu toate acestea, au fost raportate exacerbări severe, inclusiv cu evoluţie letală. Funcţia hepatică trebuie monitorizată la intervale repetate, atât clinic, cât şi prin analize de laborator, timp de cel puţin 6 luni după întreruperea tratamentului hepatitei B. Dacă este necesar se poate relua tratamentul hepatitei B. Nu se recomandă întreruperea tratamentului la pacienţii cu boală hepatică avansată sau ciroză, deoarece exacerbarea hepatitei după încetarea tratamentului poate duce la decompensare hepatică.

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

*Infecţia concomitentă cu virusul hepatitic C sau D:* Nu există date cu privire la eficacitatea tenofovir la pacienţii infectaţi concomitent cu virusul hepatitic C sau D.

*Infecţia concomitentă cu HIV*‑*1 şi virusul hepatitic B:* Din cauza riscului apariţiei rezistenţei HIV, tenofovir disoproxilul trebuie utilizat numai ca parte a unui regim adecvat de terapie antiretrovirală combinată, la pacienţii cu infecţie concomitentă HIV/VHB. Pacienţii cu disfuncţie hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvenţă crescută a anomaliilor funcţiei hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat (TARC) şi trebuie monitorizaţi conform practicii standard. Dacă există dovezi de exacerbare a afectării hepatice la aceşti pacienţi, trebuie evaluată cu atenţie necesitatea întreruperii temporare sau definitive a tratamentului. Cu toate acestea, trebuie menţionat faptul că valorile crescute ale concentraţiei serice a ALT pot apărea în contextul eliminării VHB în timpul tratamentului cu tenofovir, vezi mai sus *Exacerbări ale hepatitei*.

Utilizarea împreună cu anumite medicamente antivirale împotriva virusului hepatic C

S-a demonstrat că administrarea concomitentă a tenofovirului disoproxil împreună cu ledipasvir/sofosbuvir sau sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir a crescut concentrațiile plasmatice de tenofovir, în special la utilizarea împreună cu un regim HIV care conține tenofovir disoproxil și un potențator farmacocinetic (ritonavir sau cobicistat). Siguranța tenofovirului disoproxil în condițiile administrării concomitente a ledipasvir/sofosbuvir sau sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și a unui potențator farmacocinetic nu a fost stabilită. Trebuie luate în considerare potențialele riscuri și beneficii asociate cu administrarea concomitentă a ledipasvir/sofosbuvir sau sofosbuvir/velpatasvir cu tenofovir disoproxil împreună cu un inhibitor potențat al proteazei HIV (de exemplu, atazanavir sau darunavir), în special la pacienți cu risc crescut de disfuncție renală. Pacienții care primesc ledipasvir/sofosbuvir sau sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir concomitent cu tenofovir disoproxil și un inhibitor potențat al proteazei HIV trebuie monitorizați pentru prezența reacțiilor adverse asociate cu tenofovir disoproxil.

Greutate corporală şi parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creştere a greutăţii corporale şi a concentraţiei lipidelor plasmatice şi a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parţial asociate cu controlul asupra bolii şi cu stilul de viaţă. În cazul creşterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creşterea greutăţii corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatice şi a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecţiei cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Disfuncţie mitocondrială în urma expunerii *in utero*

Analogii nucleoz(t)idici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. Au fost raportate cazuri de disfuncţie mitocondrială la copiii HIV seronegativi expuşi la analogi nucleozidici *in utero* şi/sau postnatal; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse observate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburările metabolice (hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost adesea tranzitorii. S‑au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). Până în prezent, nu se ştie dacă aceste tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste manifestări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă manifestări clinice severe de etiologie necunoscută, în special manifestări neurologice. Aceste constatări nu afectează recomandările curente la nivel naţional privind utilizarea tratamentului antiretroviral de către gravide pentru prevenirea transmisiei verticale a infecţiei cu HIV.

Sindromul reactivării imune

La pacienţii infectaţi cu HIV, cu deficit imun sever la momentul instituirii TARC, poate apărea o reacţie inflamatorie la patogenii oportunişti asimptomatici sau reziduali, care poate determina stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacţii au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la iniţierea TARC. Exemple relevante sunt retinita determinată de citomegalovirus, infecţiile micobacteriene generalizate şi/sau localizate şi pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate şi, dacă este necesar, trebuie iniţiat tratamentul.

De asemenea, a fost raportată apariţia de afecţiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat faţă de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienţii cu boală HIV avansată şi/sau expunere îndelungată la TARC. Pacienţii trebuie îndrumaţi să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgii, redoare articulară sau dificultate la mişcare.

Vârstnici

Tenofovir disoproxil nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Din cauza probabilităţii crescute ca funcţia renală să fie diminuată la pacienţii vârstnici, se impune precauţie în cazul administrării de tenofovir disoproxil la pacienţii vârstnici.

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg comprimate filmate conţin lactoză monohidrat. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

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

Utilizări concomitente nerecomandate

Tenofovir disoproxil Viatris nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conţin tenofovir disoproxil sau tenofovir alafenamidă.

Tenofovir disoproxil Viatris nu trebuie administrat concomitent cu adefovir dipivoxil.

*Didanozină*

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

*Medicamente eliminate pe cale renală*

Deoarece tenofovir este eliminat în principal prin rinichi, administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil şi a altor medicamente care reduc funcţia renală sau sunt în competiţie pentru secreţia tubulară activă prin intermediul proteinelor transportoare TUAO 1, TUAO 3 sau MRP 4 (de exemplu cidofovir) poate duce la creşterea concentraţiilor serice de tenofovir şi/sau ale medicamentelor administrate concomitent.

În general, se recomandă evitarea administrării de tenofovir disoproxil în cazul utilizării concomitente sau recente a unui medicament nefrotoxic. Unele exemple includ, fără a se limita la acestea, aminoglicozide, amfotericină B, foscarnet, ganciclovir, pentamidină, vancomicină, cidofovir sau interleukină‑2 (vezi pct. 4.4).

Deoarece tacrolimus poate afecta funcţia renală, se recomandă monitorizarea cu atenţie când se administrează concomitent cu tenofovir disoproxil.

Alte interacţiuni

Interacţiunile dintre tenofovir disoproxil şi alte medicamente sunt enumerate în Tabelul 1 de mai jos (creşterea este indicată prin „↑”, scăderea prin „↓”, nicio schimbare prin „↔”, de două ori pe zi prin „b.i.d.” şi o dată pe zi prin „q.d.”).

**Tabelul 1: Interacţiuni între tenofovir disoproxil şi alte medicamente**

| **Medicamentul în funcţie de clasa terapeutică (doză în mg)** | **Efecte asupra concentraţiilor de medicament****Modificarea procentuală medie a ASC, Cmax, Cmin**  | **Recomandări privind administrarea concomitentă cu 245 mg tenofovir disoproxil** |
| --- | --- | --- |
| ***ANTIINFECŢIOASE*** |
| **Antiretrovirale** |
| **Inhibitori de protează** |
| Atazanavir/Ritonavir(300 q.d./100 q.d.) | Atazanavir:ASC: ↓ 25%Cmax: ↓ 28%Cmin: ↓ 26%Tenofovir:ASC: ↑ 37%Cmax: ↑ 34%Cmin: ↑ 29% | Nu se recomandă ajustarea dozei. Creşterea expunerii la tenofovir poate potenţa evenimentele adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcţia renală trebuie monitorizată cu atenţie (vezi pct. 4.4). |
| Lopinavir/Ritonavir(400 b.i.d./100 b.i.d.) | Lopinavir/ritonavir:Fără efecte semnificative asupra parametrilor farmacocinetici ai lopinavir/ritonavir.Tenofovir:ASC: ↑ 32%Cmax: ↔Cmin: ↑ 51% | Nu se recomandă ajustarea dozei. Creşterea expunerii la tenofovir poate potenţa evenimentele adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcţia renală trebuie monitorizată cu atenţie (vezi pct. 4.4). |
| Darunavir/Ritonavir(300/100 b.i.d.) | Darunavir:Fără efecte semnificative asupra parametrilor farmacocinetici ai darunavir/ritonavir.Tenofovir:ASC: ↑ 22%Cmin: ↑ 37% | Nu se recomandă ajustarea dozei. Creşterea expunerii la tenofovir poate potenţa evenimentele adverse asociate tenofovirului, inclusiv tulburările renale. Funcţia renală trebuie monitorizată cu atenţie (vezi pct. 4.4). |
| **INRT** |
| Didanozină | Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil şi didanozină a determinat o creştere cu 40‑60% a expunerii sistemice la didanozină. | Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil şi didanozină nu este recomandată (vezi pct. 4.4).Expunerea sistemică crescută la didanozină ceea ce poate crește riscul reacțiilor adverse asociate utilizării didanozinei. Rar, au fost raportate pancreatită și acidoză lactică, uneori cu evoluție letală. Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză de 400 mg pe zi a fost asociată cu o reducere semnificativă a numărului de celule CD4, posibil datorată unei interacțiuni intracelulare care crește concentrația didanozinei fosforilate (adică active). Administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și didanozină în doză redusă de 250 mg a fost asociată cu o rată ridicată de eșec al controlului virusologic pentru mai multe asocieri studiate pentru tratamentul infecției cu HIV‑1. |
| Adefovir dipivoxil | AUC: ↔Cmax: ↔ | Tenofovir disoproxilul nu trebuie administrat în acelaşi timp cu adefovir dipivoxil (vezi pct 4.4). |
| Entecavir | AUC: ↔Cmax: ↔ | Nu au existat interacţiuni farmacocinetice semnificative din punct de vedere clinic când tenofovir disoproxilul a fost administrat concomitent cu entecavir. |
| **Medicamente antivirale împotriva virusului hepatic C** |
| Ledipasvir/Sofosbuvir(90 mg/400 mg o dată pe zi) +Atazanavir/Ritonavir(300 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi) +Emtricitabină/Tenofovir disoproxil(200 mg/245 mg o dată pe zi)1 | Ledipasvir:ASC: ↑ 96%Cmax: ↑ 68%Cmin: ↑ 118%Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↔GS‑331007**2**:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↑ 42%Atazanavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↑ 63%Ritonavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↑ 45%Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↔Cmax: ↑ 47%Cmin: ↑ 47% | Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir și atazanavir/ritonavir pot crește reacțiile adverse asociate tenofovirul disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovirului disoproxil la utilizarea împreunăcu ledipasvir/sofosbuvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu, ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.Combinația trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, în cazul în care nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4). |
| Ledipasvir/Sofosbuvir(90 mg/400 mg o dată pe zi) +Darunavir/Ritonavir(800 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi) +Emtricitabină/tenofovir disoproxil(200 mg/245 mg o dată pe zi)**1** | Ledipasvir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Sofosbuvir:ASC: ↓ 27%Cmax: ↓ 37%GS‑331007**2**:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Darunavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Ritonavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↑ 48%Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 50%Cmax: ↑ 64%Cmin: ↑ 59% | Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir și darunavir/ritonavir pot crește reacțiile adverse asociate tenofovirului disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovirului disoproxil la utilizarea împreună cu ledipasvir/sofosbuvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu, ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.Combinația trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, în cazul în care nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4). |
| Ledipasvir/Sofosbuvir(90 mg/400 mg o dată pe zi) +Efavirenz/Emtricitabină/ Tenofovir disoproxil(600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi) | Ledipasvir:ASC: ↓ 34%Cmax: ↓ 34%Cmin: ↓ 34%Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↔GS‑331007**2**:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Efavirenz:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 98%Cmax: ↑ 79%Cmin: ↑ 163% | Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovirul disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4). |
| Ledipasvir/Sofosbuvir(90 mg/400 mg o dată pe zi) +Emtricitabină/Rilpivirină/Tenofovir disoproxil(200 mg/25 mg/245 mg o dată pe zi) | Ledipasvir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↔GS‑331007**2**:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Rilpivirină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 40%Cmax: ↔Cmin: ↑ 91% | Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovirul disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4). |
| Ledipasvir/Sofosbuvir(90 mg/400 mg o dată pe zi) +Dolutegravir (50 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↔GS‑331007**2**ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Ledipasvir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Dolutegravir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 65%Cmax: ↑ 61%Cmin: ↑115% | Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4). |
| Sofosbuvir/Velpatasvir(400 mg/100 mg o dată pe zi) +Atazanavir/Ritonavir (300 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi) +Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↔GS‑331007**2**:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↑ 42%Velpatasvir:ASC: ↑ 142%Cmax: ↑ 55%Cmin: ↑ 301%Atazanavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↑ 39%Ritonavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↑ 29%Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↔Cmax: ↑ 55%Cmin: ↑ 39% | Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir și atazanavir/ritonavir pot potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovirului disoproxil la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.Combinația trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4). |
| Sofosbuvir/Velpatasvir(400 mg/100 mg o dată pe zi) +Darunavir/Ritonavir (800 mg o dată pe zi/100 mg o dată pe zi) +Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC:  ↓28%Cmax: ↓ 38%GS‑331007**2**:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Velpatasvir:ASC: ↔Cmax: ↓ 24%Cmin: ↔Darunavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Ritonavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 39%Cmax: ↑ 55%Cmin: ↑ 52% | Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir și darunavir/ritonavir pot potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovirului disoproxil la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.Combinația trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4). |
| Sofosbuvir/Velpatasvir(400 mg/100 mg o dată pe zi) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg o dată pe zi/200 mg o dată pe zi) +Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC: ↓ 29%Cmax: ↓ 41%GS‑331007**2**:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Velpatasvir:ASC: ↔Cmax: ↓ 30%Cmin: ↑ 63%Lopinavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Ritonavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↔Cmax: ↑ 42%Cmin: ↔ | Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir și lopinavir/ritonavir pot potența reacțiile adverse asociate tenofovirului disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovirului disoproxil la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.Combinația trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4). |
| Sofosbuvir/Velpatasvir(400 mg/100 mg o dată pe zi) +Raltegravir (400 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↔GS‑331007**2**:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Velpatasvir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Raltegravir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↓ 21%Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 40%Cmax: ↑ 46%Cmin: ↑ 70% | Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4). |
| Sofosbuvir/Velpatasvir(400 mg/100 mg o dată pe zi) +Efavirenz/Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↑ 38%GS‑331007**2**:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Velpatasvir:ASC: ↓ 53%Cmax: ↓ 47%Cmin: ↓ 57%Efavirenz:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 81%Cmax: ↑ 77%Cmin: ↑ 121% | Se preconizează că administrarea concomitentă de sofosbuvir/velpatasvir și efavirenz va scădea concentrațiile plasmatice ale velpatasvir.Nu se recomandă administrarea concomitentă de sofosbuvir/velpatasvir și scheme care conțin efavirenz. |
| Sofosbuvir/Velpatasvir(400 mg/100 mg o dată pe zi) + Emtricitabină/Rilpivirină/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↔GS‑331007**2**:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Velpatasvir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Rilpivirină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 40%Cmax: ↑ 44%Cmin: ↑ 84% | Nu se recomandă ajustarea dozei. Expunerea crescută la tenofovir poate potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.4). |
| Sofosbuvir/VelpatasvirVoxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg o dată pe zi)3 + Darunavir (800 mg o dată pe zi) + Ritonavir (100 mg o dată pe zi) +Emtricitabină/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↓ 30%Cmin: NCGS-3310072:ASC: ↔Cmax:↔Cmin: NCVelpatasvir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Voxilaprevir:ASC: ↑ 143%Cmax:↑ 72%Cmin: ↑ 300%Darunavir:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↓ 34%Ritonavir:ASC: ↑ 45%Cmax: ↑ 60%Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↑ 39%Cmax: ↑ 48%Cmin: ↑ 47% | Concentrațiile plasmatice crescute de tenofovir care rezultă din administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și darunavir/ritonavir pot potența reacțiile adverse asociate cu tenofovir disoproxil, inclusiv tulburările renale. Siguranța tenofovir disoproxilului la utilizarea împreună cu sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir și un potențator farmacocinetic (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.Combinația trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă (vezi pct. 4.4). |
| Sofosbuvir(400 mg o dată pe zi) +Efavirenz/Emtricitabină/ Tenofovir disoproxil(600 mg/200 mg/245 mg o dată pe zi) | Sofosbuvir:ASC: ↔Cmax: ↓ 19%GS‑331007**2**:ASC: ↔Cmax: ↓ 23%Efavirenz:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Emtricitabină:ASC: ↔Cmax: ↔Cmin: ↔Tenofovir:ASC: ↔Cmax: ↑ 25%Cmin: ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |

1 Date generate în urma administrării concomitente a dozelor cu cele de ledipasvir/sofosbuvir. Administrarea decalată (la diferență de 12 ore) a generat rezultate similare.

2 Metabolitul predominant prezent în circulație al sofosbuvir.

3.Studiu desfășurat cu o doză suplimentară de voxilaprevir 100 mg, pentru a se atinge expunerile la voxilaprevir estimate la pacienții infectați cu VHC.

Studii efectuate cu alte medicamente

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

Tenofovir disoproxilul trebuie administrat împreună cu alimente, deoarece alimentele cresc biodisponibilitatea tenofovirului (vezi pct. 5.2).

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Conform unui număr mare de date privind femeile gravide (peste 1 000 de rezultate obținute din sarcini) nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neo-natale ale tenofovir disoproxil. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Se poate avea în vedere utilizarea tenofovir disoproxilului în timpul sarcinii, dacă este necesar.

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

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

Alăptarea

În general, dacă nou-născutul este îngrijit în mod adecvat pentru profilaxia hepatitei B la naștere, o mamă cu hepatită B își poate alăpta copilul.

Tenofovirul se excretă în laptele uman în cantități foarte scăzute, iar expunerea sugarilor prin intermediul laptelui matern este considerată neglijabilă. Deși datele pe termen lung sunt limitate, nu au fost raportate reacții adverse la sugarii alăptați, iar mamele infectate cu VHB care utilizează tenofovir disoproxil au voie să alăpteze.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii.

Fertilitatea

Există date clinice limitate privind efectele tenofovir disoproxilului asupra fertilităţii. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte dăunătoare ale tenofovir disoproxilului asupra fertilităţii.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Nu s‑au efectuat studii privind efectele asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienţii trebuie informaţi că în timpul tratamentului cu tenofovir disoproxil s‑a raportat ameţeală.

**4.8 Reacţii adverse**

Sumarul profilului de siguranţă

*HIV‑1 şi hepatită B:* La pacienţii cărora li se administrează tenofovir disoproxil, s‑au raportat cazuri rare de disfuncţie renală, insuficienţă renală şi evenimente mai puţin frecvente de tubulopatie renală proximală (inclusiv sindrom Fanconi), care determină uneori tulburări osoase (contribuind ocazional la apariţia fracturilor). Se recomandă monitorizarea funcţiei renale la pacienţii cărora li se administrează tenofovir disoproxil (vezi pct. 4.4).

*HIV‑1:* Se anticipează că aproximativ o treime dintre pacienţi prezintă reacţii adverse în urma tratamentului cu tenofovir disoproxil în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. Aceste reacţii sunt, de regulă, evenimente gastrointestinale uşoare până la moderate. Aproximativ 1% dintre pacienţii adulţi trataţi cu tenofovir disoproxil au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor gastrointestinale.

*Hepatită B*: Se anticipează ca la aproximativ un sfert dintre pacienţi să apară reacţii adverse în urma tratamentului cu tenofovir disoproxil, majoritatea acestor reacţii fiind uşoare. În studiile clinice la pacienţi infectaţi cu VHB cea mai frecventă reacţie adversă la tenofovir disoproxil a fost greaţa (5,4%).

Exacerbările acute ale hepatitei au fost raportate atât la pacienţi aflaţi în tratament, cât şi la pacienţii care au întrerupt tratamentul pentru hepatită B (vezi pct. 4.4).

Sumarul, sub formă de tabel, al reacţiilor adverse

Evaluarea reacţiilor adverse la tenofovir disoproxil se bazează pe datele privind siguranţa provenite din studii clinice şi din experienţa după punerea pe piaţă. Toate reacţiile adverse sunt prezentate în Tabelul 2.

*Studii clinice la pacienţi cu infecţie cu HIV‑1*: Evaluarea reacţiilor adverse din studiile clinice la pacienţi cu infecţie cu HIV‑1 se bazează pe experienţa a două studii efectuate la 653 pacienţi trataţi anterior, cărora li s‑a administrat timp de 24 săptămâni tenofovir disoproxil (n = 443) sau placebo (n = 210), în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, precum şi pe baza rezultatelor unui studiu dublu‑orb, controlat cu un comparator activ, în care la 600 pacienţi netrataţi anterior s-a administrat timp de 144 săptămâni tratament cu 245 mg tenofovir disoproxil (n = 299) sau stavudină (n = 301), în asociere cu lamivudină şi efavirenz.

*Studii clinice la pacienţi cu hepatită B*: Evaluarea reacţiilor adverse din studiile la pacienţi cu infecţie cu VHB se bazează în principal pe experienţa din două studii dublu-orb, controlate cu un comparator activ, efectuate la 641 pacienţi adulţi cu hepatită B cronică şi boală hepatică compensată, la care s-a administrat tratament cu 245 mg tenofovir disoproxil zilnic (n = 426) sau 10 mg adefovir dipivoxil zilnic (n = 215), timp de 48 săptămâni. Reacţiile adverse observate în cursul tratamentului continuu, timp de 384 săptămâni, corespund profilului de siguranţă al tenofovir disoproxilului. După un declin inițial de aproximativ ‑4,9 ml/min (utilizând ecuația Cockroft‑Gault) sau ‑3,9 ml/min și 1,73 m2 (utilizând ecuația modificării dietei în boala renală [MDRD]) după primele 4 săptămâni de tratament, rata declinului anual al funcției renale după momentul inițial raportată la pacienții tratați cu tenofovir disoproxil a fost de ‑1,41 ml/min pe an (utilizând ecuația Cockroft‑Gault) sau ‑0,74 ml/min și 1,73 m2 pe an (utilizând ecuația modificării dietei în boala renală [MDRD]).

*Pacienţi cu boală hepatică decompensată:* Profilul de siguranţă al tenofovir disoproxilului la pacienţii cu boală hepatică decompensată a fost evaluat în cadrul unui studiu dublu‑orb, controlat cu un comparator activ, (GS‑US‑174‑0108), în care pacienţilor adulţi li s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil (n = 45) sau emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil (n = 45) sau entecavir (n = 22) timp de 48 săptămâni.

În grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, 7% dintre pacienţi au întrerupt tratamentul ca urmare a apariţiei unui eveniment advers; 9% dintre pacienţi au prezentat o creştere confirmată a creatininemiei de ≥ 0,5 mg/dl sau o concentraţie serică de fosfat confirmată de < 2 mg/dl până în săptămâna 48; nu a existat nicio diferenţă semnificativă statistic între grupurile cu tratament combinat conţinând tenofovir şi grupul de tratament cu entecavir. După 168 săptămâni de tratament, 16% (7/45) dintre pacienţii din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, 4% (2/45) dintre pacienţii din grupul de tratatament cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil şi 14% (3/22) dintre pacienţii din grupul de tratament cu entecavir au prezentat intoleranţă. 13% (6/45) dintre pacienţii din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, 13% (6/45) dintre pacienţii din grupul de tratatament cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil şi 9% (2/22) dintre pacienţii din grupul de tratament cu entecavir au prezentat o creştere confirmată a valorilor serice ale creatininei ≥ 0,5 mg/dl sau o concentraţie plasmatică confirmată de fosfat de < 2 mg/dl.

Ȋn cursul celor 168 săptămâni de tratament administrat pacienților cu boală hepatică decompensată, rata de deces a fost de 13% (6/45) la pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, 11% (5/45) la pacienţii din grupul de tratatament cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil şi 14% (3/22) la pacienții din grupul de tratament cu entecavir. Rata de apariţie a carcinomului hepatocelular a fost de 18% (8/45) la pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, 7% (3/45) la pacienţii din grupul de tratatament cu emtricitabină în asociere cu tenofovir disoproxil și 9% (2/22) la pacienții din grupul de tratament cu entecavir.

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

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

Reacţiile adverse considerate (cel puţin posibil) a fi asociate tratamentului sunt prezentate mai jos, clasificate în funcţie de aparatele, organele şi sistemele afectate şi în funcţie de frecvenţa de apariţie. În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Frecvenţele sunt definite ca foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100) sau rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000).

**Tabelul 2: Sumarul, sub formă de tabel, al reacţiilor adverse asociate cu tenofovir disoproxilul, pe baza experienţei din studiile clinice şi după punerea pe piaţă**

| **Frecvenţă** | **Tenofovir disoproxil** |
| --- | --- |
| *Tulburări metabolice şi de nutriţie:* |
| Foarte frecvente: | hipofosfatemie1 |
| Mai puţin frecvente: | hipokaliemie1 |
| Rare: | acidoză lactică |
| *Tulburări ale sistemului nervos:* |
| Foarte frecvente: | ameţeli |
| Frecvente: | cefalee |
| *Tulburări gastro-intestinale:* |
| Foarte frecvente: | diaree, vărsături, greaţă |
| Frecvente: | dureri abdominale, distensie abdominală, flatulenţă |
| Mai puţin frecvente: | pancreatită |
| *Tulburări hepatobiliare:* |
| Frecvente: | valori crescute ale transaminazelor serice |
| Rare: | steatoză hepatică, hepatită |
| *Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat:* |
| Foarte frecvente: | erupţii cutanate tranzitorii |
| Rare: | angioedem |
| *Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv:* |
| Frecvente: | densitate minerală osoasă scăzută3 |
| Mai puţin frecvente: | rabdomioliză1, slăbiciune musculară1 |
| Rare: | osteomalacie (manifestată sub formă de durere osoasă şi contribuind ocazional la apariţia fracturilor)1, 2, miopatie1 |
| *Tulburări renale şi ale căilor urinare:* |
| Mai puţin frecvente: | valori crescute ale creatininemiei, tubulopatie renală proximală (inclusiv sindrom Fanconi) |
| Rare: | insuficienţă renală acută, insuficienţă renală, necroză tubulară acută, nefrită (inclusiv nefrită interstiţială acută)2, diabet insipid nefrogen |
| *Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare:* |
| Foarte frecvente: | astenie |
| Frecvente: | fatigabilitate |

1 Această reacţie adversă poate să apară ca o consecinţă a tubulopatiei renale proximale. Nu se consideră că există o relaţie cauzală cu tenofovir disoproxilul în absenţa acestei afecţiuni.

2 Această reacţie adversă a fost raportată în timpul supravegherii după punerea pe piaţă, dar nu a fost observată în studiile clinice randomizate, controlate sau în cadrul programului de acces prelungit cu tenofovir disoproxil. Categoria de frecvenţă „mai puţin frecvente” a fost estimată printr-un calcul statistic, pe baza numărului total de pacienţi cărora li s-a administrat tenofovir disoproxil, în studii clinice randomizate, controlate şi în programul de acces prelungit (n = 7319).

3 Frecvența acestei reacții adverse a fost estimată pe baza datelor privind siguranța derivate din diferite studii clinice cu TDF la pacienții infectați cuVHB. Vezi și pct. 4.4. și 5.1.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

*HIV‑1 şi hepatită B:*

*Insuficienţă renală*

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

*Acidoza lactică*

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

*HIV‑1:*

*Parametri metabolici*

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creşteri ale greutăţii corporale, a concentraţiilor lipidelor plasmatice şi a glicemiei (vezi pct. 4.4).

*Sindromul reactivării imune*

La pacienţii infectaţi cu HIV, cu deficit imun sever la momentul iniţierii TARC, poate apărea o reacţie inflamatorie la infecţiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariţia de afecţiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat faţă de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).

*Osteonecroză*

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

*Hepatită B:*

*Exacerbări ale hepatitei în timpul tratamentului*

În studii clinice la pacienţi netrataţi anterior cu nucleozide, creşterile concentraţiilor ALT > 10 ori LSVN (limita superioară a valorilor normale) în timpul tratamentului şi > 2 ori faţă de momentul iniţial au apărut la 2,6% dintre pacienţii trataţi cu tenofovir dipivoxil. Creşterile concentraţiilor ALT au avut un timp median de debut de 8 săptămâni şi s-au normalizat prin continuarea tratamentului şi, în majoritatea cazurilor au fost asociate cu o reducere ≥ 2 log10 copii/ml a încărcăturii virale care a precedat sau a coincis cu creşterea concentraţiei ALT. Se recomandă monitorizarea periodică a funcţiei hepatice în timpul tratamentului (vezi pct. 4.4).

*Exacerbări ale hepatitei după întreruperea definitivă a tratamentului*

După întreruperea tratamentului pentru infecţia cu VHB, la pacienţii infectaţi cu VHB au apărut semne clinice şi de laborator indicând exacerbări ale hepatitei (vezi pct. 4.4).

Copii şi adolescenţi

*HIV‑1*

Evaluarea reacţiilor adverse se bazează pe două studii clinice randomizate (studiile GS‑US‑104‑0321 şi GS‑US‑104‑0352) efectuate la 184 pacienţi copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 şi < 18 ani) infectaţi cu HIV‑1 cărora li s‑a administrat tratament cu tenofovir disoproxil (n = 93) sau placebo/medicament comparator activ (n = 91) în asociere cu alte medicamente antiretrovirale, timp de 48 săptămâni (vezi pct. 5.1). Reacţiile adverse observate la pacienţii copii și adolescenți cărora li s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil au fost similare cu cele observate în studiile clinice cu tenofovir disoproxil efectuate la adulţi (vezi pct. 4.8 *Sumarul, sub formă de tabel, al reacţiilor adverse* şi 5.1).

La pacienţii copii și adolescenți s-au raportat scăderi ale DMO. La adolescenţii infectaţi cu HIV‑1, valorile scorului Z al DMO observate la subiecţii trataţi cu tenofovir disoproxil au fost mai scăzute decât cele observate la subiecţii care au primit placebo. La copiii infectaţi cu HIV‑1, valorile scorului Z al DMO observate la subiecţii care au trecut la tratamentul cu tenofovir disoproxil au fost mai scăzute decât cele observate la subiecţii care au rămas la schema de tratament conţinând stavudină sau zidovudină (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

În studiul GS‑US‑104‑0352, 8 din 89 pacienți copii și adolescenți (9,0%) expuși la tenofovir disoproxil (valoarea mediană a expunerii la tenofovir disoproxil fiind de 331 săptămâni) au încetat tratamentul cu medicamentul de studiu din cauza unor evenimente adverse renale. La 5 subiecți (5,6%) s-au constatat rezultate ale analizelor de laborator concordante din punct de vedere clinic cu tubulopatia renală proximală, iar 4 dintre aceștia au întrerupt tratamentul cu tenofovir disoproxil. Șapte pacienți au avut valori ale ratei de filtrare glomerulară (RFG) estimate cuprinse între 70 și 90 ml/min și 1,73 m2. Dintre aceștia, la 3 pacienți s-a manifestat o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a RFG estimate, care s-a ameliorat după întreruperea administrării tenofovir disoproxilului.

*Hepatită B cronică*

Evaluarea reacţiilor adverse se bazează pe un studiu clinic randomizat (studiul GS‑US‑174‑0115) efectuat la 106 adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani) cu hepatită B cronică, cărora li s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) sau placebo (n = 54) timp de 72 săptămâni și pe un studiu randomizat (Studiul GS-US-174-0144) la 89 de pacienți cu hepatită B cronică (cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani) care au primit tratament cu tenofovir disoproxil (n = 60) sau placebo (n = 29) timp de 48 de săptămâni. Reacţiile adverse observate la pacienții copii și adolescenţi care au primit tratament cu tenofovir disoproxil au corespuns celor observate în studiile clinice cu tenofovir disoproxilul la adulţi (vezi pct. 4.8 *Sumarul, sub formă de tabel, al reacţiilor adverse* şi 5.1).

La pacienții copii și adolescenţi infectaţi cu VHB, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani, s-au observat scăderi ale DMO. Valorile scorului Z al DMO observate la subiecţii trataţi cu tenofovir disoproxil au fost mai scăzute decât cele observate la subiecţii care au primit placebo (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

Alt(e) grup(e) special(e) de pacienţi

*Vârstnici*

Tenofovir disoproxilul nu a fost studiat la pacienţi cu vârsta peste 65 ani. Din cauza probabilităţii crescute ca funcţia renală să fie diminuată la pacienţii vârstnici, se impune precauţie în cazul administrării de tenofovir disoproxil la pacienţii vârstnici (vezi pct. 4.4).

*Pacienţii cu insuficienţă renală*

Deoarece tenofovir disoproxilul poate determina toxicitate renală, se recomandă monitorizarea atentă a funcţiei renale la pacienţi adulţi cu insuficienţă renală, cărora li se administrează Tenofovir disoproxil Viatris (vezi pct. 4.2, 4.4 şi 5.2). Nu se recomandă utilizarea tenofovir disoproxilului la pacienţii copii și adolescenți cu insuficienţă renală (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Simptome

În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a depista apariţia manifestărilor de toxicitate (vezi pct. 4.8 şi 5.3) şi, dacă este necesar, trebuie aplicat tratamentul standard de susţinere.

Conduită terapeutică

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

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

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

Mecanism de acţiune şi efecte farmacodinamice

Maleatul de tenofovir disoproxil este sarea de maleat a promedicamentului tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil este absorbit şi convertit în substanţa activă tenofovir, care este un analog nucleozidic monofosfat (nucleotid). Tenofovir este ulterior convertit sub acţiunea unor enzime celulare exprimate constitutiv în metabolitul său activ, tenofovir difosfat, care întrerupe obligat lanţul. Tenofovir difosfat are un timp de înjumătăţire la nivel intracelular de 10 ore, în celulele sanguine mononucleare periferice (CSMP) activate, şi de 50 ore, în cele în repaus. Tenofovir difosfat inhibă reverstranscriptaza HIV‑1 şi polimeraza VHB prin competiţia directă pentru legarea de substratul dezoxiribonucleotidic natural, iar după încorporarea în ADN, prin întreruperea lanţului de ADN. Tenofovir difosfat este un inhibitor slab al polimerazelor celulare α, β, şi γ. În experimentele *in vitro*, tenofovir nu a evidenţiat niciun efect asupra sintezei de ADN mitocondrial sau producerii de acid lactic, la concentraţii de până la 300 µmol/l.

*Date cu privire la HIV*

*Activitatea antivirală HIV in vitro:* Concentraţia de tenofovir necesară pentru o inhibiţie de 50% (CE50) a tulpinii sălbatice de laborator HIV‑1IIIB este de 1‑6 µmol/l, în liniile de celule limfoide, şi de 1,1 µmol/l, pentru izolatele primare de HIV‑1 subtipul B din CSMP. De asemenea, tenofovirul este activ asupra subtipurilor A, C, D, E, F, G şi O ale HIV‑1 şi asupra HIVBaL în monocitele/macrofagele primare. *In vitro*, tenofovir are acţiune asupra HIV‑2, cu o CE50 de 4,9 μmol/l în celulele MT‑4.

*Rezistenţa:* *In vitro* şi la unii pacienţi (vezi Eficacitate şi siguranţă clinică), s‑a observat un proces de selecţie a tulpinilor de HIV‑1 cu o sensibilitate la tenofovir diminuată şi prezentând mutaţia K65R la nivelul reverstranscriptazei. Administrarea de tenofovir disoproxil trebuie evitată la pacienţii trataţi anterior cu medicamente antiretrovirale şi care prezintă tulpini cu mutaţia K65R (vezi pct. 4.4). În plus, tenofovirul a determinat selecția unei substituții K70E la nivelul reverstranscriptazei HIV‑1, asociată cu o scădere de proporții reduse a sensibilității la tenofovir.

Studiile clinice la pacienţi trataţi anterior au evaluat activitatea anti‑HIV a 245 mg tenofovir disoproxil împotriva tulpinilor de HIV‑1 cu rezistenţă la inhibitori nucleozidici. Rezultatele indică faptul că pacienţii cu HIV‑1 exprimând trei sau mai multe mutaţii asociate analogilor timidinici (MAT), incluzând fie mutaţiile M41L sau L210W la nivelul reverstranscriptazei, au prezentat un răspuns scăzut la tratamentul cu 245 mg tenofovir disoproxil.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Efectele tenofovir disoproxilului la pacienţii infectaţi cu HIV‑1, trataţi şi netrataţi anterior cu medicamente antiretrovirale, au fost demonstrate în studii cu durata de 48 săptămâni şi respectiv de 144 săptămâni.

În studiul GS‑99‑907, 550 pacienţi adulţi trataţi anterior au fost trataţi cu placebo sau cu 245 mg tenofovir disoproxil, timp de 24 săptămâni. La iniţierea studiului, valoarea medie a numărului de celule CD4 a fost de 427 celule/mm3, valoarea medie a ARN HIV‑1 în plasmă a fost de 3,4 log10 copii/ml (78% dintre pacienţi au avut o încărcătură virală < 5 000 copii/ml), iar durata medie a tratamentelor anti‑HIV anterioare a fost de 5,4 ani. Analiza genotipică, efectuată la iniţierea studiului pe izolatele HIV obţinute de la 253 pacienţi, a indicat că, la 94% dintre pacienţi, HIV‑1 a prezentat mutaţii de rezistenţă asociate inhibitorilor nucleozidici de reverstranscriptază, la 58% a prezentat mutaţii asociate inhibitorilor de protează şi la 48% a prezentat mutaţii asociate inhibitorilor non‑nucleozidici de reverstranscriptază.

În săptămâna 24, media modificărilor în timp faţă de momentul iniţial (DAVG24) a valorilor plasmatice log10 ale ARN HIV‑1 a fost de ‑0,03 log10 copii/ml şi de ‑0,61 log10 copii/ml pentru pacienţii trataţi cu placebo şi respectiv cu 245 mg tenofovir disoproxil (p < 0,0001). În săptămâna 24, a fost observată o diferenţă statistic semnificativă, în favoarea tratamentului cu 245 mg tenofovir disoproxil, în media modificărilor în timp faţă de momentul iniţial (DAVG24) a numărului de celule CD4 (+13 celule/mm3 pentru 245 mg tenofovir disoproxil, comparativ cu ‑11 celule/mm3 pentru placebo, valoarea p = 0,0008). Răspunsul antiviral la tenofovir disoproxilul s‑a menţinut pe parcursul a 48 săptămâni (DAVG48 a fost ‑0,57 log10 copii/ml, iar proporţia pacienţilor cu ARN HIV‑1 sub 400 sau 50 copii/ml a fost de 41% şi, respectiv, 18%). Opt (2%) pacienţi trataţi cu 245 mg tenofovir disoproxil au dezvoltat mutaţia K65R în primele 48 săptămâni.

Faza cu design dublu‑orb, controlată cu un comparator activ, cu durata de 144 săptămâni, a studiului GS‑99‑903 a evaluat eficacitatea şi siguranţa administrării a 245 mg tenofovir disoproxil, comparativ cu stavudina utilizată în asociere cu lamivudină şi efavirenz, la pacienţi adulţi infectaţi cu HIV‑1 şi netrataţi anterior cu medicamente antiretrovirale. La iniţierea studiului, valoarea medie a numărului de celule CD4 a fost de 279 celule/mm3, valoarea medie a ARN HIV‑1 în plasmă a fost de 4,91 log10 copii/ml, 19% dintre pacienţi au prezentat infecţie simptomatică cu HIV‑1, iar 18% au avut SIDA. Pacienţii au fost clasificaţi în funcţie de ARN HIV‑1 şi de numărul celulelor CD4 la iniţierea studiului. Patruzeci şi trei la sută dintre pacienţi au prezentat o încărcătură virală > 100 000 copii/ml, iar 39% au prezentat un număr de celule CD4 < 200 celule/ml.

Analiza datelor în funcţie de „intenţia de a trata” (absenţa datelor şi modificarea terapiei antiretrovirale (TAR) fiind considerate drept eşec) a arătat că procentul de pacienţi cu ARN HIV‑1 sub 400 copii/ml şi 50 copii/ml, după 48 săptămâni de tratament, a fost de 80% şi, respectiv, 76% la grupul tratat cu 245 mg tenofovir disoproxil, comparativ cu 84% şi 80%, la grupul tratat cu stavudină. După 144 săptămâni de tratament, procentul de pacienţi cu ARN HIV‑1 sub 400 copii/ml şi 50 copii/ml a fost de 71% şi, respectiv, 68% în grupul tratat cu 245 mg tenofovir disoproxil, comparativ cu 64% şi 63%, în grupul tratat cu stavudină.

După 48 săptămâni de tratament, media modificărilor faţă de momentul iniţial pentru ARN HIV‑1 şi numărul de celule CD4 a fost similară pentru ambele grupuri de tratament (‑3,09 şi ‑3,09 log10 copii/ml; +169 şi 167 celule/mm3 la grupul tratat cu 245 mg tenofovir disoproxil şi, respectiv, la grupul tratat cu stavudină). După 144 săptămâni de tratament, media modificărilor faţă de momentul iniţial s‑a menţinut la valori similare la ambele grupuri de tratament (‑3,07 şi ‑3,03 log10 copii/ml; +263 şi +283 celule/mm3 la grupul tratat cu 245 mg tenofovir disoproxil şi, respectiv, la grupul tratat cu stavudină). Indiferent de valorile iniţiale ale ARN HIV‑1 şi de numărul de celule CD4, tratamentul cu 245 mg tenofovir disoproxil a determinat, în mod constant, apariţia unui răspuns terapeutic.

Mutaţia K65R s‑a produs într‑un procent uşor mai mare la pacienţii din grupul tratat cu tenofovir disoproxil, faţă de grupul tratat cu comparatorul activ (2,7%, comparativ cu 0,7%). Rezistenţa la efavirenz sau lamivudină fie a precedat, fie a coincis cu apariţia mutaţiei K65R în toate cazurile. Opt pacienţi au prezentat HIV cu mutaţia K65R în grupul tratat cu 245 mg tenofovir disoproxil, dintre care şapte au apărut în primele 48 săptămâni de tratament, iar ultima s‑a produs în săptămâna 96. Până în săptămâna 144 nu s‑au observat alte cazuri de apariţie a mutaţiei K65R. La un pacient din grupul tratat cu tenofovir disoproxil s‑a observat apariția substituției virale K70E. Conform rezultatelor analizelor genotipice şi fenotipice, nu s‑au evidenţiat alte modalităţi de apariţie a rezistenţei la tenofovir.

*Date cu privire la VHB*

*Activitatea antivirală împotriva VHB în vitro:* Activitatea antivirală *in vitro* a tenofovir împotriva VHB a fost evaluată în linia celulară HepG2 2.2.15. Valorile CE50 pentru tenofovir s-au situat în intervalul 0,14‑1,5 µmol/l, cu valori CC50 (concentraţia citotoxică 50%) > 100 µmol/l.

*Rezistenţa:* Nu s-au identificat mutaţii ale VHB asociate cu rezistenţa la tenofovir disoproxil (vezi Eficacitate şi siguranţă clinică). În testele pe bază de celule, tulpinile VHB care exprimă mutaţii rtV173L, rtL180M şi rtM204I/V asociate cu rezistenţa la lamivudină şi telbivudină au arătat o sensibilitate la tenofovir situată într-un interval de 0,7‑3,4 ori faţă de cea a tulpinii sălbatice a virusului. Tulpinile VHB care exprimă mutaţii rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V şi rtM250V asociate cu rezistenţa la entecavir au arătat o sensibilitate la tenofovir situată într-un interval de 0,6‑6,9 ori faţă de cea a tulpinii sălbatice a virusului. Tulpinile VHB care exprimă mutaţiile asociate cu rezistenţa la adefovir rtA181V şi rtN236T au rămas sensibile la tenofovir, cu valori ale CE50 de 2,9‑10 ori mai mari faţă de cele ale tulpinii sălbatice a virusului. Virusurile conţinând mutaţia rtA181T au rămas sensibile la tenofovir, cu valori ale CE50 de 1,5 ori mai mari faţă de cea a tulpinii sălbatice a virusului.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Demonstrarea beneficiului tratamentului cu tenofovir disoproxil în cazul bolii hepatice compensate şi decompensate se bazează pe răspunsurile virusologice, biochimice şi serologice la adulţi cu hepatită B cronică cu Ag HBe pozitiv şi Ag HBe negativ. Pacienţii trataţi au inclus pacienţi netrataţi anterior, trataţi anterior cu lamivudină, trataţi anterior cu adefovir dipivoxil, precum şi pacienţi cu mutaţii asociate cu rezistenţa la lamivudină şi/sau la adefovir dipivoxil la momentul iniţial. Beneficiul terapeutic a fost demonstrat, de asemenea, pe baza răspunsurilor histologice la pacienţii cu boală hepatică compensată.

*Experienţa la pacienţi cu boală hepatică compensată trataţi timp de 48 săptămâni (studiile* *GS‑US‑174‑0102 şi GS‑US‑174‑0103)*

În Tabelul 3 de mai jos sunt prezentate rezultatele obţinute timp de 48 săptămâni, din două studii dublu-orb, randomizate, de fază 3, care au comparat tenofovir disoproxilul şi adefovir dipivoxil la pacienţi adulţi cu boală hepatică compensată. Studiul GS‑US‑174‑0103 a fost efectuat la 266 pacienţi (randomizaţi şi trataţi) cu Ag HBe pozitiv în timp ce studiul GS‑US‑174‑0102 a fost efectuat la 375 pacienţi (randomizaţi şi trataţi) cu Ag HBe negativ şi Ac HBe pozitiv.

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

În studiul GS‑US‑174‑0103, un procent semnificativ mai mare de pacienţi din grupul cu tenofovir disoproxil faţă de grupul cu adefovir dipivoxil, au avut valori normalizate ale ALT şi au prezentat dispariţia Ag HBs în săptămâna 48 (vezi Tabelul 3 de mai jos).

**Tabelul 3: Parametri de eficacitate la pacienţii cu boală hepatică compensată, cu Ag HBe negativ şi Ag HBe pozitiv în săptămâna 48**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Studiul 174‑0102 (Ag HBe negativ) | Studiul 174‑0103 (Ag HBe pozitiv) |
| Parametru | 245 mg tenofovir disoproxiln = 250 | 10 mg adefovir dipivoxiln = 125 | 245 mg tenofovir disoproxiln = 176 | 10 mg adefovir dipivoxiln = 90 |
| **Răspuns complet** (%)a | 71\* | 49 | 67\* | 12 |
| **Histologie** |  |  |  |  |
| Răspuns histologic (%)b | 72 | 69 | 74 | 68 |
| **Scăderea mediană a ADN VHB faţă de valoarea iniţială**c(log10 copii/ml) | ‑4,7\* | ‑4,0 | ‑6,4\* | ‑3,7 |
| **ADN VHB** (%)< 400 copii/ml (< 69 UI/ml) | 93\* | 63 | 76\* | 13 |
| **ALT** (%)Normalizarea ALTd | 76 | 77 | 68\* | 54 |
| **Serologie** (%)Dispariţia/serocon­versia Ag HBe | n/a | n/a | 22/21 | 18/18 |
| Dispariţia/serocon­versia Ag HBs | 0/0 | 0/0 | 3\*/1 | 0/0 |

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

a Răspunsul complet definit ca valori ale ADN VHB < 400 copii/ml şi îmbunătăţirea scorului Knodell pentru leziunile de necro-inflamaţie cu cel puţin 2 puncte fără agravarea scorului Knodell pentru leziunile de fibroză.

b Îmbunătăţirea scorului Knodell pentru leziunile de necro-inflamaţie cu cel puţin 2 puncte fără agravarea scorului Knodell pentru leziunile de fibroză.

c Modificarea mediană faţă de valoarea iniţială a ADN VHB reflectă diferenţa dintre valoarea iniţială a ADN VHB şi limita de detecţie (LDD) a testului.

d Populaţia utilizată pentru analiza normalizării valorilor ALT a inclus numai pacienţi cu valori ALT peste LSVN la momentul iniţial.

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

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

Când studiile GS‑US‑174‑0102 şi GS‑US‑174‑0103 au fost combinate, răspunsul la tratamentul cu tenofovir disoproxil a fost comparabil la pacienţii trataţi (n = 51) şi netrataţi (n = 375) anterior cu nucleozide şi la pacienţi cu valori normale (n = 21) şi anormale (n = 405) ale ALT la momentul iniţial. Patruzeci şi nouă din cei 51 pacienţi trataţi anterior cu nucleozide fuseseră trataţi anterior cu lamivudină. Şaptezeci şi trei la sută dintre pacienţii trataţi anterior cu nucleozide şi 69% dintre pacienţii netrataţi anterior cu nucleozide au obţinut un răspuns complet la tratament; 90% dintre pacienţii trataţi anterior cu nucleozide şi 88% dintre pacienţii netrataţi anterior cu nucleozide au obţinut scăderea ADN VHB < 400 copii/ml. Toţi pacienţii cu valori normale ale ALT la momentul iniţial şi 88% dintre pacienţii cu valori anormale ale ALT la momentul iniţial au obţinut scăderea ADN VHB < 400 copii/ml.

*Experienţa acumulată după administrarea peste 48 săptămâni a tratamentului în studiile GS‑US‑174‑0102 şi GS‑US‑174‑0103*

În studiile GS‑US‑174‑0102 şi GS‑US‑174‑0103, după o administrare de tip dublu-orb a tratamentului timp de 48 săptămâni (245 mg tenofovir disoproxil sau 10 mg adefovir dipivoxil), pacienţii au trecut, fără întrerupere, la tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat deschis. În studiile GS‑US‑174‑0102 şi GS‑US‑174‑0103, 77% şi 61% dintre pacienţi au continuat participarea la studiu timp de 384 săptămâni. Tratamentul continuu cu tenofovir disoproxil a menţinut supresia virală şi răspunsurile biochimice şi serologice până în săptămânile 96, 144, 192, 240, 288 și 384 (vezi Tabelele 4 şi 5 de mai jos).

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | Studiul 174‑0102 (Ag HBe negativ) |
| Parametrua | 245 mg tenofovir disoproxiln = 250 | Trecere de la 10 mg adefovir dipivoxil la 245 mg tenofovir disoproxiln = 125 |
| **Săptămână** | 96b | 144e | 192g | 240i | 288l | 384o | 96c | 144f | 192h | 240j | 288m | 384p |
| **ADN VHB** (%)< 400 copii/ml (< 69 UI/ml) | 90 | 87 | 84 | 83 | 80 | 74 | 89 | 88 | 87 | 84 | 84 | 76 |
| **ALT** (%)Normalizarea ALTd | 72 | 73 | 67 | 70 | 68 | 64 | 68 | 70 | 77 | 76 | 74 | 69 |
| **Serologie** (%)Dispariţia/sero­conversia Ag HBe | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a | n/a |
| Dispariţia/sero­conversia Ag HBs | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1n | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0k | 1/1n | 1/1n |

a Pe baza algoritmului de evaluare pe termen lung (analiza ETL) – Pacienţii care au întrerupt studiul înainte de săptămâna 384 din cauza unui criteriu definit în protocol, precum şi pacienţii care au încheiat cele 384 săptămâni de tratament, sunt incluşi la numitor.

b Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis în următoarele 48 săptămâni.

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

d Populaţia utilizată pentru analiza normalizării valorilor ALT a inclus numai pacienţi cu valori ALT peste LSVN la momentul iniţial.

e Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis, în următoarele 96 săptămâni.

f Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 96 săptămâni.

g Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis, în următoarele 144 săptămâni.

h Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 144 săptămâni.

i Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis, în următoarele 192 săptămâni.

j Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 192 săptămâni.

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

l Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis în următoarele 240 săptămâni.

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

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

o Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis în următoarele 336 săptămâni.

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
|  | Studiul 174‑0103 (Ag HBe pozitiv) |
| Parametrua | 245 mg tenofovir disoproxiln = 176 | Trecere de la 10 mg adefovir dipivoxil la 245 mg tenofovir disoproxiln = 90 |
| **Săptămână** | 96b | 144e | 192h | 240j | 288m | 384o | 96c | 144f | 192i | 240k | 288n | 384p |
| **ADN VHB** (%)< 400 copii/ml (< 69 UI/ml) | 76 | 72 | 68 | 64 | 61 | 56 | 74 | 71 | 72 | 66 | 65 | 61 |
| **ALT** (%)Normalizarea ALTd | 60 | 55 | 56 | 46 | 47 | 47 | 65 | 61 | 59 | 56 | 57 | 56 |
| **Serologie** (%)Dispariţia/sero­conversia Ag HBe | 26/23 | 29/23 | 34/25 | 38/30 | 37/25 | 30/20 | 24/20 | 33/26 | 36/30 | 38/31 | 40/31 | 35/24 |
| Dispariţia/sero­conversia Ag HBs | 5/4 | 8/6g | 11/8g | 11/8l | 12/8l | 15/12l | 6/5 | 8/7g | 8/7g | 10/10l | 11/10l | 13/11l |

a Pe baza algoritmului de evaluare pe termen lung (analiza ETL) – Pacienţii care au întrerupt studiul înainte de săptămâna 384 din cauza unui criteriu definit în protocol, precum şi pacienţii care au încheiat cele 384 săptămâni de tratament, sunt incluşi la numitor.

b Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis în următoarele 48 săptămâni.

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

d Populaţia utilizată pentru analiza normalizării valorilor ALT a inclus numai pacienţi cu valori ALT peste LSVN la momentul iniţial.

e Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis, în următoarele 96 săptămâni.

f tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 96 săptămâni.

g Cifrele prezentate reprezintă procente cumulative pe baza unei analize Kaplan Meier incluzând datele colectate după adăugarea emtricitabinei la tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat deschis (KM‑ITT).

h Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis, în următoarele 144 săptămâni.

i Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 144 săptămâni.

j Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis, în următoarele 192 săptămâni.

k Tratament cu adefovir dipivoxil, administrat dublu orb în primele 48 săptămâni, urmat de tratament cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, în următoarele 192 săptămâni.

l Cifrele prezentate reprezintă procente cumulative pe baza unei analize Kaplan Meier excluzând datele colectate după adăugarea emtricitabinei la tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat deschis (KM‑tenofovir disoproxil).

m Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis în următoarele 240 săptămâni.

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

o Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis în următoarele 336 săptămâni.

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Studiul 174‑0102 (Ag HBe negativ) | Studiul 174‑0103 (Ag HBe pozitiv) |
| 245 mg tenofovir disoproxiln = 250c | Trecere de la 10 mg adefovir dipivoxil la 245 mg tenofovir disoproxiln = 125d | 245 mg tenofovir disoproxiln = 176c | Trecere de la 10 mg adefovir dipivoxil la 245 mg tenofovir disoproxiln = 90d |
| Răspuns histologica,b (%) | 88[130/148] | 85[63/74] | 90[63/70] | 92[36/39] |

a Populaţia utilizată pentru analiza histologiei a inclus numai pacienţi cu date disponibile referitoare la biopsia hepatică (date lipsă=excluşi) până în săptămâna 240. S-a exclus răspunsul după adăugarea emtricitabinei (17 subiecţi în total în ambele studii).

b Îmbunătăţirea scorului Knodell pentru leziunile de necro-inflamaţie cu cel puţin 2 puncte fără agravarea scorului Knodell pentru leziunile de fibroză.

c Tratament cu tenofovir disoproxil, administrat dublu-orb în primele 48 săptămâni, urmat de administrare de tip deschis în următoarele 192 săptămâni.

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

*Experienţa la pacienţii cu infecţie concomitentă cu HIV trataţi anterior cu lamivudină*

Într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat, cu durata de 48 săptămâni, la care s-au administrat 245 mg tenofovir disoproxil la pacienţi adulţi cu infecţie concomitentă cu HIV‑1 şi hepatită B cronică trataţi anterior cu lamivudină (studiul ACTG 5127), concentraţiile serice medii de ADN VHB la momentul iniţial la pacienţii randomizaţi în grupul tratat cu tenofovir au fost 9,45 log10 copii/ml (n = 27). Tratamentul cu 245 mg tenofovir disoproxil a fost asociat cu o modificare medie a concentraţiilor serice de ADN VHB de ‑5,74 log10 copii/ml (n = 18) faţă de momentul iniţial, la pacienţii pentru care au existat date disponibile pe parcursul a 48 săptămâni. În plus, 61% dintre pacienţi au avut valori normale ale ALT în săptămâna 48.

*Experienţa la pacienţii cu replicare virală persistentă (studiul GS‑US‑174‑0106)*

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

*Experienţa la pacienţi cu boală hepatică decompensată trataţi timp de 48 săptămâni (studiul GS‑US‑174‑0108)*

Studiul GS‑US‑174‑0108 este un studiu randomizat, dublu‑orb, controlat cu comparator activ, de evaluare a siguranţei şi eficacităţii tenofovir disoproxilului (n = 45), ale emtricitabinei în asociere cu tenofovir disoproxil (n = 45) şi ale entecavirului (n = 22) la pacienţi cu boală hepatică decompensată. În grupul de tratament cu tenofovir disoproxil, pacienţii au avut un scor CPT mediu de 7,2, valori medii ale ADN VHB de 5,8 log10 copii/ml şi valori serice medii ale ALT de 61 U/l la momentul iniţial. Un procent de 42% (19/45) dintre pacienţi au fost trataţi anterior cu lamivudină timp de cel puţin 6 luni, 20% (9/45) dintre pacienţi au fost trataţi anterior cu adefovir dipivoxil, iar 9 din 45 pacienţi (20%) au prezentat mutaţii asociate cu rezistenţa la lamivudină şi/sau la adefovir dipivoxil la momentul iniţial. Criteriile de evaluare finale asociate privind siguranţa au fost întreruperea tratamentului ca urmare a apariţiei unui eveniment advers şi creşterea confirmată a valorilor serice ale creatininei ≥ 0,5 mg/dl sau o concentraţie plasmatică confirmată de fosfat de < 2 mg/dl.

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

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

**Tabelul 7: Parametri de siguranţă şi eficacitate la pacienţi cu boală hepatică decompensată în săptămâna 48**

|  | **Studiul 174‑0108** |
| --- | --- |
| Parametru | Tenofovir disoproxil 245 mg(n = 45) | Emtricitabină 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg(n = 45) | Entecavir(0,5 mg sau 1 mg)n = 22 |
| **Intoleranţă (întreruperea permanentă a administrării medicamentului de studiu ca urmare a apariţiei unui eveniment advers asociat tratamentului)**n (%)a | 3 (7%) | 2 (4%) | 2 (9%) |
| **Creşterea confirmată a valorilor serice ale creatininei ≥ 0,5 mg/dl de la momentul iniţial sau concentraţii plasmatice confirmate de fosfat de < 2 mg/dl**n (%)b | 4 (9%) | 3 (7%) | 1 (5%) |
| **Valori ADN VHB n (%)** < 400 copii/mln (%) | 31/44 (70%) | 36/41 (88%) | 16/22 (73%) |
| **Valori ALT n (%)**Valori normale ale ALT | 25/44 (57%) | 31/41 (76%) | 12/22 (55%) |
| **Scădere ≥ 2 puncte a CPT de la momentul iniţial**n (%) | 7/27 (26%) | 12/25 (48%) | 5/12 (42%) |
| **Modificare medie faţă de momentul iniţial a scorului CPT** | ‑0,8 | ‑0,9 | ‑1,3 |
| **Modificare medie faţă de momentul iniţial a scorului MELD [Modelul pentru boală hepatică în stadiu final]** | ‑1,8 | ‑2,3 | ‑2,6 |

a valoarea p la compararea grupurilor cu tratament combinat care conţine tenofovir cu grupul tratat cu entecavir = 0,622,

b valoarea p la compararea grupurilor cu tratament combinat care conţine tenofovir cu grupul tratat cu entecavir = 1,000.

*Experienţa acumulată după administrarea peste 48 săptămâni a tratamentului în studiul GS‑US‑174‑0108*

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

*Experienţa la pacienţii cu VHB rezistent la lamivudină la 240 săptămâni (studiul GS‑US‑174‑0121)*

Eficacitatea şi siguranţa tenofovirului disoproxil 245 mg au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat (GS‑US‑174‑0121) la pacienţi Ag HBe pozitiv şi Ag HBe negativ (n = 280), cu boală hepatică compensată, viremie (valori ale ADN VHB ≥ 1000 UI/ml), şi dovezi genotipice de rezistenţă la lamivudină (rtM204I/V +/- rtL180M). Doar cinci pacienți au prezentat mutaţii asociate cu rezistenţa la adefovir la momentul iniţial. O sută patruzeci şi unu şi 139 subiecţi adulţi au fost randomizaţi într-un grup tratat cu tenofovir disoproxil şi, respectiv, într-un grup tratat cu emtricitrabină în asociere cu tenofovir disoproxil. Caracteristicile demografice la momentul iniţial au fost similare între cele două grupuri de tratament: La momentul iniţial, 52,5% dintre subiecţi aveau Ag HBe negativ, 47,5% aveau Ag HBe pozitiv, concentraţiile medii de ADN VHB erau de 6,5 log10 copii/ml şi, respectiv, concentraţia medie a ALT era de 79 U/l.

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

*Rezistenţa clinică*

Patru sute douăzeci şi şase pacienţi cu Ag HBe negativ (GS‑US‑174‑0102, n = 250) şi cu Ag HBe pozitiv (GS‑US‑174‑0103, n = 176), randomizaţi de la început pentru tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat dublu orb, care apoi au trecut la tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, au fost evaluaţi cu privire la modificările genotipice ale polimerazei VHB comparativ cu momentul iniţial. Evaluările genotipice efectuate la toţi pacienţii cu valori ale ADN VHB > 400 copii/ml la săptămâna 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) și 384 (n = 2) de monoterapie cu tenofovir disoproxil, au arătat că nu au apărut mutaţii asociate cu rezistenţa la tenofovir disoproxil.

Două sute cincisprezece pacienţi cu Ag HBe negativ (GS‑US‑174‑0102, n = 125) şi cu Ag HBe pozitiv (GS‑US‑174‑0103, n = 90), randomizaţi de la început pentru tratamentul cu adefovir dipivoxil, administrat dublu orb, care apoi au trecut la tratamentul cu tenofovir disoproxil, administrat deschis, au fost evaluaţi cu privire la modificările genotipice ale polimerazei VHB comparativ cu momentul iniţial. Evaluările genotipice efectuate la toţi pacienţii cu valori ale ADN VHB > 400 copii/ml la săptămâna 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) și 384 (n = 2) de monoterapie cu tenofovir disoproxil, au arătat că nu au apărut mutaţii asociate cu rezistenţa la tenofovir disoproxil.

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

În studiul GS‑US‑174‑0121, 141 pacienţi cu substituţii asociate cu rezistenţa la lamivudină la momentul iniţial au primit tenofovir disoproxil timp de până la 240 săptămâni. Cumulativ, au existat 4 pacienți care au manifestat un episod viremic (ADN VHB > 400 copii/ml) la ultimul moment specific în tratamentul cu tenofovir disoproxil. Cu privire la aceștia, au fost disponibile date privind izolatele VHB perechi de la momentul inițial și sub tratament pentru 2 din 4 pacienți. Pentru aceste izolate nu s‑au identificat substituţii de aminoacizi asociate cu rezistenţa la tenofovir disoproxil.

Într-un studiu pediatric (GS‑US‑174‑0115), la 52 pacienţi (incluzând 6 pacienţi cu mutaţii asociate cu rezistenţa la lamivudină la momentul iniţial) s-a administrat inițial tenofovir disoproxil timp de până la 72 săptămâni, după care 51/52 de pacienți au trecut la fumarat de tenofovir disoproxil în regim deschis (grupul tenofovir disoproxil‑tenofovir disoproxil). S-au efectuat evaluări de genotipare la toţi pacienţii cu valori ADN VHB > 400 copii/ml în săptămâna 48 (n = 6), în săptămâna 72 (n = 5), în săptămâna 96 (n = 4), în săptămâna 144 (n = 2) și în săptămâna 192 (n = 3). La cincizeci și patru de pacienți (inclusiv 2 pacienți cu mutații asociate cu rezistența la lamivudină la momentul inițial) s-a administrat inițial tratament cu placebo în regim orb timp de 72 de săptămâni, iar 52/54 de pacienți au trecut apoi la tratamentul cu fumarat de tenofovir disoproxil (grupul PLB‑tenofovir disoproxil). S-au efectuat evaluări de genotipare la toți pacienții din acest grup cu ADN VHB > 400 copii/ml în săptămâna 96 (n = 17), în săptămâna 144 (n = 7) și în săptămâna 192 (n = 8). Pentru aceste izolate nu s‑au identificat substituţii de aminoacizi asociate cu rezistenţa la tenofovir disoproxil.

Într-un studiu la copii și adolescenți (GS-US-174-0144), datele genotipice provenite de la izolatele de VHB grupate, de la momentul inițial și din timpul tratamentului, de la pacienții care au primit tenofovir disoproxil în regim orb, au fost disponibile pentru 9 din 10 pacienți în săptămâna 48 care au prezentat ADN VHB plasmatic > 400 copii/ml. Datele genotipice provenite de la izolatele de VHB grupate, de la momentul inițial și din timpul tratamentului, de la pacienții care au trecut la tenofovir disoproxil în regim deschis de la tenofovir disoproxil în regim orb (grupa TDF-TDF) sau de la placebo (grupa PLB-TDF) după cel puțin 48 de săptămâni de tratament în orb au fost disponibile pentru 12 din 16 pacienți în săptămâna 96, 4 din 6 pacienți în săptămâna 144 și 4 din 4 pacienți în săptămâna 192, care au prezentat ADN VHB plasmatic > 400 copii/ml. Nu au fost identificate substituții de aminoacizi asociate cu rezistență la tenofovir disoproxil în aceste izolate până în săptămânile 48, 96, 144 sau 192.

Copii şi adolescenţi

*HIV‑1:* În studiul GS‑US‑104‑0321, 87 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani, infectaţi cu HIV‑1, trataţi anterior, au fost trataţi cu tenofovir disoproxil (n = 45) sau li s-a administrat placebo (n = 42) în asociere cu o schemă de tratament de fond optimizată, timp de 48 săptămâni. Din cauza limitărilor studiului, beneficiul tenofovir disoproxilului faţă de placebo nu a fost demonstrat pe baza nivelurilor valorilor ARN HIV‑1 în plasmă în săptămâna 24. Totuşi, se preconizează un beneficiu pentru populaţia de adolescenţi pe baza extrapolării datelor pentru adulţi şi a datelor comparative de farmacocinetică (vezi pct. 5.2).

La pacienţii la care s-a administrat tenofovir disoproxil sau placebo, valoarea medie a scorului Z al DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale a fost ‑1,004 şi, respectiv ‑0,809, iar valoarea medie a scorulului Z al DMO la nivelul întregului corp era ‑0,866 şi, respectiv ‑0,584 la momentul iniţial. Modificările medii în săptămâna 48 (sfârşitul fazei dublu-orb) au fost de ‑0,215 şi, respectiv ‑0,165 pentru scorul Z al DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale şi de ‑0,254 şi, respectiv ‑0,179 pentru scorul Z la nivelul întregului corp, pentru grupul de tratament cu tenofovir disoproxil şi, respectiv pentru grupul placebo. Rata medie a creşterii DMO a fost mai mică la grupul de tratament cu tenofovir disoproxil comparativ cu grupul placebo. În săptămâna 48, şase adolescenţi din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil şi un adolescent din grupul placebo au prezentat o scădere semnificativă a DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale (definită ca o scădere > 4%). În rândul a 28 pacienţi cărora li s-a administrat tratament cu tenofovir disoproxil timp de 96 săptămâni, scorurile Z ale DMO au scăzut cu ‑0,341 pentru zona lombară a coloanei vertebrale şi cu ‑0,458 pentru întregul corp.

În studiul GS‑US‑104‑0352, 97 pacienţi trataţi anterior, cu vârsta cuprinsă între 2 şi < 12 ani, cu supresie virologică stabilă cu scheme de tratament conţinând stavudină sau zidovudină au fost randomizaţi fie pentru a se înlocui stavudina sau zidovudina cu tenofovir disoproxil (n = 48), fie pentru a li se administra în continuare schema iniţială de tratament (n = 49) timp de 48 săptămâni. În săptămâna 48, 83% dintre pacienţii din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil şi 92% dintre pacienţii din grupul de tratament cu stavudină sau zidovudină au prezentat concentraţii ARN HIV‑1 < 400 copii/ml. Diferenţa dintre proporţiile de pacienţi la care s-a menţinut o valoare < 400 copii/ml în săptămâna 48 a fost influenţată în principal de numărul mare de întreruperi ale participării în grupul de tratament cu tenofovir disoproxil. După excluderea datelor lipsă, 91% dintre pacienţii din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil şi 94% dintre pacienţii din grupul de tratament cu stavudină sau zidovudină au avut concentraţii ARN HIV‑1 < 400 copii/ml în săptămâna 48.

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

În studiul GS‑US‑104‑0352, la 8 din cei 89 pacienţi copii și adolescenți (9,0%) expuşi la tenofovir disoproxil a fost oprit tratamentul cu medicamentul de studiu din cauza unor evenimente adverse renale. La 5 subiecți (5,6%) s-au constatat rezultate ale analizelor de laborator concordante din punct de vedere clinic cu tubulopatia renală proximală, iar la 4 dintre aceștia a fost oprit tratamentul cu tenofovir disoproxil (valoarea mediană a expunerii la tenofovir disoproxil 331 săptămâni).

*Hepatită B cronică:* În studiul GS‑US‑174‑0115, 106 pacienţi cu Ag HBe negativ şi Ag HBe pozitiv, cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani şi cu infecţie cronică cu VHB [valori ADN VHB ≥ 105 copii/ml, concentraţie serică crescută a ALT (≥ 2 x LSVN) sau antecedente de concentraţie serică crescută a ALT în ultimele 24 luni] au fost trataţi cu tenofovir disoproxil, 245 mg (n = 52) sau placebo (n = 54) timp de 72 săptămâni. Pacienţii trebuiau să fi fost netrataţi anterior cu tenofovir disoproxil, dar puteau să fi primit tratamente pe bază de interferon (> 6 luni înainte de selecţie) sau orice altă terapie cu nucleozide/nucleotide anti-VHB, administrată pe cale orală, care să nu conţină tenofovir disoproxil (> 16 săptămâni înainte de selecţie). În total, în săptămâna 72, 88% (46/52) dintre pacienţii din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil şi 0% (0/54) dintre pacienţii din grupul placebo au prezentat valori ADN VHB < 400 copii/ml. Şaptezeci şi patru la sută (26/35) dintre pacienţii din grupul tratat cu tenofovir disoproxil au prezentat valori normale ale ALT în săptămâna 72, în comparaţie cu 31% (13/42) în grupul placebo. Răspunsul la tratamentul cu tenofovir disoproxil a fost comparabil la pacienţii netrataţi (n = 20) şi trataţi (n = 32) anterior cu nucleozide/nucleotide, incluzând pacienţii rezistenţi la lamivudină (n = 6). Nouăzeci şi cinci la sută dintre pacienţii netrataţi anterior cu nucleozide/nucleotide, 84% dintre pacienţii trataţi anterior cu nucleozide/nucleotide şi 83% dintre pacienţii rezistenţi la lamivudină au prezentat valori ADN VHB < 400 copii/ml în săptămâna 72. Treizeci şi unu dintre cei 32 pacienţi trataţi anterior cu nucleozide/nucleotide au primit anterior tratament cu lamivudină. În săptămâna 72, 96% (27/28) dintre pacienţii cu boală imună activă (valori ADN VHB ≥ 105 copii/ml, concentraţia serică a ALT > 1,5 x LSVN) în grupul tratat cu tenofovir disoproxil şi 0% (0/32) dintre pacienţii din grupul placebo au prezentat valori ADN VHB < 400 copii/ml. Şaptezeci şi cinci la sută (21/28) dintre pacienţii cu boală imună activă în grupul tratat cu tenofovir disoproxil au prezentat valori normale ale ALT în săptămâna 72, în comparaţie cu 34% (11/32) în grupul placebo.

După 72 de săptămâni de tratament randomizat în regim orb, fiecare subiect a putut trece la tratamentul cu fumarat de tenofovir disoproxil în regim deschis până în săptămâna 192.

După săptămâna 72, supresia virală s-a menținut la pacienții cărora li s-a administrat fumarat de tenofovir disoproxil în regim dublu-orb, urmat de tratament cu fumarat de tenofovir disoproxil în regim deschis (grupul tenofovir disoproxil‑tenofovir disoproxil): 86,5% (45/52) dintre subiecții din grupul tenofovir disoproxil‑tenofovir disoproxil au avut valoarea ADN VHB < 400 copii/ml în săptămâna 192. În rândul subiecților cărora li s-a administrat placebo în perioada de tratament în regim dublu-orb, proporția de subiecți cu ADN VHB < 400 copii/ml a crescut brusc după ce au început tratamentul cu tenofovir disoproxil în regim deschis (grupul PLB‑tenofovir disoproxil): 74,1% (40/54) dintre subiecții din grupul PLB‑tenofovir disoproxil au avut valoarea ADN VHB < 400 copii/ml în săptămâna 192. Proporția de subiecți cu normalizarea valorilor ALT în săptămâna 192 din grupul tenofovir disoproxil‑tenofovir disoproxil a fost de 75,8% (25/33) în rândul celor care avuseseră Ag HBe pozitiv la momentul inițial și de 100,0% (2 din 2 subiecți) în rândul celor care avuseseră Ag HBe negativ la momentul inițial. Procentaje similare de subiecți din grupurile tenofovir disoproxil‑tenofovir disoproxil și PLB‑tenofovir disoproxil (37,5% și respectiv 41,7%) au prezentat seroconversie anti‑HBe până în săptămâna 192.

Datele privind densitatea minerală osoasă (DMO) din Studiul GS‑US‑174‑0115 sunt rezumate în Tabelul 8:

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

|  | **Momentul inițial** | **Săptămâna 72** | **Săptămâna 192** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tenofovir disoproxil‑tenofovir disoproxil** | **PLB‑tenofovir disoproxil** | **Tenofovir disoproxil‑tenofovir disoproxil** | **PLB‑tenofovir disoproxil** | **Tenofovir disoproxil‑tenofovir disoproxil** | **PLB‑tenofovir disoproxil** |
| Valoarea medie a scorului Za (DS) al DMO la nivelul coloanei lombare | −0,42 (0,762) | ‑0,26 (0,806) | ‑0,49 (0,852)  | ‑0,23 (0,893)  | ‑0,37 (0,946)  | ‑0,44(0,920)  |
| Modificarea medie (DS) a scorului Za al DMO la nivelul coloanei lombare față de momentul inițial | n/a  | n/a  | ‑0,06 (0,320) | 0,10 (0,378) | 0,02 (0,548) | ‑0,10(0,543) |
| Valoarea medie a scorului Za (DS) al DMO la nivelul întregului corp | −0,19 (1,110) | −0,23 (0,859) | −0,36(1,077) | −0,12 (0,916) | −0,38 (0,934) | −0,42(0,942) |
| Modificarea medie (DS) a scorului Za al DMO la nivelul întregului corp față de momentul inițial  | n/a | n/a | −0,16 (0,355) | 0,09(0,349) | ‑0,16(0,521) | ‑0,19 (0,504) |
| Scădere de cel puțin 6% a DMO la nivelul coloanei lombareb | n/a | n/a | 1,9%(1 subiect) | 0% | 3,8%(2 subiecți) | 3,7%(2 subiecți) |
| Scădere de cel puțin 6% a DMO la nivelul întregului corpb | n/a | n/a | 0% | 0% | 0% | 1,9%(1 subiect) |
| Creștere medie în % a DMO la nivelul coloanei lombare  | n/a | n/a | 5,14% | 8,08% | 10,05% | 11,21% |
| Creștere medie în % a DMO la nivelul întregului corp | n/a | n/a | 3,07% | 5,39% | 6,09% | 7,22% |

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

a Scorurile Z ale DMO nu sunt ajustate în funcție de înălțime și greutate

b Criteriu final primar de evaluare privind siguranța până în săptămâna 72

În studiul GS-US-174-0144, 89 de pacienți cu Ag HBe negativ și pozitiv, cu vârsta cuprinsă între 2 și < 12 ani, cu hepatită B cronică, au fost tratați cu tenofovir disoproxil 6,5 mg/kg, până la o doză maximă de 245 mg (n = 60) sau placebo (n = 29), o dată pe zi timp de 48 de săptămâni.

Subiecții trebuiau să fie neexpuși anterior la tenofovir disoproxil, cu ADN VHB >105 **copii/ml (~ 4,2 log10 UI/ml) și ALT > 1,5 × limita superioară a valorilor normale (LSVN) la selecție. În săptămâna 48, 77% (46 din 60) dintre pacienții din grupul de tratament cu tenofovir disoproxil și 7% (2 din 29) dintre pacienții din grupul tratat cu placebo au prezentat ADN VHB < 400 copii/ml (69 UI/ml). Șaizeci și șase la sută (38 din 58) dintre pacienții din grupul tratat cu tenofovir disoproxil au prezentat normalizarea valorilor ALT în săptămâna 48, comparativ cu 15% (4 din 27) din grupul tratat cu placebo.** Douăzeci și cinci la sută (14 din 56) dintre pacienții din grupul tratat cu tenofovir disoproxil și 24% (7 din 29) dintre pacienții din grupul tratat cu placebo au atins seroconversia Ag HBe în săptămâna 48.

Răspunsul la tratamentul cu tenofovir disoproxil a fost comparabil la subiecții neexpuși anterior și la cei expuși anterior la tratament, 76% (38/50) dintre subiecții neexpuși anterior la tratament și 80% (8/10) dintre subiecții expuși anterior la tratament atingând ADN VHB < 400 copii/ml (69 UI/ml) în săptămâna 48. Răspunsul la tratamentul cu tenofovir disoproxil a fost de asemenea similar la subiecții care au avut Ag HBe negativ, comparativ cu cei care au avut Ag HBe pozitiv la momentul inițial, 77% (43/56) dintre subiecții cu Ag HBe pozitiv și 75,0% (3/4) dintre cei cu Ag HBe negativ atingând ADN VHB < 400 copii/ml (69 UI/ml) în săptămâna 48. Distribuția genotipurilor de VHB la momentul inițial a fost similară între grupurile tratate cu TDF și placebo. Majoritatea subiecților au avut fie genotipul C (43,8%), fie D (41,6%), cu o frecvență mai scăzută și similară a genotipurilor A și B (6,7% fiecare). Doar 1 subiect randomizat la grupul tratat cu TDF a avut genotipul E la momentul inițial. În general, răspunsurile la tratamentul cu tenofovir disoproxil au fost similare pentru genotipurile A, B, C și E [75­100% dintre subiecți au atins ADN VHB < 400 copii/ml (69 UI/ml) în săptămâna 48], cu o rată mai scăzută de răspuns la subiecții cu infecție cu genotipul D (55%).

După cel puțin 48 de săptămâni de tratament randomizat în regim orb, fiecare subiect a putut trece la tratamentul cu tenofovir disoproxil în regim deschis până în săptămâna 192. După săptămâna 48, supresia virală s-a menținut la cei cărora li s-a administrat tenofovir disoproxil în regim dublu orb urmat de tenofovir disoproxil în regim deschis (grupul TDF-TDF): 83,3% (50/60 subiecți) din grupul TDF-TDF au prezentat ADN VHB < 400 copii/ml (69 UI/ml) în săptămâna 192. Dintre subiecții cărora li s-a administrat placebo în timpul perioadei de tratament dublu-orb, proporția de subiecți cu ADN VHB < 400 copii/ml a crescut brusc după administrarea de tratament cu TDF în regim deschis (grupul PLB-TDF): 62,1% (18/29) din subiecții din grupul PLB-TDF au prezentat ADN VHB < 400 copii/ml în săptămâna 192. Proporția de subiecți cu normalizarea valorilor ALT în săptămâna 192 din grupele TDF-TDF și PLB-TDF a fost de 79,3% și respectiv 59,3% (pe baza criteriilor de laborator centrale). Procente similare de subiecți din grupele TDF-TDF și PLB-TDF (33,9% și respectiv 34,5%) au prezentat seroconversie Ag HBe până în săptămâna 192. Niciun subiect din niciunul din cele două grupuri de tratament nu a prezentat seroconversie Ag HBe în săptămâna 192. Ratele de răspuns la tratamentul cu tenofovir disoproxil în săptămâna 192 s-au menținut pentru toate genotipurile A, B și C (80-100%) în grupul TDF-TDF. În săptămâna 192 s-a observat în continuare o rată de răspuns mai mică la subiecții cu infecție cu genotipul D (77%), dar cu o ameliorare comparativ cu rezultatele din săptămâna 48 (55%).

Datele privind densitatea minerală osoasă (DMO) provenite din studiul GS-US-174-0144 sunt sintetizate în Tabelul 9:

Tabelul 9: Evaluarea densității minerale osoase la momentul inițial, săptămâna 48 și săptămâna 192

|  | Momentul inițial | Săptămâna 48 | Săptămâna 192 |
| --- | --- | --- | --- |
|  | TDF | PLB | TDF-TDF | PLB-TDF | TDF-TDF | PLB-TDF |
| Valoarea medie a scorului Z (DS) al DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale | -0,08 (1,044) | -0,31(1,200) | -0,09(1,056) | -0,16(1,213) | -0,20(1,032) | -0,38(1,344) |
| Modificarea medie (DS) a scorului Z al DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale față de momentul inițial | N/A | N/A | -0,03(0,464) | 0,23(0,409) | -0,15(0,661) | 0,21(0,812) |
| Valoarea medie a scorului Z (DS) al DMO la nivelul întregului corp | -0,46(1,113) | -0,34(1,468) | -0,57(0,978) | -0,05(1,360) | -0,56(1,082) | -0,31(1,418) |
| Modificarea medie (DS) a scorului Z al DMO la nivelul întregului corp față de momentul inițial | N/A | N/A | −0,18(0,514) | 0,26(0,516) | -0,18(1,020) | 0,38(0,934) |
| Scăderea incidenței cumulative ≥ 4% față de valoarea inițială DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebralea | N/A | N/A | 18,3% | 6,9% | 18,3% | 6,9% |
| Scăderea incidenței cumulative ≥ 4% față de valoarea inițială DMO la nivelul întregului corpa | NA | NA | 6,7% | 0% | 6,7% | 0% |
| Creștere medie în % a DMO la nivelul zonei lombare a coloanei vertebrale | N/A | N/A | 3,9% | 7,6% | 19,2% | 26,1% |
| Creștere medie în % a DMO la nivelul întregului corp | N/A | N/A | 4,6% | 8,7% | 23,7% | 27,7% |

N/A = Nu este cazul

a Niciun alt subiect nu a prezentat scădere ≥ 4% a DMO după săptămâna 48

Agenţia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tenofovir disoproxil la una sau mai multe subgrupe de copii şi adolescenţi în infecţia cu HIV şi infecţia cronică cu virusul hepatitic B (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

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

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

Absorbţie

După administrarea orală de tenofovir disoproxil la pacienţii infectaţi cu HIV, tenofovir disoproxilul este absorbit rapid şi convertit la tenofovir. La pacienţii infectaţi cu HIV administrarea de doze repetate de tenofovir disoproxil împreună cu alimente a determinat obţinerea unor valori medii (VC%) ale Cmax, ASC şi Cmin de 326 (36,6%) ng/ml, 3324 (41,2%) ng•oră/ml şi, respectiv 64,4 (39,4%) ng/ml. Concentraţiile serice maxime de tenofovir au fost observate în probele recoltate la o oră după administrarea dozei în condiţii de repaus alimentar, şi la două ore după administrarea dozei împreună cu alimente. Biodisponibilitatea după administrare orală a tenofovirului din tenofovir disoproxil, în cazul administrării în condiţii de repaus alimentar, a fost de aproximativ 25%. Administrarea de tenofovir disoproxil împreună cu alimente cu conţinut crescut de lipide a crescut biodisponibilitatea orală, cu o creştere a ASC pentru tenofovir cu aproximativ 40% şi a Cmax cu aproximativ 14%. După prima doză de tenofovir disoproxil administrată pacienţilor după masă, valoarea mediană a Cmax a fost cuprinsă între 213 şi 375 ng/ml. Cu toate acestea, administrarea tenofovir disoproxilului împreună cu o masă uşoară nu a avut un efect semnificativ asupra farmacocineticii tenofovirului.

Distribuţie

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

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

Liniaritate/Non-liniaritate

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

Vârstă

Nu s‑au efectuat studii de farmacocinetică la vârstnici (cu vârsta peste 65 ani).

Sex

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

Origine etnică

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

Copii şi adolescenţi

*HIV‑1:* Farmacocinetica tenofovirului la starea de echilibru a fost evaluată la 8 pacienţi adolescenţi infectaţi cu HIV‑1 (cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani) cu greutatea corporală ≥ 35 kg. Valorile medii (± DS) ale Cmax şi ASCtau sunt 0,38 ± 0,13 μg/ml şi, respectiv 3,39 ± 1,22 μg•oră/ml. Expunerea la tenofovir obţinută la pacienţii adolescenţi cărora li s-au administrat doze zilnice de 245 mg tenofovir disoproxil pe cale orală a fost similară expunerilor obţinute la adulţi cărora li s‑au administrat doze de 245 mg tenofovir disoproxil o dată pe zi.

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

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

Insuficienţă renală

Parametrii farmacocinetici ai tenofovirului au fost determinaţi după administrarea unei doze unice de 245 mg tenofovir disoproxil la 40 pacienţi adulţi neinfectaţi cu HIV sau cu VHB, cu grade diferite de insuficienţă renală, definite în funcţie de clearance-ul creatininei la momentul iniţial (ClCr) (funcţie renală normală la o valoare a ClCr > 80 ml/min; insuficienţă renală uşoară pentru ClCr = 50‑79 ml/min; insuficienţă renală moderată pentru ClCr = 30‑49 ml/min şi insuficienţă renală severă pentru ClCr = 10‑29 ml/min). Comparativ cu pacienţii cu funcţie renală normală, valoarea medie a expunerii la tenofovir (VC%) a crescut de la 2185 (12%) ng•oră/ml, la subiecţii cu ClCr > 80 ml/min, la 3064 (30%) ng•oră/ml, 6009 (42%) ng•oră/ml şi, respectiv 15985 (45%) ng•oră/ml, la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată şi, respectiv severă. Este de aşteptat ca recomandările privind dozele pentru pacienţii cu insuficienţă renală, respectiv administrarea dozelor la intervale mai mari de timp, să determine concentraţii plasmatice maxime mai mari şi valori mai mici ale Cmin la pacienţii cu insuficienţă renală, comparativ cu pacienţii cu funcţie renală normală. Nu se cunosc consecinţele clinice ale acestui fapt.

La pacienţii cu insuficienţă renală în stadiu terminal (IRST) (ClCr < 10 ml/min), care necesită hemodializă, concentraţiile de tenofovir între şedinţele de dializă au crescut semnificativ în decurs de 48 ore, atingând o valoare medie a Cmax de 1032 ng/ml şi o valoare medie a ASC0‑48 ore de 42857 ng•oră/ml.

Se recomandă modificarea intervalului dintre dozele de 245 mg tenofovir disoproxil, la pacienţii adulţi cu un clearance al creatininei < 50 ml/min sau la pacienţii care au deja IRST şi necesită dializă (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica tenofovirului la pacienţii care nu efectuază şedinţe de dializă, având un clearance al creatininei < 10 ml/min, şi la pacienţii cu IRST trataţi prin dializă peritoneală sau alte forme de dializă nu a fost studiată.

Farmacocinetica tenofovirului la pacienţii copii și adolescenți cu insuficienţă renală nu a fost studiată. Nu sunt disponibile date pentru a face recomandări privind dozele (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Insuficienţă hepatică

O doză unică de 245 mg tenofovir disoproxil a fost administrată la pacienţii adulţi neinfectaţi cu HIV şi nici cu VHB, cu grade diferite de insuficienţă hepatică definite conform clasificării Child‑Pugh‑Turcotte (CPT). Farmacocinetica tenofovirului nu a fost modificată semnificativ la pacienţii cu insuficienţă hepatică, ceea ce sugerează faptul că la aceşti pacienţi nu este necesară ajustarea dozelor. Valorile medii (VC%) ale Cmax şi ASC0‑∞ pentru tenofovir au fost de 223 (34,8%) ng/ml şi, respectiv 2050 (50,8%) ng•oră/ml la pacienţii cu funcţie hepatică normală, comparativ cu 289 (46,0%) ng/ml şi 2310 (43,5%) ng•oră/ml, la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată, şi 305 (24,8%) ng/ml şi 2740 (44,0%) ng•oră/ml, la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

Farmacocinetica intracelulară

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

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Studiile farmacologice non-clinice privind evaluarea siguranţei nu au evidenţiat niciun risc special pentru om. Modificările observate în studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la şobolani, câini şi maimuţe, la nivele de expunere mai mari sau egale cu cele clinice şi cu posibilă relevanţă pentru utilizarea clinică, includ toxicitate renală şi la nivel osos, precum şi o scădere a concentraţiei serice de fosfat. Toxicitatea la nivel osos s‑a manifestat sub formă de osteomalacie (la maimuţe) şi scădere a densităţii minerale osoase (DMO) (la şobolani şi câini). Toxicitatea la nivel osos la exemplarele adulte tinere de şobolani şi câini a apărut la expuneri ≥ 5 ori faţă de expunerea la pacienţi (pacienţi copii și adolescenți sau adulţi); toxicitatea la nivel osos a apărut la maimuţe tinere infectate la expuneri foarte mari după administrarea subcutanată (≥ 40 ori faţă de expunerea la pacienţi). Datele obţinute din studiile efectuate la şobolani şi maimuţe au indicat existenţa unei reduceri a absorbţiei intestinale a fosfatului, determinată de medicament, cu o potenţială reducere secundară a DMO.

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

Studiile de carcinogenitate efectuate la şobolani şi şoareci, cu administrarea orală a medicamentului, au evidenţiat numai o incidenţă scăzută a tumorilor duodenale la şoareci, în cazul administrării unei doze extrem de mari. Este puţin probabil ca aceste tumori să fie relevante la om.

Studiile privind toxicitatea asupra funcţiei de reproducere la şobolani şi iepuri nu au evidenţiat efecte asupra parametrilor care evaluează împerecherea, fertilitatea, sarcina sau dezvoltarea fetală. Cu toate acestea, tenofovir disoproxilul a determinat diminuarea indicelui de viabilitate şi a greutăţii puilor, în studiile de toxicitate peri‑ şi postnatală, la doze maternotoxice.

Substanţa activă, tenofovir disoproxil, şi produşii principali de metabolizare ai acesteia persistă în mediu.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Hidroxipropilceluloză, cu substituire redusă

Dioxid de siliciu (coloidal anhidru)

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E 171)

Triacetină

Indigo carmin - lac de aluminiu (E 132)

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

Doar pentru flacoane:

După prima deschidere: a se utiliza în termen de 90 de zile

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) prevăzut cu un capac din polipropilenă (PP) cu protecţie împotriva copiilor şi un tampon cu sigiliu de aluminiu sudat prin inducție şi desicant (gel de siliciu), disponibil în următoarele mărimi de ambalaj: 30 comprimate filmate şi ambalaje multiple conţinând 90 (3 ambalaje cu 30) comprimate filmate.

Cutii cu blistere din OPA/Aluminiu/PE/Desicant/PE-Aluminiu conţinând 10 sau 30 comprimate filmate.

Cutii cu blistere perforate pentru eliberarea unei unităţi dozate din OPA/Aluminiu/PE/Desicant/PE-Aluminiu conţinând 30 x 1 comprimate filmate.

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/16/1129/001

EU/1/16/1129/002

EU/1/16/1129/003

EU/1/16/1129/004

EU/1/16/1129/005

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 08 decembrie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 august 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL(FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

# A. FABRICANTUL(FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului(fabricanţilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Mylan Hungary Kft

Mylan utca 1,

Komarom, 2900,

Ungaria

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,

Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe

Hessen, 61352

Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

# B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

# C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

# D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

# A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ŞI AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA CUTIEI FLACONULUI ŞI ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg comprimate filmate

tenofovir disoproxil

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conţine tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de maleat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză monohidrat. Citiţi prospectul pentru mai multe informaţii.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

<numai pentru cutie>

Data deschiderii:

<pentru eticheta flaconului şi cutie>

A se utiliza în termen de 90 de zile după prima deschidere

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în recipientul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/16/1129/001

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

*[numai pentru cutie]*

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**cutiE exterioarĂ a ambalajului multiplu (CU CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg comprimate filmate

tenofovir disoproxil

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conţine tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de maleat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză monohidrat. Citiţi prospectul pentru mai multe informaţii.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj multiplu: 90 (3 ambalaje cu 30) comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în termen de 90 de zile după prima deschidere

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în recipientul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/16/1129/002

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ŞI PRIMAR**

**cutiE DIN INTERIORUL AMBALAJULUI MULTIPLU ŞI ETICHETĂ FLACON (fĂrĂ CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg comprimate filmate

tenofovir disoproxil

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conţine tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de maleat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză monohidrat. Citiţi prospectul pentru mai multe informaţii.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate

<Pentru cutia din interiorul ambalajului multiplu>

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate vinde separat.

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

<doar pentru cutie>

Data deschiderii:

<pentru eticheta flaconului şi cutie>

A se utiliza în termen de 90 de zile după prima deschidere

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în recipientul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/16/1129/002

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**
2. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg comprimate filmate

tenofovir disoproxil

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conţine tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de maleat).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză monohidrat. A se citi prospectul pentru mai multe informaţii.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Comprimat filmat

10 comprimate filmate

30 comprimate filmate

30 x 1 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină şi umiditate.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/16/1129/003

EU/1/16/1129/004

EU/1/16/1129/005

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

tenofovir disoproxil viatris 245 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg comprimate filmate

tenofovir disoproxil

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Viatris Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. ALTE INFORMAŢII

# B. PROSPECTUL

**Prospect: informaţii pentru pacient**

**Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg comprimate filmate**

tenofovir disoproxil

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S‑ar putea să fie necesar să‑l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să‑l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Tenofovir disoproxil Viatris şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Tenofovir disoproxil Viatris

3. Cum să luaţi Tenofovir disoproxil Viatris

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Tenofovir disoproxil Viatris

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**Dacă acest medicament a fost prescris pentru copilul dumneavoastră, reţineţi că toate informaţiile din acest prospect se adresează copilului dumneavoastră (în acest caz înlocuiţi „dumneavoastră” cu „copilul dumneavoastră”).**

**1. Ce este Tenofovir disoproxil Viatris şi pentru ce se utilizează**

Tenofovir disoproxil Viatris conţine substanţa activă *tenofovir disoproxil*. Această substanţă activă este un medicament *antiretroviral* sau antiviral utilizat în tratamentul infecţiei cu HIV sau cu VHB, sau în tratamentul infecţiei cu ambele virusuri. Tenofovir este un *inhibitor nucleotidic de reverstranscriptază*, cunoscut în general ca INRT şi acţionează prin împiedicarea activităţii normale a unor enzime (în infecţia cu HIV, *reverstranscriptaza*; în hepatita B, *ADN polimeraza*) care sunt esenţiale pentru ca virusurile să se poată înmulţi. În infecţia cu HIV, Tenofovir disoproxil Viatris trebuie utilizat întotdeauna în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul infecţiei cu HIV.

**Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg comprimate reprezintă un tratament** al infecţiei cu **HIV** (Virusul Imunodeficienţei Umane)**.** Comprimatele sunt potrivite pentru:

* **adulţi**
* **adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi sub 18 ani, care au fost deja trataţi** cu alte medicamente pentru infecţia cu HIV, care nu mai sunt pe deplin eficace din cauza apariţiei rezistenţei sau care au determinat reacţii adverse.

**Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg comprimate reprezintă, de asemenea, un tratament al hepatitei B cronice, o infecţie cu VHB (**virusul hepatitic B)**.** Comprimatele sunt potrivite pentru:

* + **adulţi**
	+ **adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 ani şi sub 18 ani.**

Nu trebuie să aveţi o infecţie cu HIV pentru a fi tratat pentru VHB cu Tenofovir disoproxil Viatris.

Acest medicament nu vindecă infecţia cu HIV. În timpul tratamentului cu Tenofovir disoproxil Viatris există în continuare riscul de a dezvolta infecţii sau alte boli asociate infecţiei cu HIV. De asemenea, puteţi să transmiteţi infecţia cu VHB altor persoane, de aceea este important să luaţi măsurile necesare pentru a evita infectarea altor persoane.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Tenofovir disoproxil Viatris**

**Nu luaţi Tenofovir disoproxil Viatris**

**- Dacă sunteţi alergic** la tenofovir, tenofovir disoproxil, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament enumerate la pct 6.

Dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, **spuneţi imediat medicului dumneavoastră şi nu luaţi Tenofovir disoproxil Viatris.**

**Atenţionări şi precauţii**

Tenofovir disoproxil Viatris nu reduce riscul de transmitere a infecţiei cu VHB la alte persoane, prin contact sexual sau contaminare cu sânge. Trebuie să continuaţi să luaţi măsuri de precauţie pentru a evita acest lucru.

Înainte să luaţi Tenofovir disoproxil Viatris, adresaţi-vămedicului dumneavoastră sau farmacistului.

* **Dacă aţi suferit de boli de rinichi sau dacă analizele au indicat că aveţi probleme cu rinichii.** Tenofovir disoproxil Viatris nu trebuie administrat adolescenţilor cu probleme la rinichi. Înainte de a începe tratamentul, medicul dumneavoastră poate solicita efectuarea unor analize de sânge pentru a evalua funcţia rinichilor. Tenofovir disoproxil Viatris vă poate afecta rinichii în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră poate solicita analize de sânge pe durata tratamentului pentru a monitoriza modul în care funcţionează rinichii dumneavoastră. Dacă sunteţi adult, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luaţi comprimatele mai rar. Nu reduceţi doza prescrisă, cu excepţia cazului în care medicul dumneavoastră v-a indicat să faceţi acest lucru.

Tenofovir disoproxil Viatris nu se utilizează, de regulă, cu alte medicamente care vă pot afecta rinichii (vezi *Tenofovir disoproxil Viatris împreună cu alte medicamente*). Dacă acest lucru este inevitabil, medicul dumneavoastră vă va monitoriza funcţia rinichilor o dată pe săptămână.

* **Dacă suferiți de osteoporoză,** ați suferit în trecut fracturi osoase sau aveți probleme cu oasele.

Afecţiunile oaselor (care se manifestă ca dureri osoase persistente sau care se agravează și care determină uneori fracturi) pot apărea, de asemenea, ca urmare a leziunilor celulelor de la nivelul unor structuri ale rinichiului numite tubi renali (vezi pct. 4, *Reacţii adverse posibile*).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți dureri osoase sau fracturi.

Tenofovir disoproxil poate cauza, de asemenea, pierdere a masei osoase. Cea mai pronunțată pierdere osoasă a fost observată în studiile clinice în care pacienții au fost tratați cu tenofovir disoproxil în combinație cu un inhibitor de protează potențat.

În general, efectele pe termen lung ale tenofovir disoproxilului asupra sănătății osoase și a riscului ulterior de apariție a fracturilor la pacienții adulți și copii sunt incerte.

Unii dintre pacienţii adulţi cu HIV care urmează tratament antiretroviral combinat pot prezenta o afecţiune a oaselor numită osteonecroză (distrugerea ţesutului osos provocată de pierderea aportului de sânge la nivelul osului). Durata tratamentului antiretroviral combinat, utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut pot fi unii dintre multiplii factori de risc pentru apariţia acestei afecţiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, disconfort şi durere la nivelul articulaţiilor (în special a şoldului, genunchiului şi umărului) şi dificultate la mişcare. Dacă observaţi oricare dintre aceste simptome, spuneţi medicului dumneavoastră.

* **Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aţi suferit de o boală de ficat în trecut, inclusiv hepatită.** Pacienţii cu boli de ficat, inclusiv hepatită B sau C cronică, aflaţi în tratament cu medicamente antiretrovirale, prezintă un risc mai mare de complicaţii hepatice severe şi care se pot finaliza cu deces. Dacă aveţi o infecţie cu virusul hepatitic B, medicul dumneavoastră vă va prescrie cu foarte multă atenţie cel mai bun tratament în cazul dumneavoastră. Dacă aveţi istoric de boli de ficat sau dacă aveţi infecţie cronică cu virusul hepatitic B, medicul dumneavoastră poate efectua analize de sânge pentru monitorizarea atentă a funcţiei ficatului.
* **Aveţi grijă la infecţii.** Dacă aveţi infecţie cu HIV în stadiu avansat (SIDA) şi aveţi o infecţie, după începerea tratamentului cu Tenofovir disoproxil Viatris puteţi prezenta simptome de infecţie şi inflamaţie sau de agravare a simptomelor unei infecţii existente. Aceste simptome pot indica faptul că sistemul dumneavoastră imunitar îmbunătăţit luptă împotriva infecţiei. Urmăriţi semnele de inflamaţie sau infecţie imediat după ce începeţi să luaţi Tenofovir disoproxil Viatris. Dacă observaţi semne de inflamaţie sau infecţie, **spuneţi imediat medicului dumneavoastră.**

În plus faţă de infecţiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecţiuni autoimune (o afecţiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un ţesut sănătos din organism), după ce începeţi să luaţi medicamente pentru a vă trata infecţia cu HIV. Afecţiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observaţi orice simptom de infecţie sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor şi picioarelor şi se deplasează în sus către trunchi, palpitaţii, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm să informaţi medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

* **Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă aveţi vârsta peste 65 ani.** Tenofovir disoproxil nu a fost studiat la pacienţii cu vârsta peste 65 ani. Dacă sunteţi mai în vârstă şi vi se prescrie Tenofovir disoproxil Viatris, medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu atenţie.

**Copii şi adolescenţi**

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg comprimate este **potrivit** pentru:

* **adolescenţi infectaţi cu HIV‑1, cu vârsta cuprinsă între 12 şi mai puţin de 18 ani, cu greutatea de cel puţin 35 kg şi care au fost deja trataţi** cu alte medicamente pentru infecţia cu HIV, care nu mai sunt pe deplin eficace din cauza apariţiei rezistenţei sau care au determinat reacţii adverse.
* **adolescenţi infectaţi cu VHB, cu vârsta cuprinsă între 12 şi mai puţin de 18 ani, cu greutatea de cel puţin 35 kg.**

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg comprimate **nu** este potrivit pentru următoarele categorii:

* **Nu, pentru copii infectaţi cu HIV‑1**, cu vârsta sub 12 ani
* **Nu, pentru copii infectaţi cu VHB**, cu vârsta sub 12 ani.

Pentru dozare vezi pct. 3, *Cum să luaţi Tenofovir disoproxil Viatris.*

**Tenofovir disoproxil Viatris împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

**Nu încetaţi să luaţi alte medicamente anti‑HIV** prescrise de către medicul dumneavoastră când începeţi tratamentul cu Tenofovir disoproxil Viatris, dacă aveţi atât infecţie cu VHB, cât şi cu HIV.

* **Nu luaţi Tenofovir disoproxil Viatris** dacă urmaţi deja tratament cu alte medicamente care conţin tenofovir disoproxil sau tenofovir alafenamidă. Nu luaţi Tenofovir disoproxil Viatris împreună cu medicamente care conţin adefovir dipivoxil (un medicament utilizat în tratamentul hepatitei B cronice).
* **Este foarte important să spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi alte medicamente, care vă pot afecta rinichii.**

Acestea includ:

* aminoglicozide, pentamidină sau vancomicină (pentru tratamentul infecţiilor bacteriene),
* amfotericină B (pentru tratamentul infecţiilor fungice),
* foscarnet, ganciclovir sau cidofovir (pentru tratamentul infecţiilor virale),
* interleukină‑2 (pentru tratamentul cancerului),
* adefovir dipivoxil (pentru tratamentul infecţiei cu VHB),
* tacrolimus (pentru supresia sistemului imun),
* medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, pentru ameliorarea durerilor osoase sau musculare).
* **Alte medicamente care conţin didanozină (pentru tratamentul infecţiei cu HIV):** administrarea Tenofovir disoproxil Viatris în asociere cu alte medicamente antivirale care conţin didanozină poate determina creşterea concentraţiei de didanozină în sânge şi poate reduce numărul de celule CD4. În cazul administrării concomitente de medicamente care conţin tenofovir disoproxil şi didanozină, a fost observată, rar, apariţia inflamaţiei pancreasului şi a acidozei lactice (exces de acid lactic în sânge), care a determinat uneori deces. Medicul dumneavoastră va evalua cu atenţie necesitatea de a vă administra combinaţii de tenofovir şi didanozină.
* **De asemenea, este important să spuneți medicului dumneavoastră** dacă luaţi ledipasvir/sofosbuvir sau sofosbuvir/velpatasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitic C.

**Tenofovir disoproxil Viatris împreună cu alimente şi băuturi**

Luaţi Tenofovir disoproxil Viatris împreună cu alimente (de exemplu, o masă sau o gustare).

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi, credeţi că aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

* **Încercaţi să evitaţi să rămâneţi gravidă** în timpul tratamentului cu Tenofovir disoproxil Viatris. Trebuie să folosiţi o metodă de contracepţie eficace pentru a evita să rămâneţi gravidă.
* **Dacă aţi luat Tenofovir disoproxil Viatris** în timpul sarcinii, medicul dumneavoastră vă poate solicita efectuarea periodică de analize de sânge şi alte teste diagnostice pentru monitorizarea dezvoltării copilului dumneavoastră. La copiii ai căror mame au luat INRT în timpul sarcinii, beneficiul protecţiei împotriva HIV a fost mai mare decât riscul de a prezenta reacţii adverse.
* Dacă sunteți mamă și sunteți infectată cu VHB și copilului dumneavoastră i s-a administrat un tratament pentru prevenirea transmiterii hepatitei B la naștere, puteți să vă alăptați sugarul, dar, mai întâi, discutați cu medicul dumneavoastră pentru a obține mai multe informații.
* Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Tenofovir disoproxil Viatris poate provoca ameţeli. Dacă vă simţiţi ameţit în timpul tratamentului cu Tenofovir disoproxil Viatris, **nu conduceţi vehicule, nu mergeţi cu bicicleta** şi nu folosiţi utilaje.

**Tenofovir disoproxil Viatris conţine lactoză**

**Spuneţi medicului dumneavoastră înainte de a lua Tenofovir disoproxil Viatris.** Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**3. Cum să luaţi Tenofovir disoproxil Viatris**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v‑a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Doza recomandată este de:**

* **Adulţi:** 1 comprimat în fiecare zi împreună cu alimente (de exemplu, o masă sau o gustare).
* **Adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 ani şi 18 ani şi cu greutate de cel puţin 35 kg:** 1 comprimat în fiecare zi împreună cu alimente (de exemplu, o masă sau o gustare).

Dacă aveţi dificultăţi deosebite la înghiţire puteţi mărunţi comprimatul cu vârful unei linguri. Amestecaţi apoi praful în aproximativ 100 ml (jumătate de pahar) de apă, suc de portocale sau suc de struguri şi beţi imediat.

* **Luaţi întotdeauna doza recomandată de către medicul dumneavoastră** pentru a fi sigur de eficacitatea completă a medicamentului şi pentru a reduce riscul apariţiei rezistenţei la tratament. Nu modificaţi doza decât la recomandarea medicului dumneavoastră.
* **Dacă sunteţi adult şi aveţi probleme cu rinichii** medicul vă poate recomanda să luaţi Tenofovir disoproxil Viatris mai rar.
* Dacă aveţi infecţie cu VHB, medicul dumneavoastră vă poate oferi posibilitatea de a face un test HIV pentru a vedea dacă aveţi atât infecţie cu HIV cât şi cu VHB. Citiţi şi Prospectele celorlalte medicamente antiretrovirale pentru a vedea cum să luați aceste medicamente.
* Alte forme de prezentare ale acestui medicament pot fi mai potrivite pentru pacienţii cu dificultăţi de înghiţire; adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**Dacă luaţi mai mult Tenofovir disoproxil Viatris decât trebuie**

Dacă luaţi din greşeală prea multe comprimate de Tenofovir disoproxil Viatris, puteţi prezenta un risc crescut de a manifesta reacţii adverse posibile asociate acestui medicament (vezi pct. 4, *Reacţii adverse posibile*). Adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau unităţii de primiri urgenţe a celui mai apropiat spital pentru recomandări. Ţineţi la îndemână flaconul cu comprimate pentru a descrie cu uşurinţă ce medicament aţi luat.

**Dacă uitaţi să luaţi Tenofovir disoproxil Viatris**

Este important să nu uitaţi nicio doză de Tenofovir disoproxil Viatris. În cazul în care uitaţi o doză, calculaţi cu cât timp în urmă ar fi trebuit s-o luaţi.

* **Dacă au trecut mai puţin de 12 ore** de la momentul în care luaţi doza în mod obişnuit, luaţi doza uitată cât de curând posibil şi apoi luaţi următoarea doză la ora obişnuită.
* **Dacă au trecut mai mult de 12 ore** de la momentul în care ar fi trebuit să luaţi doza**,** nu mai luaţi doza pe care aţi uitat‑o. Aşteptaţi şi luaţi doza următoare la ora obişnuită. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

**Dacă vărsaţi la mai puţin de 1 oră după ce aţi luat Tenofovir disoproxil Viatris,** luaţi un alt comprimat. Nu este necesar să luaţi un alt comprimat dacă v‑aţi simţit rău şi aţi prezentat vărsături la mai mult de 1 oră după ce aţi luat Tenofovir disoproxil Viatris.

**Dacă încetaţi să luaţi Tenofovir disoproxil Viatris**

Nu încetaţi să luaţi Tenofovir disoproxil Viatris fără recomandarea medicului dumneavoastră. Oprirea tratamentului cu Tenofovir disoproxil Viatris poate reduce eficacitatea tratamentului recomandat de către medicul dumneavoastră.

**Dacă aveţi infecţie cu virusul hepatitic B sau atât infecţie cu HIV cât şi cu virusul hepatitic B (infecţie concomitentă),** este foarte important să nu opriţi tratamentul cu Tenofovir disoproxil Viatris fără să fi discutat mai întâi cu medicul dumneavoastră. Unii pacienţi au avut rezultate ale analizelor de sânge sau simptome care au indicat agravarea hepatitei după oprirea tratamentului cu Tenofovir disoproxil Viatris. Este posibil să fie nevoie să faceţi analize de sânge timp de câteva luni după încetarea tratamentului. La pacienţii cu boală de ficat în stadiu avansat sau cu ciroză nu se recomandă oprirea tratamentului, deoarece în unele cazuri este posibil să se producă agravarea hepatitei.

* Discutaţi cu medicul dumneavoastră înainte de a opri tratamentul cu Tenofovir disoproxil Viatris indiferent de motiv, mai ales dacă suferiţi reacţii adverse sau aveţi orice altă boală.
* Spuneţi imediat medicului dumneavoastră, dacă observaţi simptome noi sau neobişnuite după oprirea tratamentului, mai ales simptome pe care le asociaţi cu infecţia cu virusul hepatitic B.
* Adresaţi-vă medicului dumneavoastră înainte de a reîncepe să luaţi Tenofovir disoproxil Viatris comprimate.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi‑vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

În timpul terapiei pentru infecţia cu HIV poate să apară o creştere a greutăţii corporale şi a concentraţiei lipidelor plasmatice şi a glicemiei. Aceasta este parţial asociată cu îmbunătăţirea stării de sănătate şi cu stilul de viaţă, şi, uneori, în cazul lipidelor plasmatice, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecţiei cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Reacţii adverse grave posibile: spuneţi imediat medicului dumneavoastră**

* + **Acidoza lactică** (exces de acid lactic în sânge) este o reacţie adversă **rară** (poate afecta până la 1 din fiecare 1000 pacienţi), dar gravă, care se poate finaliza cu deces. Următoarele reacţii adverse pot fi semne de acidoză lactică:
	+ respiraţie rapidă şi profundă
	+ somnolenţă
	+ senzaţie de rău (greaţă), stare de rău (vărsături) şi dureri de stomac

Dacă credeţi că este posibil să aveţi **acidoză lactică, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.**

**Alte reacţii adverse grave posibile**

Următoarele reacţii adverse sunt **mai puţin frecvente** (acestea pot afecta până la 1 din 100 pacienţi):

* + **dureri de burtă** (la nivelul abdomenului), determinate de inflamaţia pancreasului
	+ leziuni ale celulelor tubulare ale rinichilor

Următoarele reacţii adverse sunt **rare** (acestea pot afecta până la 1 din 1000 pacienţi):

* + inflamaţie a rinichilor**, eliminarea unei cantităţi mari de urină şi senzaţie de sete**
	+ **modificări ale urinii** şi **dureri de spate**, determinate de probleme ale rinichilor, inclusiv insuficienţă renală
	+ fragilitate osoasă (asociată cu **dureri ale oaselor** şi care poate determina, uneori, apariţia de fracturi), care poate să apară ca urmare a leziunilor celulelor tubilor renali
	+ **ficat gras**

**Dacă credeţi că prezentaţi oricare din aceste reacţii adverse grave, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.**

**Cele mai frecvente reacţii adverse**

Următoarele reacţii adverse sunt **foarte frecvente** (acestea pot afecta cel puţin 10 din 100 pacienţi):

* + diaree, stare de rău (vărsături), senzaţie de rău (greaţă), ameţeli, erupţii trecătoare pe piele, senzaţie de slăbiciune

*Analizele pot indica, de asemenea:*

* + concentraţii scăzute ale fosfatului din sânge

**Alte reacţii adverse posibile**

Următoarele reacţii adverse sunt **frecvente** (acestea pot afecta până la 10 din 100 pacienţi):

* + dureri de cap, dureri de stomac, senzaţie de oboseală, senzaţie de balonare, vânturi, pierdere de masă osoasă

*Analizele pot indica, de asemenea:*

* + probleme ale ficatului

Următoarele reacţii adverse sunt **mai puţin frecvente** (acestea pot afecta până la 1 din 100 pacienţi):

* + distrugerea ţesutului muscular, dureri musculare sau slăbiciune musculară

*Analizele pot indica, de asemenea:*

* + scădere a concentraţiei de potasiu din sânge
	+ creştere a concentraţiei de creatinină din sânge
	+ probleme ale pancreasului

Distrugerea ţesutului muscular, fragilitatea osoasă (asociată cu dureri ale oaselor şi care poate determina, uneori, apariţia de fracturi), durerile musculare, slăbiciunea musculară şi scăderea concentraţiei de potasiu sau fosfat din sânge pot să apară ca urmare a leziunilor celulelor tubilor renali.

Următoarele reacţii adverse sunt **rare** (acestea pot afecta până la 1 din 1000 pacienţi):

* + dureri de burtă (la nivelul abdomenului), determinate de inflamaţia ficatului
	+ umflare a feţei, buzelor, limbii sau gâtului

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Tenofovir disoproxil Viatris**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon şi cutie după {EXP}. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25℃. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Pentru flacoane: a se utiliza în termen de 90 de zile după prima deschidere a flaconului.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Tenofovir disoproxil Viatris**

- Substanţa activă este tenofovir disoproxil. Fiecare comprimat de Tenofovir disoproxil Viatris conţine tenofovir disoproxil 245 mg (sub formă de maleat).

- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, lactoză monohidrat (vezi pct. 2, *Tenofovir disoproxil Viatris conţine lactoză*), hidroxipropilceluloză, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, hipromeloză, dioxid de titan (E171), triacetină, indigo carmin lac de aluminiu (E132).

**Cum arată Tenofovir disoproxil Viatris şi conţinutul ambalajului**

Comprimatele filmate de Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg sunt rotunde, biconvexe, de culoare albastră, marcate cu „TN245” pe o parte şi cu „Mˮ pe cealaltă parte.

Acest medicament este disponibil în cutii cu flacoane prevăzute cu un capac cu protecţie împotriva copiilor şi tampon, conţinând 30 de comprimate filmate şi ambalaj multiplu cu 90 de comprimate filmate ce conţine 3 flacoane, fiecare conţinând 30 comprimate filmate. Flacoanele conţin şi desicant. A nu se mânca desicantul.

De asemenea comprimatele sunt disponibile și în cutii cu blistere conținând 10, 30 sau 30 x 1 (unidoză) comprimate.

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

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**Fabricantul**

Mylan Hungary Kft

Mylan utca 1,

Komarom, H-2900,

Ungaria

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,

Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe

Hessen, 61352

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**ViatrisTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00 | **Lietuva**Viatris UAB Tel: + 370 5 205 1288 |
| **България**Майлан ЕООДТел.: + 359 2 44 55 400 | **Luxembourg/Luxemburg**ViatrisTél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00(Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**Viatris CZ s.r.o.Tel: + 420 222 004 400 | **Magyarország**Viatris Healthcare Kft.Tel.: + 36 1 465 2100 |
| **Danmark**Viatris ApSTlf: + 45 28 11 69 32  | **Malta**V.J. Salomone Pharma LtdTel: + 356 21 22 01 74 |
| **Deutschland**Viatris Healthcare GmbH Tel: + 49 800 0700 800 | **Nederland**Mylan BVTel: + 31 (0)20 426 3300 |
| **Eesti**Viatris OÜTel: + 372 6363 052 | **Norge**Viatris ASTlf: + 47 66 75 33 00 |
| **Ελλάδα** Viatris Hellas Ltd Τηλ: + 30 2100 100 002  | **Österreich**Viatris Austria GmbHTel: +43 1 86390 |
| **España**Viatris Pharmaceuticals, S.L.Tel: + 34 900 102 712 | **Polska**Viatris Healthcare Sp. z o.o.Tel.: + 48 22 546 64 00 |
| **France**Viatris Santé Tél: + 33 4 37 25 75 00 | **Portugal**Mylan, Lda.Tel: + 351 214 127 200 |
| **Hrvatska**Viatris Hrvatska d.o.o Tel: + 385 1 23 50 599 | **România**BGP Products SRLTel: + 40 372 579 000 |
| **Ireland**Viatris LimitedTel: + 353 1 8711600 | **Slovenija**Viatris d.o.o.Tel: + 386 1 23 63 180 |
| **Ísland**Icepharma hf. Sími: + 354 540 8000  | **Slovenská republika**Viatris Slovakia s.r.o.Tel: + 421 2 32 199 100 |
| **Italia**Viatris Italia S.r.l.Tel: + 39 02 612 46921 | **Suomi/Finland****Viatris Oy**Puh/Tel: + 358 20 720 9555 |
| **Κύπρος**CPO Pharmaceuticals Ltd.Τηλ: + 357 22863100 | **Sverige**Viatris AB Tel: + 46 (0)8 630 19 00 |
| **Latvija**Viatris SIA Tel: + 371 676 055 80 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în** {**LL/AAAA**}.

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>