MATERIALE EDUCAZIONALE
per la CLASSE MEDICA e per gli OPERATORI SANITARI

Informazioni importanti sulla gestione di pazienti pediatrici ed adolescenti in cura con Tenofovir Disoproxil Fosfato

Medicinale: **Tenofovir Disoproxil Aristo**

[principio attivo tenofovir disoproxil (come fosfato)]

Aspetti importanti da considerare:

- Per la gestione di pazienti pediatrici ed adolescenti in trattamento con Tenofovir Disoproxil Fosfato (tenofovir disoproxil phosphate - TDP) si raccomanda l'utilizzo di un approccio multidisciplinare.
- Si raccomanda di verificare la clearance della creatinina ed il fosfato sierico in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia con TDP.
- Durante il trattamento con TDP, la funzionalità renale (clearance della creatinina e fosfato sierico) deve essere controllata scrupolosamente e regolarmente: dopo 2- 4 settimane di trattamento, dopo 3 mesi di trattamento ed in seguito ogni 3-6 mesi, nei pazienti senza fattori di rischio renale.
- Nei pazienti a rischio di compromissione renale è necessario un controllo della funzionalità renale più frequente.
- TDP non deve essere utilizzato nei pazienti adolescenti e pediatrici con compromissione renale.
- Nel caso di concentrazioni di fosfato sierico confermate < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) durante il trattamento con TDP, la funzionalità renale deve essere ri-esaminata entro 1 settimana.
- Se si sospettano o si rilevano anomalie renali, deve essere richiesto un consulto nefrologico per valutare la possibile interruzione del trattamento con TDP.
- L'interruzione del trattamento con TDP deve essere presa in considerazione anche in caso di declino progressivo della funzionalità renale qualora non sia stata identificata nessun'altra causa.
- L'uso di TDP deve essere evitato se il paziente è in trattamento o ha recentemente assunto medicinali nefrotossici.
- Il trattamento con TDP può causare una riduzione della densità minerale ossea (BMD). Gli effetti di variazioni della densità minerale ossea (BMD) associate a TDP rispetto alle condizioni delle ossa a lungo termine e rispetto al rischio di fratture f u t u r e non sono ancora noti nei pazienti pediatrici. Se si rilevano o si sospettano anomalie delle ossa, deve essere richiesto un consulto con un endocrinologo e/o un nefrologo.

Impiego nella popolazione degli adolescenti (da 12 a 18 anni)

Tenofovir Disoproxil Aristo 245 mg compresse rivestite con film, rispetto alla popolazione degli adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni), è indicato per:

- il trattamento dell'infezione da HIV-1 in adolescenti resistenti agli NRTI o nei quali i medicinali di prima linea esercitino effetti tossici;
- il trattamento dell'Epatite B cronica in adolescenti con malattia epatica compensata ed evidenza di malattia immunitaria attiva, ovvero replicazione virale attiva, livelli sierici persistentemente elevati di ALT ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.

Dosi ridotte di DTP vengono impiegate per il trattamento di pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni con infezione da HIV-1. Poiché Tenofovir Disoproxil Aristo è disponibile solo in compresse rivestite da 245 mg, non è adatto per l'impiego in pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni.
Per tali pazienti pediatrici è necessario verificare con altre aziende produttrici di farmaci la disponibilità di Tenofovir Disoproxil Fosfato nelle formulazioni adatte.

TDP non è raccomandato per l'impiego in pazienti pediatrici o adolescenti con insufficienza renale.

Gestione degli effetti a carico della funzionalità renale

Gli effetti a lungo termine della tossicità a livello osseo e renale non sono noti con certezza.
Inoltre, non è possibile accertare pienamente la reversibilità della tossicità a livello renale.
Si raccomanda pertanto un approccio multidisciplinare per valutare adeguatamente, caso per caso, il rapporto beneficio/rischio del trattamento, per decidere il monitoraggio più appropriato da attuare durante il trattamento (inclusa l'eventuale decisione di sospendere il trattamento) e per considerare l'eventuale necessità di integrazioni.

Durante gli studi clinici e nel corso della vigilanza post-marketing di TDP nella popolazione adulta sono stati riportati casi d'insufficienza renale, compromissione renale e tubulopatia renale prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi).

In alcuni pazienti, la tubulopatia renale prossimale è stata associata alla miopatia, all'osteomalacia (che si è manifestata come dolore osseo e raramente ha contribuito a fratture), alla rabdomiolisi, alla debolezza muscolare, all'ipocaliemia ed all'ipofosfatemia.

TDP non è raccomandato per l'impiego negli adolescenti con compromissione renale. La terapia con TDP non deve essere iniziata negli adolescenti con compromissione renale e deve essere interrotta negli adolescenti che sviluppano una compromissione renale durante il trattamento con TDP.

L'impiego di TDP deve essere evitato in caso di uso concomitante o recente con altri medicinali nefrotossici o medicinali secreti mediante la stessa via di eliminazione di TDP.
Nel caso in cui l'uso concomitante di TDP ed altri agenti nefrotossici non possa essere evitato, la funzionalità renale deve essere controllata settimanalmente.

Dopo l'inizio della somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) multipli o a dosi elevate, sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta in pazienti trattati con TDP che presentavano fattori di rischio di disfunzioni renali. Qualora TDP venga somministrato congiuntamente ad un FANS, è necessario controllare la funzionalità renale in modo adeguato.

Le raccomandazioni per il monitoraggio della funzionalità renale, prima e durante la terapia con TDP, sono fornite nel MATERIALE EDUCAZIONALE per la CLASSE MEDICA e per gli OPERATORI SANITARI *"Informazioni importanti sulla gestione degli effetti a livello renale e sugli aggiustamenti della posologia in pazienti in cura con Tenofovir Disoproxil Fosfato".*

Gestione degli effetti a livello osseo

Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) può causare una riduzione della densità minerale ossea (BMD).

Negli adolescentI affetti da HBV sono state segnalate riduzioni della BMD.

Gli Z-score della BMD osservati alla 72ª settimana in soggetti che assumevano tenofovir disoproxil (come fumarato) erano inferiori a quelli osservati in soggetti che assumevano il placebo.

Gli effetti delle variazioni della BMD associate a tenofovir disoproxil sulle condizioni delle ossa a lungo termine e sul rischio di fratture future non sono ancora noti.

Se si sospettano o si rilevano anomalie delle ossa, è necessario richiedere un consulto specialistico con un endocrinologo e/o un nefrologo.

PRIMA DI PRESCRIVERE TENOFOVIR DISOPROXIL ARISTO A PAZIENTI PEDIATRICI O AD ADOLESCENTI, SI RACCOMANDA DI CONSULTARE IL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO IN PARTICOLAR MODO IN RELAZIONE ALLE INDICAZIONI TERAPEUTICHE, AVVERTENZE E CONTROINDICAZIONI, EFFETTI INDESIDERATI.

Ulteriori informazioni sul medicinale possono essere richieste
al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8 – 10, 13435 Berlino, Germania
In Italia rivolgersi a: tel. +39 02 97164081 (presso Aristo Pharma Italy S.r.l.)

Le sospette reazioni avverse al medicinale devono essere segnalate direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:
http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

Per contattare l'Azienda e ricevere informazioni o chiarimenti in merito a sospette reazioni avverse rivolgersi a:
tel. +39 02 97164081 (presso Aristo Pharma Italy S.r.l.)

Approvato da AIFA in data 18/12/2017

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tenofovir Disoproxil Aristo 245 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 245 mg di tenofovir disoproxil (come fosfato).

Eccipiente con effetti noti:
Ogni compressa rivestita con film contiene 8,16 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore blu, di forma ovale, biconvesse, impresse da un lato con "T1" e lisce dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezione da HIV
Tenofovir Disoproxil Aristo 245 mg compresse rivestite con film è indicato in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV-1 negli adulti.

Negli adulti, la dimostrazione dei benefici di tenofovir disoproxil nell'infezione da HIV-1 è fondata sui risultati di uno studio in pazienti non precedentemente trattati (naïve), inclusi i pazienti con un'elevata carica virale (> 100.000 copie/ml) e studi in cui tenofovir disoproxil fosfato è stato aggiunto alla terapia di base ottimizzata (principalmente triplice terapia) in pazienti precedentemente trattati con antiretrovirali che avevano mostrato insufficiente risposta virologica precoce (<10.000 copie/ml, la maggior parte dei pazienti aveva <5.000 copie/ml).

Tenofovir Disoproxil Aristo 245 mg compresse rivestite con film è anche indicato per il trattamento dell'infezione da HIV-1 in adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni, resistenti agli NRTI o nei quali i medicinali di prima linea esercitino effetti tossici.

La scelta di utilizzare tenofovir disoproxil per il trattamento di pazienti con infezione da HIV-1 con precedenti esperienze di trattamento con antiretrovirali si deve basare sui risultati di test di resistenza individuale virale e/o sulle terapie pregresse dei pazienti.

Infezione da Epatite B
Tenofovir Disoproxil Aristo 245 mg compresse rivestite con film è indicato per il trattamento dell'epatite B cronica in adulti con:
- malattia epatica compensata, con evidenza di replicazione virale attiva, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi (vedere paragrafo 5.1).
- evidenza di virus dell'epatite B resistente alla lamivudina (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).
- malattia epatica scompensata (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Tenofovir Disoproxil Aristo 245 mg compresse rivestite con film è indicato per il trattamento dell'epatite B cronica in adolescenti di età compresa tra12 e < 18 anni con:

- malattia epatica compensata ed evidenza di malattia immunitaria attiva, ovvero replicazione virale attiva, livelli sierici persistentemente elevati di ALT ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere avviata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV e/o nel trattamento dell'epatite B cronica.

Posologia

Adulti
La dose raccomandata di Tenofovir Disoproxil Aristo per il trattamento dell'infezione da HIV o per il trattamento dell'epatite B cronica è di 245 mg (una compressa) una volta al giorno, assunta per via orale con il cibo.

Epatite B cronica
La durata ottimale del trattamento non è nota. L'interruzione del trattamento può essere presa in considerazione nei seguenti casi:

- Nei pazienti HBeAg positivi senza cirrosi, il trattamento deve essere somministrato per almeno 6-12 mesi dopo conferma di sieroconversione HBe (perdita di HBeAg e HBV DNA con rilevazione anti-HBe) o fino a sieroconversione HBs o in caso di perdita di efficacia (vedere paragrafo 4.4). I livelli sierici delle ALT e dell'HBV DNA devono essere monitorati regolarmente dopo l'interruzione del trattamento per rilevare recidive virologiche tardive.
- Nei pazienti HBeAg negativi senza cirrosi, il trattamento deve essere somministrato almeno fino a sieroconversione HBs o in caso di evidenza di perdita di efficacia. Con un trattamento prolungato oltre i 2 anni, si raccomanda di rivalutare con regolarità l'appropriatezza per il paziente della terapia selezionata.

Per il trattamento dei pazienti per i quali una forma farmaceutica solida non è appropriata, si deve verificare la disponibilità di formulazioni alternative, quali ad esempio i granuli.

Popolazione pediatrica
HIV-1: Negli adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni e con peso corporeo ≥ 35 kg, la dose raccomandata di Tenofovir Disoproxil Aristo è di 245 mg (una compressa) una volta al giorno, assunta per via orale con il cibo (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Dosi ridotte di tenofovir disoproxil sono usate per il trattamento di pazienti pediatrici con infezione da HIV-1 di età compresa tra 2 e 12 anni. Poiché Tenofovir Disoproxil Aristo è disponibile solo in compresse rivestite da 245 mg, non è adatto per l'uso in pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni. Si deve verificare la disponibilità di altre formulazioni adatte.

La sicurezza e l'efficacia di tenofovir disoproxil nei bambini con infezione da HIV-1 di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Epatite B cronica: Negli adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni e con peso corporeo ≥ 35 kg, la dose raccomandata di Tenofovir Disoproxil Aristo è di 245 mg (una compressa) una volta al giorno, assunta per via orale con il cibo (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). La durata ottimale del trattamento non è attualmente nota.

La sicurezza e l'efficacia di tenofovir disoproxil nei bambini con epatite B cronica di età compresa tra 2 e < 12 anni o peso corporeo < 35 kg non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Per il trattamento dei pazienti per i quali una forma farmaceutica solida non è appropriata, si deve verificare la disponibilità di formulazioni alternative, quali ad esempio i granuli.

Dose dimenticata
Se il paziente dimentica una dose di Tenofovir Disoproxil Aristo entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere la dose al più presto, con il cibo, e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di Tenofovir Disoproxil Aristo per oltre 12 ore ed è quasi l'ora della dose successiva, non deve assumere la dose dimenticata e proseguire semplicemente con lo schema di dosaggio abituale.

Se il paziente vomita entro un'ora dall'assunzione di Tenofovir Disoproxil Aristo, deve assumere un'altra compressa. Se il paziente vomita un'ora dopo l'assunzione della compressa non è necessario che assuma un'altra dose.

Popolazioni speciali
Persone anziane
Non ci sono dati disponibili sui quali basarsi per raccomandare una dose per pazienti di età superiore ai 65 anni (vedere paragrafo 4.4).

Danno renale
Tenofovir è eliminato per escrezione renale e l'esposizione a tenofovir aumenta in pazienti con disfunzioni renali.

Adulti
I dati di sicurezza ed efficacia relativi a tenofovir disoproxil nei pazienti adulti con danno renale moderato e grave (clearance della creatinina < 50 ml/min) sono limitati e i dati di sicurezza a lungo termine non sono stati valutati nei pazienti con lieve danno renale (clearance della creatinina tra 50 e 80 ml/min). Pertanto, nei pazienti adulti con danno renale tenofovir disoproxil deve essere utilizzato solo se i benefici potenziali del trattamento si possono considerare superiori ai rischi potenziali. La somministrazione di una dose giornaliera ridotta di tenofovir disoproxil o un adattamento dell'intervallo della dose sono raccomandati nei pazienti adulti con clearance della creatinina < 50 ml/min, compresi i pazienti in emodialisi.

Danno renale lieve (clearance della creatinina tra 50 e 80 ml/min)
Dati limitati di studi clinici supportano la somministrazione di una dose unica giornaliera di 245 mg di tenofovir disoproxil nei pazienti con lieve danno renale.

Danno renale moderato (clearance della creatinina tra 30 e 49 ml/min)
Se non è possibile somministrare una dose più bassa, possono essere adottati intervalli prolungati tra le somministrazioni delle compresse rivestite con film da 245 mg. La somministrazione di 245 mg di tenofovir disoproxil ogni 48 ore può essere effettuata sulla base dei modelli elaborati da dati di farmacocinetica a dose singola in soggetti HIV negativi e in soggetti non infetti da HBV con diversi livelli di danno renale, incluse patologie renali all'ultimo stadio che richiedono emodialisi, ma tale somministrazione non è stata confermata da studi clinici. Pertanto, la risposta clinica al trattamento e la funzione renale devono essere strettamente monitorate in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Danno renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) e pazienti in emodialisi
Se non è possibile somministrare una dose più bassa e se non è disponibile un trattamento alternativo, possono essere adottati intervalli prolungati tra le somministrazioni delle compresse rivestite con film da 245 mg, come segue:

Grave danno renale: 245 mg di tenofovir disoproxil possono essere somministrati ogni 72-96 ore (una dose 2 volte alla settimana).

Pazienti in emodialisi: 245 mg di tenofovir disoproxil possono essere somministrati ogni 7 giorni dopo il completamento della seduta di emodialisi*.

Questi adattamenti dell'intervallo tra le somministrazioni non sono stati confermati in studi clinici. Le simulazioni suggeriscono che il prolungamento degli intervalli tra le somministrazioni di tenofovir disoproxil 245 mg compresse rivestite con film non sia ottimale e potrebbe portare ad un aumento della tossicità e ad una possibile risposta inadeguata. Pertanto, la risposta clinica al trattamento e la funzione renale devono essere strettamente monitorate (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

*Generalmente, una dose settimanale, ammettendo 3 sedute di emodialisi per settimana, ciascuna della durata di circa 4 ore oppure dopo 12 ore cumulative di emodialisi.

Non possono essere fatte raccomandazioni sul dosaggio per pazienti non in emodialisi con clearance di creatinina < 10 ml/min.

Pazienti pediatrici
L'uso di tenofovir disoproxil non è raccomandato nei pazienti pediatrici con danno renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Se la terapia con tenofovir disoproxil viene interrotta in pazienti con epatite B cronica con o senza co-infezione da HIV, tali pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo per rilevare esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione
Le compresse di Tenofovir Disoproxil Aristo devono essere assunte una volta al giorno, per via orale, con il cibo.

Altre formulazioni di tenofovir disoproxil sono disponibili per i pazienti che hanno particolari difficoltà nel deglutire le compresse rivestite con film. In casi eccezionali, tuttavia, Tenofovir Disoproxil Aristo 245 mg compresse rivestite con film può essere somministrato dopo aver disciolto la compressa in almeno 100 ml di acqua, succo di arancia o succo d'uva.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In generale
Il test degli anticorpi HIV dovrebbe essere proposto a tutti i pazienti con infezione da HBV prima di iniziare la terapia con tenofovir disoproxil (vedere di seguito *Co-infezione da HIV-1 ed epatite B*).

HIV-1
Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, non può essere escluso un rischio residuo. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Epatite B cronica
I pazienti devono essere avvisati che non è stato dimostrato che tenofovir disoproxil prevenga il rischio della trasmissione di HBV a terzi tramite contatto sessuale o contaminazione con il sangue. È necessario continuare a prendere opportune precauzioni.

Co-somministrazione con altri medicinali

- Tenofovir Disoproxil Aristo non deve essere somministrato contemporaneamente con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide.
- Tenofovir Disoproxil Aristo non deve essere somministrato in concomitanza con adefovir dipivoxil.
- La somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil e didanosina non è raccomandata. La somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil e didanosina ha comportato un aumento pari al 40- 60% dell'esposizione sistemica alla didanosina che può aumentare il rischio di reazioni avverse correlate alla didanosina (vedere paragrafo 4.5). Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali. La somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil e didanosina alla dose giornaliera di 400 mg è stata associata ad una diminuzione significativa della conta di cellule CD4, possibilmente dovuto ad un'interazione intracellulare che incrementa i livelli di didanosina fosforilata (attiva). La riduzione a 250 mg della dose di didanosina somministrata in concomitanza con tenofovir disoproxil è stata associata ad un'alta percentuale di fallimenti virologici nell'ambito di molte combinazioni testate per il trattamento dell'infezione da HIV-1.

Terapia tripla con nucleosidi/nucleotidi

Quando tenofovir disoproxil è stato somministrato a pazienti affetti da HIV in associazione con lamivudina ed abacavir, così come con lamivudina e didanosina in regimi di trattamento da assumere una volta al giorno, si sono osservate un'alta percentuale di fallimenti virologici e l'insorgenza precoce di resistenze.

Effetti a livello renale e osseo nella popolazione adulta

Effetti a livello renale

Tenofovir viene eliminato principalmente per via renale. Con l'impiego di tenofovir disoproxil nella pratica clinica sono stati riportati casi d'insufficienza renale, danno renale, creatinina elevata, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi) (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio della funzione renale

Si raccomanda di calcolare la clearance della creatinina in tutti i pazienti prima d'iniziare la terapia con tenofovir disoproxil e di monitorare la funzione renale (clearance della creatinina e fosfato sierico) dopo due-quattro settimane di trattamento, dopo tre mesi di trattamento e in seguito ogni tre-sei mesi nei pazienti senza fattori di rischio renali. Nei pazienti a rischio di danno renale è necessario un controllo più frequente della funzione renale.

Gestione della funzione renale

Se il fosfato sierico è <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o la clearance della creatinina è diminuita a <50 ml/min in qualsiasi paziente adulto che assume tenofovir disoproxil, la funzione renale deve essere rivalutata entro una settimana, includendo la misurazione delle concentrazioni di glucosio e potassio ematico e di glucosio nelle urine (vedere paragrafo 4.8, tubulopatia prossimale). Bisogna considerare la possibilità di interrompere il trattamento con tenofovir disoproxil in pazienti adulti con clearance della creatinina diminuita a <50 ml/min o diminuzione del fosfato sierico a <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). L'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil deve essere considerato anche in caso di declino progressivo della funzione renale qualora non sia stata identificata alcuna altra causa.

Co-somministrazione e rischio di tossicità a livello renale

L'uso di tenofovir disoproxil deve essere evitato se il paziente è in trattamento o ha recentemente assunto medicinali nefrotossici (per esempio aminoglicosidi, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleukina-2). Nel caso in cui l'uso concomitante di tenofovir disoproxil ed agenti nefrotossici non possa essere evitato, la funzione renale deve essere controllata settimanalmente.

Dopo l'inizio della somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) multipli o a dosi elevate, sono stati segnalati casi di insufficienza renale acuta in pazienti trattati con tenofovir

disoproxil che presentavano fattori di rischio di disfunzioni renale. Se tenofovir disoproxil viene somministrato congiuntamente a un FANS, si deve controllare in modo adeguato la funzione renale.

In pazienti che ricevevano tenofovir disoproxil in associazione a un inibitore della proteasi boosterato con ritonavir o cobicistat è stato segnalato un rischio più elevato di danno renale. In questi pazienti è richiesto un controllo accurato della funzione renale (vedere paragrafo 4.5). In pazienti con fattori di rischio renali, la co-somministrazione di tenofovir disoproxil con un inibitore della proteasi boosterato deve essere valutata con attenzione.

La valutazione clinica di tenofovir disoproxil non è stata condotta nei pazienti trattati con medicinali secreti mediante la stessa via renale, incluso il trasporto di proteine attraverso il trasportatore di anioni organici umani 1 e 3 (human organic anion transporter - hOAT) o MRP 4 (per esempio cidofovir, un medicinale dalle conosciute proprietà nefrotossiche). Questi trasportatori renali di proteine possono essere responsabili della secrezione tubulare e, in parte, dell'eliminazione per via renale di tenofovir e cidofovir. Di conseguenza, la farmacocinetica di questi medicinali che sono secreti mediante la stessa via renale, incluso i trasportatori delle proteine hOAT 1 e 3 o MRP 4, potrebbe essere modificata nel caso siano somministrati in associazione. Salvo nei casi in cui sia strettamente necessario, l'uso concomitante di questi medicinali che vengono secreti attraverso la stessa via renale, non è raccomandato, ma qualora tale uso sia inevitabile, la funzione renale deve essere monitorata settimanalmente (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione renale
La sicurezza renale con tenofovir è stata solo studiata a livelli molto limitati nei pazienti adulti con compromissione della funzione renale (clearance della creatinina <80 ml/min).

Pazienti adulti con clearance della creatinina <50 ml/mim, inclusi pazienti in emodialisi
I dati di sicurezza ed efficacia relativi a tenofovir disoproxil nei pazienti con danno renale sono limitati. Pertanto, tenofovir disoproxil deve essere utilizzato solo se i benefici potenziali del trattamento si possono considerare superiori ai rischi potenziali. Nei pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) e nei pazienti che necessitano di emodialisi l'impiego di tenofovir disoproxil non è raccomandato. Se non sono disponibili trattamenti alternativi, l'intervallo tra le dosi deve essere adattato e la funzione renale strettamente monitorata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Effetti a livello osseo
In uno studio clinico controllato condotto per 144 settimane, in pazienti con infezione da HIV in cui tenofovir disoproxil è stato comparato con stavudina in combinazione con lamivudina ed efavirenz in pazienti adulti non pre-trattati con antiretrovirali, sono state osservate lievi diminuzioni della densità minerale ossea (bone mineral density, BMD) nell'anca e nella spina dorsale in entrambi i gruppi. Le diminuzioni della BMD nella spina dorsale e le variazioni dal basale nei biomarkers ossei sono state significativamente superiori nel gruppo trattato con tenofovir disoproxil alla 144ª settimana.
Le diminuzioni della BMD nell'anca sono state significativamente più elevate in questo gruppo fino alla 96ª settimana. Tuttavia, non aumenta il rischio di fratture o l'evidenza di rilevanti anomalie delle ossa dopo 144 settimane di trattamento.

In altri studi (prospettici e trasversali), le diminuzioni più marcate della BMD sono state osservate in pazienti trattati con tenofovir disoproxil come parte di un regime contenente un inibitore della proteasi boosterato. Per i pazienti con osteoporosi che presentano un alto rischio di fratture devono essere presi in considerazione regimi terapeutici alternativi.

Le anomalie delle ossa (che raramente conducono a fratture) possono essere associate a tubulopatia renale prossimale (vedere paragrafo 4.8).

Se si sospettano o si rilevano anomalie delle ossa si deve richiedere un consulto appropriato.

Effetti a livello renale e osseo nella popolazione pediatrica
Gli effetti a lungo termine della tossicità a livello osseo e renale non sono noti con certezza. Non è inoltre possibile accertare pienamente la reversibilità della tossicità a livello renale. Si raccomanda quindi un approccio multidisciplinare per valutare adeguatamente caso per caso il rapporto beneficio/rischio del trattamento, per decidere il monitoraggio appropriato durante il trattamento (compresa la decisione di sospendere il trattamento) e per considerare la necessità di integrazioni.

Effetti a livello renale
Nello studio clinico GS-US-104-0352 sono state segnalate reazioni avverse a livello renale coerenti con una tubulopatia renale prossimale in pazienti pediatrici con infezione da HIV-1 di età compresa tra 2 e <12 anni (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Monitoraggio della funzione renale
La funzione renale (clearance della creatinina e fosfato sierico) deve essere determinata prima del trattamento e monitorata durante il trattamento come negli adulti (vedere sopra).

Gestione della funzione renale
Nel caso di concentrazioni di fosfato sierico confermate < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) in qualsiasi paziente pediatrico che assume tenofovir disoproxil, la funzione renale deve essere rivalutata entro una settimana, includendo la misurazione delle concentrazioni di glucosio e potassio ematico e di glucosio nelle urine (vedere paragrafo 4.8, tubulopatia prossimale). Se si sospettano o si rilevano anomalie renali si deve richiedere un consulto nefrologico per valutare la possibile interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil. L'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil deve essere presa in considerazione anche in caso di declino progressivo della funzione renale qualora non sia stata identificata alcuna altra causa.

Somministrazione concomitante e rischio di tossicità a livello renale
Sono valide le stesse raccomandazioni formulate per gli adulti (vedere sopra).

Danno renale
L'uso di tenofovir disoproxil non è raccomandato nei pazienti pediatrici con danno renale (vedere paragrafo 4.2). Tenofovir disoproxil non deve essere iniziato nei pazienti pediatrici con danno renale e deve essere interrotto nei pazienti pediatrici che sviluppano danno renale durante la terapia con tenofovir disoproxil.

Effetti a livello osseo
Tenofovir Disoproxil Aristo può causare riduzione della BMD. Gli effetti delle variazioni della BMD associate a tenofovir disoproxil sulle condizioni delle ossa a lungo termine e sul rischio di fratture future non sono ancora noti (vedere paragrafo 5.1).

Se si sospettano o si rilevano anomalie delle ossa nei pazienti pediatrici, si deve richiedere un consulto appropriato con un endocrinologo e/o un nefrologo.

Malattia epatica
I dati di sicurezza ed efficacia sono limitati nei pazienti con trapianto di fegato.

I dati di sicurezza ed efficacia di tenofovir disoproxil sono limitati nei pazienti con infezione da HBV con malattia epatica scompensata e un punteggio di Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. Questi pazienti possono essere a maggior rischio di reazioni avverse epatiche o renali. Pertanto, in questa popolazione di pazienti, i parametri epatobiliari e renali devono essere strettamente monitorati.

Esacerbazioni dell'epatite
Riacutizzazione durante il trattamento: Esacerbazioni spontanee dell'epatite B cronica sono relativamente comuni e sono caratterizzate da incrementi transitori delle ALT sieriche. Dopo l'inizio della terapia antivirale, le ALT sieriche possono aumentare in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con malattia epatica compensata, questi incrementi di ALT sieriche generalmente non si accompagnano ad un aumento delle concentrazioni sieriche di bilirubina o a scompenso epatico. I pazienti con cirrosi possono essere a più alto rischio di scompenso epatico in seguito ad esacerbazione dell'epatite e, pertanto, devono essere strettamente monitorati durante la terapia.

Riacutizzazione dopo interruzione del trattamento: Esacerbazioni acute dell'epatite sono state riportate anche in pazienti che hanno interrotto la terapia per l'epatite B. Esacerbazioni post-trattamento sono usualmente associate all'innalzamento di HBV DNA, e la maggior parte sembrano essere auto-limitanti. Comunque, sono state riportate esacerbazioni gravi, compresi casi fatali. La funzione epatica deve essere monitorata ad intervalli ripetuti con follow up sia clinici che di laboratorio per almeno 6 mesi dopo l'interruzione della terapia per epatite B. Se appropriato, la ripresa della terapia è giustificabile. Nei pazienti con malattia epatica avanzata o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto l'esacerbazione dell'epatite post-trattamento può condurre a scompenso epatico.

Riacutizzazioni epatiche sono particolarmente gravi, e talvolta fatali nei pazienti con malattia epatica scompensata.

Co-infezione da epatite C o D: Non sono disponibili dati sull'efficacia di tenofovir nei pazienti co-infetti con epatite da virus C o D.

Co-infezione da HIV-1 ed epatite B: Nei pazienti co-infetti HIV/HBV, a causa del rischio di sviluppo di resistenze all'HIV, tenofovir disoproxil deve essere solo utilizzato come parte di un appropriato regime antiretrovirale di associazione. Pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, compresa l'epatite cronica attiva, durante la terapia antiretrovirale di associazione (combination antiretroviral therapy, CART) mostrano un aumento nella frequenza di alterazioni della funzione epatica e devono essere controllati secondo la comune pratica clinica. Se si manifesta un peggioramento della malattia epatica in tali pazienti, deve essere considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento. Ad ogni modo, occorre tenere conto che l'aumento delle ALT può essere parte della clearance dell'HBV durante la terapia con tenofovir, vedere sopra *Esacerbazioni dell'epatite*.

<u>Utilizzo con alcuni agenti antivirali per il virus dell'epatite C</u>
È stato dimostrato che la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil con ledipasvir/sofosbuvir aumenta le concentrazioni plasmatiche di tenofovir, specialmente se utilizzato in combinazione con un regime terapeutico anti- HIV contenente tenofovir disoproxil e un potenziatore farmacocinetico (ritonavir o cobicistat). Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil nel contesto di ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico. Bisogna considerare i potenziali rischi e benefici associati alla somministrazione concomitante di ledipasvir/sofosbuvir con tenofovir disoproxil somministrato in combinazione con un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato (ad esempio atazanavir o darunavir), in particolare nei pazienti con un rischio maggiore di disfunzione renale. I pazienti trattati con ledipasvil/sofosbuvir in concomitanza con tenofovir disoproxil e un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato devono essere monitorati per reazioni avverse correlate al tenofovir disoproxil.

<u>Peso e parametri metabolici</u>
Un aumento del peso e dei livelli di lipidi nel sangue e glucosio potrebbero verificarsi durante la terapia antiretrovirale. Tali cambiamenti possono essere collegati in parte al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è prova di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non vi sono forti evidenze relative a questo particolare trattamento. Per il monitoraggio dei lipidi e del glucosio nel sangue si deve far riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disordini del metabolismo lipidico devono essere gestiti in modo clinicamente appropriato.

<u>Disfunzione mitocondriale in seguito ad esposizione *in utero*</u>
Analoghi nucleosidici e nucleotidici possono influenzare la funzione mitocondriale in misura variabile, il che è maggiormente pronunciato con stavudina, didanosina e zidovudina. Ci sono state

segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV negativi esposti *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; queste sono state attribuite principalmente al trattamento con regime contenente zidovudina. I principali eventi avversi riportati sono disordini ematologici (anemia, neutropenia) e disordini metabolici (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono spesso transitori. Sono stati riportati raramente disordini neurologici tardivi (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se questi disordini neurologici sono transitori o permanenti. Questi risultati devono essere presi in considerazione per ogni bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici, che presentano gravi segni clinici di eziologia sconosciuta, in particolare segni neurologici. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Sindrome da riattivazione immunitaria
In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere istituito un trattamento, laddove ritenuto necessario.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo d'insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Osteonecrosi
Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

Persone anziane
Tenofovir disoproxil non è stato studiato in pazienti di età superiore a 65 anni. Negli anziani è più probabile che la funzione renale sia ridotta, pertanto il trattamento negli anziani con tenofovir disoproxil deve essere effettuato con cautela.

Tenofovir Disoproxil Aristo compresse rivestite con film contiene lattosio monoidrato. Di conseguenza, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Tenofovir Disoproxil Aristo contiene 46 mg di fosfato per compressa. Questo deve esser tenuto in considerazione in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di fosfato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Sulla base dei risultati ottenuti con esperimenti *in vitro* e dei dati noti sulla via di eliminazione di tenofovir, il potenziale d'interazioni tra tenofovir ed altri medicinali mediate dal CYP450 risulta basso.

Terapie concomitanti non raccomandate
Tenofovir Disoproxil Aristo non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide.

Tenofovir Disoproxil Aristo non deve essere somministrato in concomitanza con adefovir dipivoxil.

Didanosina
La somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e Tabella 1).

Medicinali escreti per via renale
Dal momento che tenofovir viene principalmente eliminato dai reni, la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil con medicinali che riducono la funzione renale o competono per la secrezione tubulare attiva per mezzo del trasportatore delle proteine hOAT 1, hOAT 3 o MRP 4 (es. cidofovir) può incrementare le concentrazioni sieriche di tenofovir e/o di altri medicinali somministrati in concomitanza.

L'uso di tenofovir disoproxil deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici. Alcuni esempi includono, ma non si limitano a, aminoglicosidi, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleukina-2 (vedere paragrafo 4.4).

Poichè tacrolimus può avere effetti sulla funzione renale, si raccomanda uno stretto controllo quando viene somministrato in concomitanza con tenofovir disoproxil.

Altre interazioni
Le interazioni tra tenofovir disoproxil e altri medicinali sono riportate nella Tabella 1 di seguito riportata (l'aumento è indicato come "↑", la diminuzione come "↓", nessuna variazione come "↔", due volte al giorno come "b.i.d.", una volta al giorno come "q.d.").

Tabella 1: Interazioni tra tenofovir disoproxil e altri medicinali

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	**Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, Cmax, Cmin**	**Raccomandazione relativa alla somministrazione concomitante con 245 mg di tenofovir disoproxil**
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Inibitori delle proteasi		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% Cmax: ↓ 28% Cmin: ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 29%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati a tenofovir, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Lopinavir/ritonavir: Nessun effetto significativo sui parametri PK di lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati a tenofovir, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, Cmax, Cmin	Raccomandazione relativa alla somministrazione concomitante con 245 mg di tenofovir disoproxil
		monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunavir: Nessun effetto significativo sui parametri PK di darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati a tenofovir, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Inibitori Nucleosidici della Trascrittasi Inversa (NRTIs)		
Didanosina	La somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil e didanosina ha comportato un aumento pari al 40-60% dell'esposizione sistemica alla didanosina che può aumentare il rischio di reazioni avverse correlate alla didanosina. Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali. La somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil e didanosina alla dose giornaliera di 400 mg è stata associata ad un significativo decremento della conta di cellule CD4, possibilmente dovuto ad un'interazione intracellulare che incrementa i livelli di didanosina fosforilata (cioè attiva). La riduzione a 250 mg della dose di didanosina somministrata in concomitanza con tenofovir disoproxil è stata associata ad un'alta percentuale di fallimenti virologici nell'ambito di molte combinazioni testate per il trattamento dell'infezione da HIV-1.	Non è raccomandata la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil e didanosina (vedere paragrafo 4.4).
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ Cmax: ↔	Tenofovir disoproxil non deve essere somministrato in concomitanza con adefovir dipivoxil (vedere paragrafo 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ Cmax: ↔	Non si sono verificate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando tenofovir disoproxil è stato somministrato in concomitanza con entecavir.
Agenti antivirali per Epatite C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% Cmax: ↑ 68%	Le elevate concentrazioni plasmatiche di

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	**Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, Cmax, Cmin**	**Raccomandazione relativa alla somministrazione concomitante con 245 mg di tenofovir disoproxil**
(300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)[1]	C_{min}: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-31007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47% C_{min}: ↑ 47%	tenofovir derivanti dalla somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e atazanavir/ritonavir possono aumentare le reazioni avverse correlate a tenofovir disoproxil, incluse patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico (ad esempio ritonavir o cobicistat). La combinazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/300 mg q.d.)[1]	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37% GS- 31007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%	Le elevate concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivanti dalla somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e darunavir/ritonavir possono aumentare le reazioni avverse correlate a tenofovir disoproxil, incluse patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico (ad esempio ritonavir o

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, Cmax, Cmin	Raccomandazione relativa alla somministrazione concomitante con 245 mg di tenofovir disoproxil
	Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%	cobicistat). La combinazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS- 31007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose. L'elevata esposizione di tenofovir potrebbe potenziare reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔	Non si raccomanda alcun aggiustamento della dose. L'elevata esposizione di tenofovir potrebbe potenziare reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, Cmax, Cmin	Raccomandazione relativa alla somministrazione concomitante con 245 mg di tenofovir disoproxil
	Cmax: ↔ Cmin: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 19% GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmax: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 25% Cmin: ↔	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose.

[1] Dati generati dalla somministrazione concomitante con ledipasvir/sofosbuvir. La somministrazione sfalsata (12 ore di distanza) ha fornito risultati simili.
[2] Il metabolita circolante predominante di sofosbuvir.

Studi condotti con altri medicinali
Non si sono verificate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando tenofovir disoproxil è stato somministrato in concomitanza con emtricitabina, lamivudina, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (boosterato con ritonavir), metadone, ribavirina, rifampicina, tacrolimus o il contraccettivo ormonale norgestimato/etinil estradiolo.

Tenofovir disoproxil deve essere assunto col cibo poiché quest'ultimo aumenta la biodisponibilità di tenofovir (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Un moderato numero di dati in donne in gravidanza (tra 300 e 1.000 gravidanze esposte) indica che non vi sono malformazioni o tossicità fetale/neonatale associate a tenofovir disoproxil. Gli studi sugli animali non mostrano una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'uso di tenofovir disoproxil durante la gravidanza può essere considerato, se necessario.

Allattamento
È stato dimostrato che tenofovir è escreto nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti relative agli effetti di tenofovir su neonati/lattanti. Pertanto Tenofovir Disoproxil Aristo non deve essere usato durante l'allattamento.

Come regola generale, si raccomanda che le donne con infezione da HIV e da HBV non allattino i propri neonati, per evitare la trasmissione del virus HIV e HBV al neonato.

Fertilità
I dati clinici relativi all'effetto di tenofovir disoproxil sulla fertilità sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di tenofovir disoproxil sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che sono stati segnalati capogiri durante il trattamento con tenofovir disoproxil.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

HIV-1 ed epatite B: Nei pazienti che assumono tenofovir disoproxil, sono stati riportati eventi rari di danno renale, insufficienza renale e tubulopatia renale prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi), che talvolta inducono alterazioni delle ossa (e raramente fratture). Il monitoraggio della funzione renale è raccomandato nei pazienti che assumono tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.4).

HIV-1: Si può prevedere che circa un terzo dei pazienti sarà soggetto a reazioni avverse in seguito al trattamento con tenofovir disoproxil in associazione con altri agenti antiretrovirali. Queste reazioni consistono generalmente in episodi di carattere gastrointestinale lievi o moderati. Approssimativamente l'1% circa dei pazienti adulti trattati con tenofovir disoproxil ha sospeso il trattamento a causa di effetti gastrointestinali

La somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil e didanosina non è raccomandata in quanto può comportare l'aumento del rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5). Raramente, sono state riportate pancreatiti e acidosi lattica, talvolta fatali (vedere paragrafo 4.4).

Epatite B: Approssimativamente un quarto dei pazienti in trattamento con tenofovir disoproxil può manifestare reazioni avverse, la maggior parte delle quali di lieve entità. Negli studi clinici con pazienti con infezione da HBV, la reazione avversa che si è manifestata con maggior frequenza è stata la nausea (5,4%).

Esacerbazioni acute dell'epatite sono state riportate sia in pazienti in trattamento sia in pazienti che hanno interrotto la terapia per l'epatite B (vedere paragrafo 4.4).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse
La valutazione delle reazioni avverse per tenofovir disoproxil si basa sui dati di sicurezza da studi clinici e dall'esperienza post-marketing. Tutte le reazioni avverse sono riportate nella Tabella 2.

Studi clinici in HIV-1: La valutazione delle reazioni avverse da studi clinici relativi a HIV-1 si basa sull'esperienza di due studi in cui 653 pazienti, con precedente esperienza di trattamenti, sono stati trattati con tenofovir disoproxil (n = 443) o placebo (n = 210) in associazione con altri medicinali antiretrovirali per 24 settimane, ed anche di uno studio comparativo in doppio cieco controllato in cui 600 pazienti non pretrattati sono stati trattati con tenofovir disoproxil 245 mg (n = 299) o stavudina (n = 301) in combinazione con lamivudina ed efavirenz per 144 settimane.

Studi clinici in epatite B: La valutazione delle reazioni avverse da dati di studi clinici relativi a HBV si basa principalmente sull'esperienza di due studi comparativi controllati in doppio cieco in 641 pazienti adulti con epatite B cronica e malattia epatica compensata trattati con tenofovir disoproxil 245 mg al giorno (n = 426) o adefovir dipivoxil 10 mg al giorno (n = 215) per 48 settimane.
Le reazioni avverse osservate durante il trattamento prolungato di 384 settimane sono state coerenti con il profilo di sicurezza di tenofovir disoproxil. Dopo un declino iniziale di circa -4,9 ml/min (utilizzando l'equazione di Cockcroft-Gault) o -3,9 ml/min/1,73 m^2 (utilizzando l'equazione di modifica della dieta nelle patologie renali [modification of diet in renal disease, MDRD]) dopo le prime 4 settimane di trattamento, la velocità di declino annuale post basale della funzione renale segnalata nei pazienti trattati con tenofovir disoproxil era pari a -1,41 ml/min per anno (utilizzando l'equazione di Cockcroft-Gault) e a -0,74 ml/min/1,73 m^2 per anno (utilizzando l'equazione MDRD).

Pazienti con malattia epatica scompensata: Il profilo di sicurezza di tenofovir disoproxil nei pazienti con malattia epatica scompensata è stato valutato in uno studio controllato in doppio cieco (GS-US-174-0108) in cui i pazienti adulti sono stati trattati per 48 settimane con tenofovir disoproxil (n = 45) o emtricitabina più tenofovir disoproxil (n = 45) o entecavir (n = 22).

Nel braccio di trattamento con tenofovir disoproxil, il 7% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso; nel 9% dei pazienti si è verificato un incremento confermato della creatinina sierica ≥0,5 mg/dl o un valore confermato di fosfato sierico <2 mg/dl nelle 48 settimane; non vi sono state differenze statisticamente significative tra i bracci di trattamento in associazione con tenofovir e il braccio entecavir. Dopo 168 settimane, il 16% (7/45) del gruppo tenofovir disoproxil, il 4% (2/45) del gruppo emtricitabina più tenofovir disoproxil e il 14% (3/22) del gruppo entecavir ha manifestato fallimento della tollerabilità. Il tredici per cento (6/45) del gruppo tenofovir disoproxil, il 13% (6/45) del gruppo emtricitabina più tenofovir disoproxil e il 9% (2/22) del gruppo entecavir ha presentato un incremento confermato di creatinina sierica ≥0,5 mg/dl o un valore confermato di fosfato sierico <2 mg/dl.

Alla settimana 168, in questa popolazione di pazienti con malattia epatica scompensata, la percentuale di decesso è stata del 13% (6/45) nel gruppo tenofovir disoproxil, dell'11% (5/45) nel gruppo emtricitabina più tenofovir disoproxil e del 14% (3/22) nel gruppo entecavir. La percentuale di carcinoma epatocellulare è stata del 18% (8/45) nel gruppo tenofovir disoproxil, del 7% (3/45) nel gruppo emtricitabina più tenofovir disoproxil e del 9% (2/22) nel gruppo entecavir.

I soggetti con un punteggio CPT alto al basale sono risultati essere maggiormente a rischio di sviluppare eventi avversi gravi (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con epatite B cronica resistente alla lamivudina: In uno studio randomizzato, in doppio cieco (GS-US-174-0121), in cui 280 pazienti resistenti alla lamivudina sono stati trattati con tenofovir disoproxil (n = 141) o emtricitabina/tenofovir disoproxil (n = 139) per 240 settimane, non sono state identificate reazioni avverse nuove a tenofovir disoproxil.

Le reazioni avverse che hanno una sospetta (o almeno possibile) correlazione con il trattamento sono elencate di seguito, divise secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, < 1/100) o raro (≥1/10.000, <1/1.000).

Tabella 2: Tabella di sintesi delle reazioni avverse associate a tenofovir disoproxil sulla base degli studi clinici e dell'esperienza post-marketing

Frequenza	**Tenofovir disoproxil**
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	

Molto comune:	ipofosfatemia[1]
Non comune:	ipocaliemia[1]
Raro:	Acidosi lattica
Patologie del sistema nervoso:	
Molto comune:	capogiri
Comune:	mal di testa
Patologie gastrointestinali:	
Molto comune:	diarrea, vomito, nausea
Comune:	dolore addominale, distensione addominale, flatulenza
Non comune:	pancreatite
Patologie epatobiliari:	
Comune:	aumento delle transaminasi
Raro:	steatosi epatica, epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	
Molto comune:	eruzione cutanea
Raro:	angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:	
Non comune:	rabdomiolisi[1], debolezza muscolare[1]
Raro:	osteomalacia (che si è manifestata come dolore osseo e raramente ha contribuito a fratture)[1, 2], miopatia[1]
Patologie renali e urinarie:	
Non comune:	aumento della creatinina, tubulopatia renale prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi)
Raro:	insufficienza renale acuta, insufficienza renale, necrosi tubulare acuta, nefrite (inclusa nefrite interstiziale acuta)[2], diabete insipido nefrogenicos
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	
Molto comune:	astenia
Comune:	affaticamento

[1]Questa reazione avversa può comparire come conseguenza di una tubulopatia renale prossimale. In assenza di tale condizione non viene considerata correlata a tenofovir disoproxil.

[2]Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza post-marketing ma non è stata osservata durante gli studi clinici randomizzati controllati o i programmi di accesso allargato con tenofovir disoproxil. La frequenza è stata valutata mediante un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti a tenofovir disoproxil negli studi clinici randomizzati controllati e i programmi di accesso allargato (n = 7319).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

HIV-1 ed epatite B:
Danno renale
Poiché tenofovir disoproxil può causare un danno renale, si raccomanda il monitoraggio della funzione renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 *Sintesi del profilo di sicurezza*). La tubulopatia renale prossimale si è generalmente risolta o è migliorata in seguito a interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil. In alcuni pazienti, tuttavia, la riduzione della clearance della creatinina non si è risolta completamente malgrado l'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil. Nei pazienti a rischio di danno renale (come i pazienti con fattori di rischio renali al basale, malattia da HIV in stato avanzato o i pazienti che assumono contemporaneamente medicinali nefrotossici) è più probabile che

il ripristino della funzione renale sia incompleto malgrado l'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.4).

HIV-1:
Interazioni con didanosina
La somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil e didanosina non è raccomandata in quanto determina un aumento del 40-60% dell'esposizione sistemica a didanosina e può comportare l'aumento del rischio di reazioni avverse correlate alla didanosina (vedere paragrafo 4.5). Raramente, sono state riportate pancreatiti e acidosi lattica, talvolta fatali.

Parametri metabolici
Il peso e i livelli ematici di lipidi e glucosio possono aumentare durante la terapia con antiretrovirali (vedere paragrafo 4.4)

Sindrome da riattivazione immunitaria
In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo d'insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi
Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Epatite B:
Esacerbazioni dell'epatite durante il trattamento
Negli studi con pazienti non pretrattati con nucleosidi, durante il trattamento si è verificato un aumento delle ALT > 10 volte rispetto al limite superiore della norma (ULN) e > 2 volte rispetto al basale, nel 2,6% dei pazienti trattati con tenofovir disoproxil. L'aumento delle ALT ha avuto una durata media di 8 settimane, si è risolto con il proseguimento della terapia, e, nella maggioranza dei casi, è stato associato ad una riduzione ≥ 2 $\log_{10}$ copie/ml della carica virale che ha preceduto o coincideva con l'incremento delle ALT. Si raccomanda il monitoraggio periodico della funzione epatica durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Esacerbazioni dell'epatite dopo interruzione del trattamento
Nei pazienti con infezione da HBV, dopo interruzione della terapia HBV, sono comparse evidenze cliniche e di laboratorio di esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

<u>Popolazione pediatrica</u>
HIV-1
La valutazione delle reazioni avverse si basa su due studi randomizzati (studi GS-US-104-0321 e GS-US-104-0352) condotti su 184 pazienti pediatrici (di età compresa tra 2 e 18 anni) con infezione da HIV-1, trattati con tenofovir disoproxil (n = 93) o placebo/comparatore attivo (n = 91) in associazione con altri agenti antiretrovirali per 48 settimane (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse osservate nei pazienti pediatrici trattati con tenofovir disoproxil sono state analoghe a quelle osservate negli studi clinici condotti con tenofovir disoproxil negli adulti (vedere paragrafo 4.8 *Tabella riassuntiva delle reazioni avverse* e 5.1).

Nei pazienti pediatrici sono state segnalate riduzioni della BMD. In adolescenti infetti da HIV-1, gli Z-score della BMD osservati in soggetti che assumevano tenofovir disoproxil erano inferiori a quelli osservati in soggetti che assumevano placebo. Nei bambini con infezione da HIV-1, gli Z-score della BMD osservati nei soggetti che erano passati a tenofovir disoproxil erano inferiori a quelli osservati in soggetti che erano rimasti in terapia con stavudina o zidovudina (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nello studio GS-US-104-0352, 4 su 89 pazienti pediatrici trattati con tenofovir disoproxil (esposizione mediana a tenofovir disoproxil pari a 312 settimane) hanno interrotto la partecipazione a causa di reazioni avverse compatibili con una tubulopatia renale prossimale. In sette pazienti, i valori della velocità di filtrazione glomerulare (glomerular filtration rate, GFR) stimata erano compresi tra 70 e 90 ml/min/1,73 m^2. Tra questi, due pazienti hanno presentato una riduzione clinicamente significativa della GFR stimata, che è migliorata dopo l'interruzione di tenofovir disoproxil.

Epatite B cronica
La valutazione delle reazioni avverse si basa su uno studio randomizzato (studio GS-US-174-0115) condotto su 106 pazienti adolescenti (di età compresa tra 12 e 18 anni) con epatite B cronica, trattati con tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) o placebo (n = 54) per 72 settimane. Le reazioni avverse osservate nei pazienti adolescenti trattati con tenofovir disoproxil sono state coerenti con quelle osservate negli studi clinici condotti con tenofovir disoproxil negli adulti (vedere paragrafi 4.8 *Tabella riassuntiva delle reazioni avverse* e 5.1).

Negli adolescenti con infezione da HBV sono state osservate riduzioni della BMD. Gli Z-score della BMD osservati in soggetti che assumevano tenofovir disoproxil erano inferiori a quelli osservati in soggetti che assumevano placebo (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Altre popolazioni speciali
Persone anziane
Tenofovir disoproxil non è stato studiato nei pazienti di età superiore a 65 anni. E' più probabile che i pazienti anziani abbiano una funzione renale ridotta, pertanto tenofovir disoproxil deve essere usato con cautela nel trattamento di questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con danno renale
Dal momento che tenofovir disoproxil può causare tossicità renale, si raccomanda uno stretto monitoraggio della funzione renale nei pazienti adulti con danno renale trattati con Tenofovir Disoproxil Aristo (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2). L'uso di tenofovir disoproxil non è raccomandato nei pazienti pediatrici con danno renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo
www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
In caso di sovradosaggio è necessario monitorare il paziente per rilevare eventuali segni di tossicità (vedere paragrafi 4.8 e 5.3) e, all'occorrenza, applicare l'usuale terapia di supporto.

Gestione
Tenofovir può essere rimosso per emodialisi; la clearance mediana per emodialisi è 134 ml/min. Non è noto se tenofovir possa essere eliminato per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico; nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AF07

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Tenofovir disoproxil fosfato è il sale fosfato del profarmaco tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil viene assorbito e convertito nella sostanza attiva tenofovir, che è un analogo nucleosidico monofosfato (nucleotide). Tenofovir viene quindi convertito nel metabolita attivo tenofovir difosfato, un terminatore obbligato della catena, mediante enzimi cellulari espressi costitutivamente. Tenofovir difosfato ha una emivita intracellulare di 10 ore nelle cellule mononucleari del sangue periferico (PBMC) attivate e di 50 ore in quelle a riposo. Tenofovir difosfato inibisce la trascrittasi inversa HIV-1 e le HBV polimerasi virali legandosi in diretta competizione con il substrato naturale deossiribonucleotide e mediante la catena terminale del DNA dopo essersi incorporato nel DNA stesso. Tenofovir difosfato è un debole inibitore delle polimerasi cellulari α, β e γ. Tenofovir non ha dimostrato alcun effetto sulla sintesi del DNA mitocondriale o sulla produzione di acido lattico in test in vitro, a concentrazioni fino a 300 μmol/l.

Dati relativi all'HIV

Attività in vitro degli antivirali HIV: La concentrazione di tenofovir necessaria per l'inibizione del 50% (EC_{50}) del wild-type di laboratorio HIV-1_{IIIB} è 1-6 μmol/l nelle linee di cellule linfoidi e 1,1 μmol/l contro gli isolati del sottotipo B di HIV-1 primario nelle PBMC. Il tenofovir è anche attivo contro i sottotipi di HIV-1 A, C, D, E, F, G e O e contro HIV_{BaL} nelle cellule primarie monocite/macrofaghe. Tenofovir è attivo *in vitro* contro HIV-2, con EC_{50} di 4,9 μmol/l in cellule MT-4.

Resistenza: Sono stati selezionati in vitro e in alcuni pazienti (vedere Efficacia e sicurezza clinica) ceppi di HIV-1 aventi suscettibilità al tenofovir inferiore e una mutazione K65R nella trascrittasi inversa. Tenofovir disoproxil deve essere evitato in pazienti precedentemente trattati con antiretrovirali che presentano la mutazione K65R (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, con tenofovir è stata selezionata una sostituzione K70E nella trascrittasi inversa di HIV-1 che determina una suscettibilità leggermente ridotta a tenofovir.

Studi clinici in pazienti precedentemente trattati hanno stimato l'attività anti-HIV di tenofovir disoproxil 245 mg contro ceppi di HIV-1 resistenti agli inibitori nucleosidici. I risultati indicano che i pazienti con HIV che presentavano 3 o più mutazioni associate agli analoghi della timidina (TAMs) che includevano sia la mutazione della trascrittasi inversa M41L o L210W hanno mostrato una ridotta suscettibilità alla terapia con 245 mg di tenofovir disoproxil.

Efficacia e sicurezza clinica

La dimostrazione dell'attività di tenofovir disoproxil in pazienti infetti da HIV-1 con precedenti esperienze di trattamento e in pazienti non pretrattati è stata dimostrata in studi clinici della durata rispettivamente di 48 settimane e 144 settimane.

Nello studio GS-99-907, a 550 pazienti adulti aventi precedente esperienza di trattamenti è stato somministrato placebo o tenofovir disoproxil 245 mg per 24 settimane. La media del conteggio basale di CD4 era 427 cellule/mm^3, la media dell'HIV-1 RNA del plasma basale era 3,4 log_{10} copie/ml (il 78% dei pazienti presentava una carica virale di < 5.000 copie/ml) e la durata media del precedente trattamento per HIV era di 5,4 anni. L'analisi genotipica basale d'isolati HIV raccolti da 253 pazienti ha rivelato che il 94% dei pazienti dimostrava mutazioni dell'HIV-1 in senso di resistenza associata a inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, il 58% dimostrava mutazioni associate a inibitori della proteasi ed il 48% dimostrava mutazioni associate a inibitori non nucleosidici di trascrittasi inversa.

Alla 24^a settimana il cambiamento della media ponderata nel tempo rispetto al basale dei livelli di HIV-1 RNA del plasma log_{10} (DAVG24) era di -0,03 log_{10} copie/ml e -0,61 log_{10} copie/ml per i soggetti che assumevano placebo e tenofovir disoproxil 245 mg ($p < 0,0001$). Una differenza statisticamente significativa in favore del tenofovir disoproxil 245 mg è stata notata nel cambiamento della media ponderata nel tempo, rispetto al basale, alla 24^a settimana (DAVG24) per la conta di CD4 (+13 cellule/mm^3 per il tenofovir disoproxil 245 mg rispetto a -11 cellule/mm^3 per il placebo, valore $p = 0,0008$). La risposta antivirale a tenofovir disoproxil è stata durevole per 48 settimane ($DAVG_{48}$ è stata -0,57 log_{10} copie/ml, la proporzione di pazienti con HIV-1 RNA al di sotto di 400 o 50 copie/ml

era rispettivamente 41% e 18%). Otto pazienti (2%) trattati con 245 mg di tenofovir disoproxil hanno sviluppato la mutazione K65R entro le prime 48 settimane.

La fase dello studio GS-99-903 della durata di 144 settimane, in doppio cieco, controllato, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di tenofovir disoproxil 245 mg *versus* stavudina, quando utilizzata in combinazione con lamivudina e efavirenz in pazienti adulti infetti da HIV-1 non precedentemente trattati con terapia antiretrovirale. La conta media basale di cellule CD4 era 279 cellule/mm^3, 1'HIV-1 RNA plasmatico medio basale era 4,91 $\log_{10}$ copie/ml, il 19% dei pazienti avevano una infezione da HIV sintomatica e il 18% presentava AIDS. I pazienti sono stati stratificati per HIV-1 RNA e conta CD4 basale. Il 43% dei pazienti aveva una carica virale basale >100.000 copie/ml e il 39% aveva una conta di cellule CD4 <200 cellule/ml.

Dall'analisi "intent to treat" (i dati mancanti e gli switch nella terapia antiretrovirale (ART) sono stati considerati come fallimenti), la proporzione dei pazienti con HIV-1 RNA al di sotto di 400 copie/ml e 50 copie/ml a 48 settimane di trattamento era rispettivamente 80% e 76% nel braccio trattato con tenofovir disoproxil 245 mg a confronto con 84% e 80% nel braccio trattato con stavudina. Alla 144^a settimana la percentuale di pazienti con HIV-1 RNA al di sotto delle 400 copie/ml e 50 copie/ml è stata rispettivamente 71% e 68% nel braccio trattato con tenofovir disoproxil 245 mg verso 64% e 63% nel braccio trattato con stavudina.

La variazione media dal basale per HIV-1 RNA e la conta di CD4 alla 48^a settimana di trattamento era simile in entrambi i gruppi (-3,09 e -3,09 $\log_{10}$ copie/ml; +169 e 167 cellule/mm^3 rispettivamente nel gruppo trattato con tenofovir disoproxil 245 mg e nel gruppo trattato con stavudina). A 144 settimane di trattamento, la variazione mediana dal basale è rimasta simile in entrambi i gruppi (-3,07 e -3,03 $\log_{10}$ copie/ml; +263 e +283 cellule/mm^3 rispettivamente nei gruppi trattati con tenofovir disoproxil e stavudina). Una risposta consistente al trattamento con tenofovir disoproxil 245 mg è stata vista indipendentemente dai valori dell'HIV-1 RNA e della conta di CD4 al basale.

La mutazione K65R si è verificata in una percentuale leggermente più alta di pazienti nel gruppo trattato con tenofovir disoproxil rispetto al gruppo del controllo attivo (2,7% verso 0,7%). In tutti i casi la resistenza ad efavirenz o lamivudina o ha preceduto o è stata coincidente con lo sviluppo di K65R. Otto pazienti hanno presentato virus HIV con K65R nel braccio tenofovir disoproxil 245 mg; in 7 di questi si è verificato durante le prime 48 settimane di trattamento e nell'ultimo alla 96^a settimana. Non è stato osservato lo sviluppo di altre K65R fino a 144 settimane.
Un paziente del braccio tenofovir disoproxil ha sviluppato la sostituzione K70E nel virus. Sia dall'analisi genotipica sia fenotipica non sono emerse evidenze di altre resistenze al tenofovir.

Dati relativi all'HBV
Attività antivirale HBV in vitro: L'attività antivirale *in vitro* di tenofovir verso l'HBV è stata valutata nella linea cellulare HepG2 2.2.15. I valori di EC_{50} per tenofovir erano nell'intervallo tra 0,14 a 1,5 μmol/l, con valori di CC_{50} (50% della concentrazione citotossica) >100 μmol/l.

Resistenza: Non sono state identificate mutazioni HBV associabili a resistenza a tenofovir disoproxil (vedere Efficacia e sicurezza clinica). In test cellulari, i ceppi HBV con espressione delle mutazioni rtV173L, rtL180M e rtM204I/V associate a resistenza a lamivudina e telbivudina hanno mostrato suscettibilità a tenofovir nell'intervallo da 0,7 a 3,4 volte rispetto al virus "non mutato".
Ceppi HBV con espressione delle mutazioni rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V e rtM250V associati a resistenza ad entecavir hanno mostrato suscettibilità a tenofovir nell'intervallo da 0,6 a 6,9 volte rispetto al virus "non mutato". Ceppi HBV con espressione di mutazioni rtA181V e rtN236T associate a resistenza ad adefovir dipivoxil hanno mostrato suscettibilità a tenofovir nell'intervallo da 2,9 a 10 volte rispetto al virus "non mutato". I virus che contengono la mutazione rtA181T rimangono sensibili a tenofovir con valori di EC_{50} 1,5 volte rispetto al virus "non mutato".

Efficacia e sicurezza clinica
La dimostrazione dei benefici di tenofovir disoproxil nella malattia compensata e scompensata si basa sulle risposte virologiche, biochimiche e sierologiche nel trattamento di adulti con epatite B cronica

HBeAg positiva e HBeAg negativa. I pazienti trattati comprendevano i pazienti non pretrattati, i pazienti con precedente esperienza di trattamento con lamivudina, i pazienti con precedente esperienza di trattamento con adefovir dipivoxil e i pazienti con mutazioni associate a resistenza a lamivudina e/o ad adefovir dipivoxil al basale. I benefici sono stati dimostrati anche sulla base di risposte istologiche nei pazienti compensati.

Esperienza in pazienti con malattia epatica compensata alla 48ª settimana (studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103)
I risultati a 48 settimane da due studi randomizzati di fase III in doppio cieco di confronto tra tenofovir disoproxil e adefovir dipivoxil in pazienti adulti con malattia epatica compensata sono presentati nella Tabella 3 sottostante. Lo studio GS-US-174-0103 è stato condotto in 266 pazienti HBeAg positivi (randomizzati e trattati) mentre lo studio GS-US-174-0102 è stato condotto in 375 pazienti (randomizzati e trattati) negativi per HBeAg e positivi per HBeAb.

In entrambi questi studi tenofovir disoproxil è risultato essere significativamente superiore ad adefovir dipivoxil relativamente all'endpoint primario di efficacia di risposta completa (definita come livelli di HBV DNA <400 copie/ml e miglioramento dell'indice necroinfiammatorio di Knodell di almeno 2 punti senza peggioramento della fibrosi). Il trattamento con tenofovir disoproxil 245 mg è stato anche associato a percentuali di pazienti significativamente più elevate con HBV DNA <400 copie/ml, se confrontate con il trattamento con adefovir dipivoxil 10 mg. Entrambi i trattamenti hanno prodotto risultati simili per quanto riguarda la risposta istologica (definita come miglioramento all'indice necroinfiammatorio di Knodell di almeno 2 punti senza peggioramento della fibrosi) alla 48[a] settimana (vedere la Tabella 3 sottostante).

Nello studio GS-US-174-0103 una percentuale significativamente più alta di pazienti in terapia con tenofovir disoproxil rispetto al gruppo trattato con adefovir dipivoxil ha raggiunto la normalizzazione delle ALT e la perdita di HBsAg alla 48[a] settimana (vedere la Tabella 3 sottostante).

Tabella 3: Parametri di efficacia a 48 settimane in pazienti compensati HBeAg negativi e HBeAg positivi

	Studio 174-0102 (HBeAg negativi)		**Studio 174-0103 (HBeAg positivi)**	
Parametro	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
Risposta completa (%)[a]	71*	49	67*	12
Istologia Risposta istologica (%)[b]	72	69	74	68
Riduzione media di HBV DNA rispetto al basale[c] (log_{10} copie/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 copie/ml (<69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) ALT[d] normalizzate	76	77	68*	54
Sierologia (%) Perdita HBeAg/sieroconversione	n/a	n/a	22/21	18/18
Perdita HBsAg/ sieroconversione	0/0	0/0	3*/1	0/1

* Valore p *versus* adefovir dipivoxil < 0,05.
[a] Risposta completa definita come livelli di HBV DNA < 400 copie/ml e miglioramento dell'indice necroinfiammatorio di Knodell di almeno 2 punti senza peggioramento della fibrosi di Knodell.
[b] Miglioramento dell'indice necroinfiammatorio di Knodell di almeno 2 punti senza peggioramento della fibrosi di Knodell.

[c] Il cambiamento medio dal basale di HBV DNA riflette meramente la differenza tra l'HBV DNA al basale e il limite d'identificazione (*Limit of Detection*, LOD) del test.
[d] La popolazione impiegata per le analisi della normalizzazione delle ALT includeva solo pazienti con ALT superiori ai livelli normali (ULN) al basale.
n/a = non applicabile.

Tenofovir disoproxil è stato associato ad una percentuale significativamente più elevata di pazienti con HBV DNA non rilevabile (<169 copie/ml [< 29 UI/ml], il limite di quantificazione del test HBV di Roche Cobas Taqman), quando paragonato ad adefovir dipivoxil (nello studio GS-US-174-0102; 91%, 56% e nello studio GS-US-174-0103; 69%, 9%) rispettivamente.

Quando gli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103 sono stati combinati la risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è risultata comparabile nei pazienti pretrattati con nucleosidi (n = 51), nei pazienti non pretrattati con nucleosidi (n = 375) e nei pazienti con ALT nella norma (n = 21) e non nella norma (n = 405) al basale. Quarantanove dei 51 pazienti pretrattati con nucleosidi erano stati precedentemente trattati con lamivudina. Il 73% dei pazienti pretrattati con nucleosidi e il 69% dei pazienti non pretrattati hanno raggiunto la risposta completa al trattamento; il 90% dei pazienti pretrattati con nucleosidi e l'88% dei pazienti non pretrattati ha raggiunto una soppressione di HBV DNA <400 copie/ml. Tutti i pazienti con livelli di ALT normali al basale e l'88% dei pazienti con ALT non nella norma al basale hanno raggiunto una soppressione di HBV DNA <400 copie/ml

Esperienza oltre le 48 settimane negli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103
Negli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, dopo aver ricevuto il trattamento in doppio-cieco per 48 settimane (sia tenofovir disoproxil 245 mg sia adefovir dipivoxil 10 mg), i pazienti sono passati, senza interruzione del trattamento, alla terapia in aperto con tenofovir disoproxil. Il 77% e il 61% dei pazienti partecipanti rispettivamente agli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103 ha proseguito lo studio per 384 settimane. Alle settimane 96, 144, 192, 240, 288 e 384, la soppressione virologica, le risposte biochimiche e sierologiche sono state mantenute con il trattamento prolungato con tenofovir disoproxil (vedere le Tabelle 4 e 5 sottostanti).

Tabella 4: Parametri di efficacia a 96, 144, 192, 240, 288 e 384 settimane di trattamento in aperto in pazienti compensati HBeAg negativi

	Studio 174-0102 (HBeAg negativi)											
Parametero[a]	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Settimana	96[b]	144[e]	192[g]	240[i]	288[l]	384[o]	96[c]	144[f]	192[h]	240[j]	288[m]	384[p]
HBV DNA (%) < 400 copie/ml (<69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%)	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
ALT normalizzate[d]												
Sierologia (%)												
Perdita HBeAg/ sieroconversione	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Perdita HBsAg/ sieroconversione	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1[n]	0/0	0/0	0/0	0/0[k]	1/1[n]	1/1[n]

[a] Basato sull'algoritmo *Long Term Evaluation* (Analisi LTE) - I pazienti che hanno interrotto la terapia prima della settimana 384 a causa di un definito obbiettivo del protocollo, cosi come coloro che hanno completato la terapia fino alla settimana 384, vengono inclusi nel denominatore.
[b] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 48 settimane in aperto.

[c] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 48 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[d] La popolazione impiegata per le analisi della normalizzazione delle ALT includeva solo pazienti con ALT superiori ai livelli normali al basale.
[e] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 96 settimane in aperto.
[f] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 96 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[g] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 144 settimane in aperto.
[h] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 144 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[i] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 192 settimane in aperto.
[j] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 192 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[k] Un paziente di questo gruppo è diventato HBsAg negativo per la prima volta alla visita eseguita alla settimana 240 e stava ancora partecipando allo studio al momento del cut-off dei dati. La perdita di HBsAg del soggetto, tuttavia, è stata confermata in modo definitivo alla visita successiva.
[l] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 240 settimane in aperto.
[m] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 240 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[n] I numeri riportati si riferiscono a percentuali cumulative basate sull'analisi di Kaplan Meier, escludendo i dati raccolti dopo l'aggiunta di emtricitabina a tenofovir disoproxil in aperto (KM-TD).
[o] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 336 settimane in aperto.
[p] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 336 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
n/a = non applicabile.

Tabella 5: Parametri di efficacia a 96, 144, 192, 240, 288 e 384 settimane di trattamento in aperto in pazienti compensati HBeAg positivi

	Studio 174-0103 (HBeAg positivi)											
Parametero[a]	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Settimana	96[b]	144[e]	192[h]	240[j]	288[m]	384[o]	96[c]	144[r]	192[i]	240[k]	288[n]	384[p]
HBV DNA (%) <400 copie/ml (<69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) ALT normalizzate[d]	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Sierologia (%)												
Perdita HBeAg/ sieroconversione	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
Perdita HBsAg/ sieroconversione	5/4	8/6[g]	11/8[g]	11/8[l]	12/8[l]	15/12[l]	6/5	8/7[g]	8/7[g]	10/10[l]	11/10[l]	13/11[l]

[a] Basato sull'algoritmo *Long Term Evaluation* (Analisi LTE) - I pazienti che hanno interrotto la terapia prima della settimana 384 a causa di un definito obbiettivo del protocollo, cosi come coloro che hanno completato la terapia fino alla settimana 384, vengono inclusi nel denominatore.
[b] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 48 settimane in aperto.
[c] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 48 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[d] La popolazione impiegata per le analisi della normalizzazione delle ALT includeva solo pazienti con ALT superiori ai livelli normali al basale.
[e] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 96 settimane in aperto.
[f] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 96 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[g] I numeri riportati si riferiscono a percentuali cumulative basate sull'analisi di Kaplan Meier, includendo i dati raccolti dopo l'aggiunta di emtricitabina a tenofovir disoproxil in aperto (KM-ITT).
[h] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 144 settimane in aperto.
[i] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 144 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[j] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 192 settimane in aperto.
[k] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 192 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[l] I numeri riportati si riferiscono a percentuali cumulative basate sull'analisi di Kaplan Meier, escludendo i dati raccolti dopo l'aggiunta di emtricitabina a tenofovir disoproxil in aperto (KM-TD).
[m] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 240 settimane in aperto.
[n] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 240 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[o] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 336 settimane in aperto.
[p] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 336 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.

Erano disponibili dati accoppiati della biopsia epatica relativi al basale e alla settimana 240 per 331/489 pazienti che avevano proseguito gli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103 a 240 settimane (vedere Tabella 6 seguente). Il novantacinque per cento (225/237) dei pazienti non affetti da cirrosi al basale e il 99% (93/94) dei pazienti affetti da cirrosi al basale non presentava alcuna variazione o presentava un miglioramento della fibrosi (punteggio di fibrosi secondo Ishak). Dei 94 pazienti affetti da cirrosi al basale (punteggio di fibrosi secondo Ishak: 5-6), il 26% (24) non ha presentato alcuna variazione del punteggio di fibrosi secondo Ishak e il 72% (68) ha presentato una regressione della cirrosi entro la settimana 240 con una riduzione del punteggio di fibrosi secondo Ishak di almeno 2 punti.

Tabella 6: Risposta istologica (%) alla settimana 240 rispetto al basale in pazienti compensati HBeAg negativi e HBeAg positivi

	Studio 174-0102 (HBeAg negativi)		**Studio 174-0103 (HBeAg positivi)**	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250[c]	Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 125[d]	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176c	Adefovir dipivoxil 10 mg r con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 90[d]
Risposta istologicaa,[a,b] (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

[a] La popolazione impiegata per l'analisi istologica includeva solo pazienti per cui erano disponibili dati della biopsia epatica (mancanti = esclusi) alla settimana 240. La risposta dopo l'aggiunta di emtricitabina è esclusa (totale di 17 soggetti in entrambi gli studi).
[b] Miglioramento dell'indice necroinfiammatorio di Knodell di almeno 2 punti senza peggioramento dell'indice di Knodell della fibrosi.
[c] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da un massimo di 192 settimane in aperto.
[d] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da un massimo di 192 settimane con tenofovir disoproxil in aperto.

Esperienza nei pazienti con co-infezione da HIV e precedente trattamento con lamivudina
In uno studio randomizzato, controllato in doppio cieco a 48 settimane di tenofovir disoproxil 245 mg in pazienti adulti co-infetti con HIV-1 ed epatite B cronica con precedente trattamento con lamivudina (studio ACTG 5127), i livelli medi plasmatici di HBV DNA al basale nei pazienti randomizzati nel braccio tenofovir sono stati 9,45 $\log_{10}$ copie/ml (n = 27). Il trattamento con tenofovir disoproxil 245 mg è stato associato d un cambiamento medio di HBV DNA sierico rispetto al basale, nei pazienti per i quali erano disponibili dati a 48 settimane, di -5,74 $\log_{10}$ copie/ml (n = 18). Inoltre, a 48 settimane il 61% dei pazienti risultava avere livelli di ALT normali.

Esperienza nei pazienti con replicazione virale persistente (studio GS-US-174-0106)
L'efficacia e la sicurezza di tenofovir disoproxil 245 mg o tenofovir disoproxil 245 mg più 200 mg di emtricitabina è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco (studio GS-US-174-0106) in pazienti adulti HBeAg positivi e HBeAg negativi con viremia persistente (HBV DNA $\geq$ 1.000 copie/ml) durante il trattamento con adefovir dipivoxil 10 mg per più di 24 settimane. Al basale, il 57% dei pazienti randomizzati nel braccio di trattamento con tenofovir disoproxil verso il 60% dei pazienti randomizzati nel braccio di trattamento con emtricitabina più tenofovir disoproxil erano stati precedentemente trattati con lamivudina. Complessivamente a 24 settimane, il trattamento con tenofovir disoproxil ha determinato nel 66% (35/53) dei pazienti valori di HBV DNA <400 copie/ml (< 69 UI/ml), verso il 69% (36/52) dei pazienti trattati con emtricitabina più tenofovir disoproxil (p = 0,672). Inoltre, il 55% (29/53) dei pazienti trattati con tenofovir disoproxil avevano livelli di HBV DNA non rilevabile (<169 copie/ml [< 29 UI/ml]; il limite di quantificazione del test HBV di Roche Cobas TaqMan) rispetto al 60% (31/52) dei pazienti trattati con emtricitabina più tenofovir disoproxil (p = 0,504). La comparazione tra i gruppi di trattamento oltre le 24 settimane è stata difficile da

interpretare in quanto gli sperimentatori avevano l'opzione di intensificare il trattamento con emtricitabina più tenofovir disoproxil in aperto. Sono in corso studi a lungo termine per valutare il rapporto beneficio/rischio della bi-terapia con emtricitabina più tenofovir disoproxil in pazienti HBV monoinfetti.

Esperienza nei pazienti con malattia epatica scompensata a 48 settimane (studio GS-US-174-0108)
Lo studio GS-US-174-0108 è uno studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato per valutare la sicurezza e l'efficacia di tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabina più tenofovir disoproxil (n = 45), ed entecavir (n = 22), nei pazienti con malattia epatica scompensata. Nel braccio di trattamento con tenofovir disoproxil, i pazienti avevano un punteggio CPT medio di 7,2, livelli medi di HBV DNA di 5,8 $\log_{10}$ copie/ml e livelli medi plasmatici di ALT di 61 U/I al basale. Il quarantadue percento (19/45) dei pazienti aveva avuto un precedente trattamento di almeno sei mesi con lamivudina, il 20% (9/45) era stato precedentemente trattato con adefovir dipivoxil e 9 di 45 pazienti (20%) aveva al basale mutazioni associate a resistenza a lamivudina e/o adefovir dipivoxil. Gli obiettivi co-primari di sicurezza erano l'interruzione dovuta ad un evento avverso e l'incremento confermato di creatinina plasmatica ≥ 0,5 mg/dl o il valore confermato di fosfato sierico <2 mg/dl.

Nei pazienti con punteggio CPT ≤ 9, il 74% (29/39) del gruppo trattato con tenofovir disoproxil e il 94% (33/35) di quello trattato con emtricitabina più tenofovir disoproxil, hanno raggiunto livelli di HBV DNA <400 copie/ml, dopo 48 settimane di trattamento.

Nel complesso, i dati derivati da questo studio sono troppo limitati per trarre conclusioni definitive sul confronto tra emtricitabina + tenofovir disoproxil *versus* tenofovir disoproxil (vedere la Tabella 7 sottoriportata).

Tabella 7: Parametri di sicurezza ed efficacia nei pazienti scompensati a 48 settimane

	Studio 174-0108		
Parametero	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabina 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg or 1 mg) n = 22
Fallimento tollerabilità (interruzione permanente del medicinale sperimentale dovuta ad un evento avverso emergente dal trattamento) n (%)[a]	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Aumento confermato di creatinina sierica ≥ 0,5 mg/dl rispetto al basale o valore confermato di fosfato sierico <2 mg/dl n (%)[b]	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 copie/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALT n (%) Normal ALT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Diminuzione ≥ 2 punti in CPT dal basale n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Cambiamento medio dal basale del punteggio CPT	-0,8	-0,9	-1,3
Cambiamento medio dal basale del punteggio MELD	-1,8	-2,3	-2,6

[a] valore *p* di confronto dei bracci contenenti tenofovir in associazione *versus* il braccio entecavir = 0,622,
[b] valore *p* di confronto dei bracci contenenti tenofovir in associazione *versus* il braccio entecavir = 1,000.

Esperienza oltre le 48 settimane nello studio GS-US-174-0108
All'analisi basata sull'equazione "soggetti che non hanno completato il trattamento/che hanno cambiato trattamento = fallimento", il 50% (21/42) dei soggetti che hanno ricevuto tenofovir disoproxil, il 76% (28/37) dei soggetti che hanno ricevuto emtricitabina più tenofovir disoproxil e il 52% (11/21) dei soggetti che hanno ricevuto entecavir ha raggiunto valori di HBV DNA < 400 copie/ml alla settimana 168.

Esperienza a 240 settimane in pazienti con HBV resistente alla lamivudina (studio GS-US-174-0121)
L'efficacia e la sicurezza di tenofovir disoproxil 245 mg sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco (GS-US-174-0121) su pazienti HBeAg positivi e HBeAg negativi (n = 280) con malattia epatica compensata, viremia (HBV DNA ≥ 1.000 UI/ml), ed evidenza genotipica di resistenza alla lamivudina (rtM204I/V +/- rtL180M). Solo cinque presentavano al basale mutazioni associate a resistenza ad adefovir. Centoquarantuno e 139 soggetti adulti sono stati randomizzati, rispettivamente, ai bracci di trattamento con tenofovir disoproxil e con emtricitabina più tenofovir disoproxil. Le caratteristiche demografiche al basale erano simili tra i due bracci di trattamento: al basale, il 52,5% dei soggetti era HBeAg negativo, il 47,5% era HBeAg positivo, il livello medio di HBV DNA era rispettivamente di 6,5 $\log_{10}$ copie/ml e le ALT medie erano 79 U/l.

Dopo 240 settimane di trattamento, 117 pazienti su 141 (83%) randomizzati a tenofovir disoproxil avevano HBV DNA <400 copie/ml, e 51 pazienti su 79 (65%) presentavano normalizzazione delle ALT. Dopo 240 settimane di trattamento con emtricitabina più tenofovir disoproxil,115 soggetti su 139 (83%) avevano HBV DNA < 400 copie/ml e 59 soggetti su 83 (71%) presentavano normalizzazione delle ALT. Tra i pazienti HBeAg positivi randomizzati a tenofovir disoproxil, 16 su 65 (25%) hanno presentato perdita di HBeAg e 8 su 65 (12%) hanno presentato sieroconversione ad anti-HBe fino alla settimana 240. Nei soggetti HBeAg positivi randomizzati a emtricitabina più tenofovir disoproxil, 13 su 68 (19%) hanno presentato perdita di HBeAg e 7 su 68 (10%) hanno presentato sieroconversione ad anti-HBe fino alla settimana 240. Due soggetti randomizzati a tenofovir disoproxil hanno presentato perdita di HBsAg alla 240[a] settimana ma nessuna sieroconversione ad anti-HBs. Cinque soggetti randomizzati a emtricitabina più tenofovir disoproxil hanno presentato perdita di HBsAg, due di questi 5 soggetti hanno presentato sieroconversione ad anti-HBs.

Resistenza clinica
Quattrocentoventisei pazienti HBeAg negativi (GS-US-174-0102, n = 250) e HBeAg positivi (GS-US-174-0103, n = 176), inizialmente randomizzati al trattamento in doppio cieco con tenofovir disoproxil e successivamente trasferiti al trattamento con tenofovir disoproxil in aperto, sono stati valutati per modifiche genotipiche dell'HBV polimerasi rispetto al basale. Le valutazioni genotipiche eseguite in tutti i pazienti con HBV DNA > 400 copie/ml a 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) e 384 (n = 2) settimane di monoterapia con tenofovir disoproxil hanno mostrato che non si sono sviluppate mutazioni associabili a resistenza a tenofovir disoproxil.

Duecentoquindici pazienti HBeAg negativi (GS-US-174-0102, n = 125) e HBeAg positivi (GS-US-174-0103, n = 90), inizialmente randomizzati al trattamento in doppio cieco con adefovir dipivoxil e successivamente trasferiti al trattamento con tenofovir disoproxil in aperto, sono stati valutati per modifiche genotipiche dell'HBV polimerasi rispetto al basale. Le valutazioni genotipiche eseguite in tutti i pazienti con HBV DNA > 400 copie/ml a 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) e 384 (n = 2) settimane di monoterapia con tenofovir disoproxil hanno mostrato che non si sono sviluppate mutazioni associabili a resistenza a tenofovir disoproxil.

Nello studio GS-US-174-0108, 45 pazienti (inclusi i 9 pazienti con mutazioni resistenti a lamivudina e/o adefovir dipivoxil al basale) hanno assunto tenofovir disoproxil per un massimo di 168 settimane. I dati genotipici da coppie d'isolati HBV, al basale e in trattamento, erano disponibili per 6/8 pazienti con HBV DNA > 400 copie/ml alla settimana 48. In questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil. Un'analisi genotipica è stata

condotta per 5 soggetti del braccio tenofovir disoproxil dopo la settimana 48. In nessun soggetto sono state riscontrate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil.

Nello studio GS-US-174-0121, 141 pazienti con sostituzioni associate a resistenza a lamivudina al basale hanno assunto tenofovir disoproxil per un massimo di 240 settimane.
Cumulativamente, 4 pazienti hanno presentato un episodio di viremia HBV DNA> 400 copie/ml nell'ultimo periodo di assunzione di TD. Tra questi, i dati genotipici da coppie d'isolati HBV, al basale e in trattamento erano disponibili per 2 pazienti su 4. In questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil.

In uno studio pediatrico (GS-US-174-0115), 52 pazienti (inclusi 6 pazienti con mutazioni associate a resistenza a lamivudina al basale) inizialmente sono stati randomizzati al trattamento in cieco con tenofovir disoproxil per un massimo di 72 settimane e successivamente 51 pazienti su 52 sono stati trasferiti al trattamento con tenofovir disoproxil in aperto (gruppo TD-TD). Sono state eseguite valutazioni genotipiche in tutti i pazienti con HBV DNA > 400 copie/ml a 48 settimane (n = 6), a 72 settimane (n = 5), a 96 settimane (n = 4), a 144 settimane (n = 2) e a 192 settimane (n = 3). Cinquataquattro pazienti (inclusi i 2 pazienti con mutazioni resistenti a lamivudina al basale) inizialmente sono stati randomizzati al trattamento con placebo in cieco per 72 settimane, e 52 pazienti su 54 sono stati trattati con tenofovir disoproxil (gruppo PLB-TD). Sono state eseguite valutazioni genotipiche in tutti i pazienti con HBV DNA > 400 copie/ml a 96 settimane (n = 17), a 144 settimane (n = 7) e a 192 settimane (n = 8). In questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil.

Popolazione pediatrica
HIV-1: Nello studio GS-US-104-0321, 87 pazienti infetti da HIV-1 con precedente esperienza di trattamenti, di età compresa tra 12 e 18 anni, sono stati trattati con tenofovir disoproxil (n = 45) o placebo (n = 42) in associazione con un regime di base ottimizzato (*optimised background regimen*, OBR) per 48 settimane. A causa delle limitazioni dello studio, non è stato dimostrato un beneficio di tenofovir disoproxil rispetto al placebo sulla base dei livelli plasmatici di HIV-1 RNA alla settimana 24. Tuttavia, è atteso un beneficio per la popolazione di pazienti adolescenti sulla base dell'estrapolazione dei dati relativi agli adulti e sui dati farmacocinetici comparativi (vedere paragrafo 5.2).

Nei pazienti trattati con tenofovir disoproxil o placebo, lo Z-score medio della BMD della colonna lombare è stato, rispettivamente, -1,004 e -0,809 e lo Z-score medio della BMD totale è stato -0,866 e -0,584, rispettivamente, al basale. Le variazioni medie alla settimana 48 (al termine della fase in doppio cieco) sono state -0,215 e -0,165 per lo Z-score della BMD della colonna lombare e -0,254 e -0,179 per lo Z-score della BMD totale nei gruppi del tenofovir disoproxil e del placebo, rispettivamente. Il tasso medio di aumento della BMD è stato minore nel gruppo tenofovir disoproxil in confronto al gruppo placebo. Alla settimana 48, sei adolescenti del gruppo tenofovir disoproxil e un adolescente del gruppo placebo hanno manifestato una riduzione significativa della BMD della colonna lombare (definita come riduzione > 4%). In 28 pazienti trattati per 96 settimane con tenofovir disoproxil, gli Z-score della BMD sono diminuiti di -0,341 per la colonna lombare e di -0,458 per tutto il corpo.

Nello studio GS-US-104-0352, 97 pazienti pretrattati di età compresa tra 2 e 12 anni, con soppressione virologica stabile sotto regimi terapeutici contenenti stavudina o zidovudina, sono stati randomizzati alla sostituzione di stavudina o zidovudina con tenofovir disoproxil (n = 48) o alla prosecuzione del regime originale (n = 49) per 48 settimane. Alla settimana 48, nell'83% dei pazienti del gruppo di trattamento con tenofovir disoproxil e nel 92% dei pazienti del gruppo di trattamento con stavudina o zidovudina sono state riscontrate concentrazioni di HIV-1 RNA < 400 copie/ml. La differenza nella percentuale di pazienti che hanno mantenuto < 400 copie/ml alla settimana 48 è stata principalmente influenzata dal maggior numero di interruzioni del trattamento nel gruppo tenofovir disoproxil. Escludendo i dati mancanti, nel 91% dei pazienti del gruppo di trattamento con tenofovir disoproxil e nel 94% dei pazienti del gruppo di trattamento con stavudina o zidovudina sono state riscontrate concentrazioni di HIV-1 RNA < 400 copie/ml alla settimana 48.

Nei pazienti pediatrici sono state segnalate riduzioni della BMD. Nei pazienti trattati con tenofovir disoproxil oppure con stavudina o zidovudina, lo Z-score medio della BMD della colonna lombare è stato, rispettivamente, -1,034 e -0,498 e lo Z-score medio della BMD totale è stato, rispettivamente, -0,471 e -0,386 al basale. Le variazioni medie alla settimana 48 (al termine della fase randomizzata) sono state 0,032 e 0,087 per lo Z-score della BMD della colonna lombare e -0,184 e -0,027 per lo Z-score della BMD totale, rispettivamente, nei gruppi tenofovir disoproxil e stavudina o zidovudina. Il tasso medio di aumento del tessuto osseo nella colonna lombare alla settimana 48 è stato simile nel gruppo tenofovir disoproxil e nel gruppo stavudina o zidovudina. L'aumento del tessuto osseo totale è stato minore nel gruppo tenofovir disoproxil in confronto al gruppo stavudina o zidovudina. Un soggetto trattato con tenofovir disoproxil e nessun soggetto trattato con stavudina o zidovudina ha presentato una riduzione significativa (> 4%) della BMD della colonna lombare alla settimana 48. Nei 64 soggetti trattati per 96 settimane con tenofovir disoproxil, gli Z-score della BMD sono diminuiti di -0,012 per la colonna lombare e di -0,338 per tutto il corpo. Gli Z-score della BMD non sono stati aggiustati in base al peso e all'altezza.

Nello studio GS-US-104-0352, 4 pazienti pediatrici su 89 esposti a tenofovir disoproxil hanno interrotto il trattamento a causa di reazioni avverse coerenti con una tubulopatia renale prossimale (esposizione mediana a tenofovir disoproxil:104 settimane).

Epatite B cronica: Nello studio GS-US-174-0115, 106 pazienti HBeAg negativi e HBeAg positivi di età compresa tra 12 ed inferiore a 18 anni, con infezione cronica da HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ copie/ml, livelli sierici elevati di ALT (≥ 2 volte rispetto all'ULN) o pregressi livelli sierici elevati di ALT nei 24 mesi precedenti], sono stati trattati con tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) o placebo (n = 54) per 72 settimane. I pazienti non dovevano essere stati pretrattati con tenofovir disoproxil, ma potevano avere ricevuto regimi a base d'interferone (> 6 mesi prima dello screening) o qualsiasi altra terapia nucleosidica/nucleotidica orale anti-HBV non contenente tenofovir disoproxil (> 16 settimane prima dello screening). Alla settimana 72, in un totale dell'88% (46/52) dei pazienti del gruppo trattato con tenofovir disoproxil e nello 0% (0/54) dei pazienti del gruppo placebo sono stati riscontrati valori di HBV DNA < 400 copie/ml. Nel 74% (26/35) dei pazienti del gruppo tenofovir disoproxil, i livelli ALT sono risultati normalizzati alla settimana 72, in confronto al 31% (13/42) del gruppo placebo. La risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è stata comparabile nei pazienti non pretrattati con nucleosidi/nucleotidi (n = 20) e nei pazienti pretrattati con nucleosidi/nucleotidi (n = 32), compresi i pazienti resistenti alla lamivudina (n = 6). Nel 95% dei pazienti non pretrattati con nucleosidi/nucleotidi, nell'84% dei pazienti pretrattati con nucleosidi/nucleotidi e nell'83% dei pazienti resistenti alla lamivudina sono stati raggiunti valori di HBV DNA < 400 copie/ml alla settimana 72. Trentuno pazienti su 32 pretrattati con nucleosidi/nucleotidi avevano avuto un precedente trattamento con lamivudina. Alla settimana 72, nel 96% (27/28) dei pazienti con attività immunologica (HBV DNA $\geq 10^5$ copie/ml, livelli sierici di ALT > 1,5 volte rispetto all'ULN) del gruppo trattato con tenofovir disoproxil e nello 0% (0/32) dei pazienti del gruppo placebo sono stati riscontrati valori di HBV DNA < 400 copie/ml. Nel 75% (21/28) dei pazienti con attività immunologica del gruppo tenofovir disoproxil i livelli ALT sono risultati nella norma alla settimana 72, in confronto al 34% (11/32) del gruppo placebo.

Dopo 72 settimane di trattamento randomizzato in cieco, ogni soggetto può passare al trattamento aperto con tenofovir disoproxil fino alla 192ª settimana. Dopo la 72ª settimana, la soppressione virologica è stata mantenuta per coloro che ricevono in doppio cieco tenofovir disoproxil seguito da trattamento aperto con tenofovir disoproxil (gruppo TD- TD): 86,5% (45/52) dei soggetti del gruppo TD-TD aveva valori di HBV DNA <400 copie/ml alla 192ª settimana. Tra i soggetti che hanno ricevuto placebo durante il periodo in doppio cieco, la percentuale di soggetti con HBV DNA <400 copie / ml è aumentato drasticamente dopo aver iniziato il trattamento in aperto con TD (gruppo PLB-TD): 74,1% (40/54) dei soggetti del gruppo PLB-TD aveva valori di HBV DNA <400 copie/ml alla 192ª settimana. La percentuale di soggetti con normalizzazione delle ALT alla 192ª settimana nel gruppo TD-TD era 75,8% (25/33) tra coloro che erano HBeAg positivi al basale e 100,0% (2 su 2 soggetti) tra coloro che erano HBeAg negativi al basale. Percentuali simili di soggetti nei gruppi TD-

TD e PLB-TD (37,5% e 41,7%, rispettivamente) hanno sperimentato sieroconversione anti-HBe fino alla 192[a] settimana.

I dati sulla densità minerale ossea (BMD) dello studio GS-US-174-0115 sono riassunti nella Tabella 8 sottoriportata:

Tabella 8: Valutazione della Densità Minerale Ossea al basale, settimana 72 e 192

	Basale		**Settimana 72**		**Settimana 192**	
	TD-TDF	**PLB-TD**	**TD-TD**	**PLB-TD**	**TD-TD**	**PLB-TD**
Z-score[a] medio della BMD della colonna lombare (DS)	**−0,42 (0,762)**	**-0,26 (0,806)**	**-0,49 (0,852)**	**-0,23 (0,893)**	**-0,37 (0,946)**	**-0,44 (0,920)**
Variazione media dello Z-score[a] della BMD della colonna lombare (DS) dal basale	**NA**	**NA**	**-0,06 (0,320)**	**0,10 (0,378)**	**0,02 (0,548)**	**-0,10 (0,543)**
Z-score[a] medio della BMD totale (DS)	**−0,19 (1,110)**	**−0,23 (0,859)**	**−0,36 (1,077)**	**−0,12 (0,916)**	**−0,38 (0,934)**	**−0,42 (0,942)**
Variazione media dello Z-score[a] della BMD totale del corpo dal basale	**NA**	**NA**	**−0,16 (0,355)**	**0,09 (0,349)**	**-0,16 (0,521)**	**-0,19 (0,504)**
Riduzione[b] della BMD della colonna lombare ad almeno 6%	**NA**	**NA**	**1,9% (1 subject)**	**0%**	**3,8% (2 subjects)**	**3,7% (2 soggetti)**
Riduzione[b] della BMD totale ad almeno 6%	**NA**	**NA**	**0%**	**0%**	**0%**	**1,9% (1 soggetto)**
Media % dell'aumento della BMD della colonna lombare	**NA**	**NA**	**5,14%**	**8,08%**	**10,05%**	**11,21%**
Media % dell'aumento della BMD totale	**NA**	**NA**	**3,07%**	**5,39%**	**6,09%**	**7,22%**

NA = non applicabile
[a] Z-scores della BMD non aggiustati in base a peso e altezza
[b] Endpoint primario di sicurezza fino alla72[a] settimana

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con tenofovir disoproxil in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per HIV ed epatite B cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tenofovir disoproxil fumarato e Tenofovir disoproxil fosfato sono esteri solubili in acqua, profarmaci che vengono rapidamente convertiti *in vivo* in tenofovir e formaldeide.

Nella cellula, tenofovir viene convertito in tenofovir monofosfato e nel componente attivo, il tenofovir difosfato.

Assorbimento
In seguito alla somministrazione orale di tenofovir disoproxil a pazienti infetti da HIV, questo composto viene rapidamente assorbito e convertito in tenofovir. La somministrazione di dosi multiple di tenofovir disoproxil con un pasto a pazienti con infezione da HIV ha indotto in media (%CV) valori di tenofovir C_{max}, AUC e C_{min} rispettivamente di 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml e 64,4 (39,4%) ng/ml. Le concentrazioni massime di tenofovir sono state osservate nel siero entro 1 ora dall'assunzione a digiuno ed entro 2 ore quando assunto con il cibo. La biodisponibilità orale di tenofovir da tenofovir disoproxil in pazienti a digiuno è stata approssimativamente del 25%. La somministrazione di tenofovir disoproxil con un pasto ricco di grassi ha aumentato la biodisponibilità orale, con un incremento dell'AUC di tenofovir di circa il 40% e una C_{max} approssimativamente del 14%. A seguito della prima somministrazione di tenofovir disoproxil in pazienti dopo l'assunzione del pasto, la C_{max} mediana nel siero è risultata essere compresa in un range tra 213 e 375 ng/ml. Tuttavia, la somministrazione di tenofovir disoproxil con un pasto leggero non ha indotto effetti significativi sulla farmacocinetica di tenofovir.

Distribuzione
A seguito di somministrazione endovenosa, il volume allo stato stazionario di tenofovir è stato stimato in circa 800 ml/kg. In seguito alla somministrazione orale di tenofovir disoproxil, il tenofovir viene distribuito alla maggioranza dei tessuti, con maggiore concentrazione nei reni, nel fegato e nel contenuto intestinale (studi preclinici). Nel range di concentrazione di tenofovir da 0,01 a 25 μg/ml, il legame *in vitro* delle proteine di tenofovir al plasma o alle sieroproteine era rispettivamente inferiore a 0,7 e 7,2%.

Biotrasformazione
Gli studi *in vitro* hanno determinato che né tenofovir disoproxil né tenofovir sono substrati degli enzimi CYP450. Inoltre, a concentrazioni considerevolmente superiori (circa 300 volte) di quelle osservate *in vivo*, il tenofovir non ha inibito *in vitro* il metabolismo dei farmaci mediato da una delle principali isoforme umane CYP450 coinvolte nella biotrasformazione dei farmaci (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 o CYP1A1/2). A concentrazioni di 100 μmol/l, tenofovir disoproxil non ha avuto alcun effetto sulle isoforme CYP450, tranne che su CYP1A1/2, in cui è stata notata una riduzione lieve (6%), ma statisticamente significativa, del metabolismo del substrato CYP1A1/2. Sulla base di questi dati è improbabile che si verifichino interazioni clinicamente significative tra tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir disoproxil fosfato e medicinali metabolizzati tramite CYP450.

Eliminazione
Tenofovir viene eliminato principalmente per via renale sia tramite filtrazione che per mezzo di un sistema di trasporto tubulare attivo con circa il 70-80% della dose escreta inalterata nell'urina a seguito di somministrazione endovenosa. La clearance totale è stata valutata attorno a 230 ml/ora/kg (circa 300 ml/min). La clearance renale è stata valutata attorno a 160 ml/ora/kg (circa 210 ml/min), valore superiore alla velocità di filtrazione glomerulare. L'indicazione che se ne ricava è che la secrezione tubulare attiva è un elemento importante dell'eliminazione del tenofovir. In seguito a somministrazione orale, l'emivita terminale del tenofovir è di circa 12-18 ore.

Gli studi hanno individuato la via della secrezione tubulare attiva di tenofovir che afferisce nelle cellule tubulari prossimali tramite i trasportatori (hOAT) anionici organici umani 1 e 3 ed affluisce nelle urine tramite le proteine 4 (MRP 4) resistenti a più farmaci.

Linearità/Non linearità
Nel range delle dosi tra 75 e 600 mg, le proprietà farmacocinetiche di tenofovir sono risultate indipendenti dalla dose di tenofovir disoproxil e qualsiasi dose ripetuta non ha influito su di esse.

Età
Non sono stati ancora svolti studi farmacocinetici su anziani (di età superiore ai 65 anni).

Sesso
I limitati dati disponibili sulla farmacocinetica del tenofovir nelle donne, non indicano nessun effetto importante relativamente al sesso.

Etnia
Non è stata studiata in modo specifico la farmacocinetica nei vari gruppi etnici.

Popolazione pediatrica
HIV-1: La farmacocinetica allo stato stazionario di tenofovir è stata analizzata in 8 pazienti adolescenti (di età compresa tra 12 e <18) con infezione da HIV-1, con peso corporeo ≥ 35 kg. La media di C_{max} e AUC_{tau} sono 0,38 ± 0,13 μg/ml e 3.39 ± 1.22 μg h/ml, rispettivamente. L'esposizione a tenofovir ottenuta in questi pazienti pediatrici trattati con dosi orali giornaliere di tenofovir disoproxil 245 mg stata simile all'esposizione ottenuta in adulti trattati con dosi giornaliere di tenofovir disoproxil 245 mg.

Epatite B cronica: L'esposizione a tenofovir allo stato stazionario ottenuta in pazienti adolescenti (di età compresa tra 12 e <18) con infezione da HBV e trattati con una dose orale giornaliera di tenofovir disoproxil 245 mg) è stata simile all'esposizione ottenuta in adulti trattati con dosi giornaliere di tenofovir disoproxil 245 mg.

Non sono stati ancora condotti studi di farmacocinetica con tenofovir diproxil 245 mg compresse in bambini di età inferiore a 12 anni o con danno renale.

Danno renale
I parametri farmacocinetici di tenofovir sono stati determinati in seguito alla somministrazione di una singola dose di tenofovir disoproxil 245 mg a 40 pazienti adulti senza infezione da HIV e HBV con vari gradi di danno renale definito in base alla clearance della creatinina (CrCl) (funzione renale normale quando CrCl > 80 ml/min; media con CrCl = 50-79 ml/min; moderata con CrCl = 30-49 ml/min e grave con CrCl = 10-29 ml/min). In confronto a pazienti con funzione renale normale, la concentrazione media (%CV) è aumentata da 2.185 (12%) ng·h/ml nei soggetti con CrCl > 80 ml/min a 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng·h/ml e 15.985 (45%) ng·h/ml rispettivamente in pazienti con danno renale lieve, moderato e grave. Si prevede che le raccomandazioni sul dosaggio nei pazienti con danno renale, con intervalli di somministrazione aumentati, producano un picco più elevatalto di concentrazioni plasmatiche e più bassi livelli di C_{min} in pazienti con insufficienza renale rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Le implicazioni cliniche di questo non sono note.

In pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (*end-stage renal disease, ESRD*) (CrCl < 10 ml/min) che richiede emodialisi, le concentrazioni di tenofovir tra le dialisi sono sostanzialmente aumentate per 48 ore raggiungendo una C_{max} media di 1.032 ng / ml e una AUC_{0-48h} media di 42,857 ng· h/ml.

Per i pazienti adulti con clearance della creatinina < 50 ml/min o in pazienti che hanno già ESRD e richiedono dialisi, si raccomanda di modificare l'intervallo di somministrazione di tenofovir disoproxil 245 mg (vedere paragrafo 4.2).

Non è stata studiata la farmacocinetica di tenofovir in pazienti non emodializzati con clearance della creatinina <10 ml/min e in pazienti con ESRD controllata tramite dialisi peritoneale o altre forme di dialisi.

La farmacocinetica di tenofovir nei pazienti pediatrici con danno renale non è stata studiata.
Non sono disponibili dati che consentano di formulare raccomandazioni riguardanti la posologia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica
È stata somministrata una dose unica di 245 mg di tenofovir disoproxil a pazienti adulti senza infezione da HIV e HBV con vari gradi di compromissione epatica come definito dalla classificazione

di Child-Pugh-Turcotte (CPT). La farmacocinetica di tenofovir non è stata sostanzialmente modificata nei soggetti con compromissione epatica suggerendo che non è necessaria nessun aggiustamento di dosaggio in questi soggetti. La media (%CV) dei valori di C_{max} e $AUC_{0-\infty}$ di tenofovir è stata rispettivamente di 223 (34,8%) ng/ml e 2.050 (50,8%) ng·h/ml nei soggetti normali a confronto, di 289 (46,0%) ng/ml e 2.310 (43,5%) ng·h/ml nei soggetti con moderata compromissione epatica e di 305 (24,8%) ng/ml e 2.740 (44,0%) ng·h/ml nei soggetti con grave compromissione epatica.

Farmacocinetica intracellulare
Nell'uomo, nelle cellule mononucleari del sangue periferico (PBMC) non proliferanti, l'emivita del tenofovir difosfato è stata riscontrata attorno alle 50 ore, mentre l'emivita delle PBMC stimolate da fitoemagglutinina è stata riscontrata attorno alle 10 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi non-clinici di *safety pharmacology* non rivelano rischi particolari per l'uomo. I risultati di studi di tossicità a dosi ripetute effettuati su ratti, cani e scimmie a livelli analoghi o superiori a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica includono tossicità renale ed ossea e una diminuzione della concentrazione sierica di fosfato. La tossicità ossea è stata diagnosticata come osteomalacia (nelle scimmie) e ridotta densità minerale ossea (BMD) (in ratti e cani). In ratti e cani giovani adulti, la tossicità ossea si è verificata ad esposizioni ≥ 5 volte l'esposizione dei pazienti pediatrici o adulti; in giovani scimmie infettate, la tossicità ossea si è manifestata ad esposizioni molto elevate dopo somministrazione sottocutanea (≥ 40 volte l'esposizione dei pazienti). I risultati degli studi effettuati su ratti e scimmie suggeriscono una riduzione dell'assorbimento intestinale di fosfato correlata alla sostanza, con potenziale riduzione secondaria della BMD

Gli studi di genotossicità hanno fornito risultati positivi nel test in vitro sul linfoma di topo risultati equivoci in uno dei ceppi utilizzati nel test di Ames e risultati debolmente positivi in un test USD in epatociti primari di ratto. Tuttavia, è risultato negativo nell'induzione di mutazioni in un test dei micronuclei nel midollo osseo di topo *in vivo*.

Gli studi di carcinogenesi per via orale nei ratti e nei topi hanno evidenziato una bassa incidenza di tumori duodenali a una dose estremamente elevata nei topi. È improbabile che questi tumori siano di rilevanza per l'uomo.

Gli studi di tossicità della riproduzione effettuati in ratti e conigli non hanno evidenziato effetti sui parametri di accoppiamento, fertilità, gravidanza o fetali. Tuttavia, negli studi di tossicità peri e postnatale, tenofovir disoproxil ha ridotto l'indice di vitalità e il peso dei cuccioli a dosi materne tossiche.

Il principio attivo tenofovir disoproxil e i suoi principali prodotti di trasformazione persistono nell'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Acido stearico

Film di rivestimento:
Lattosio monoidrato
Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)

Triacetina
Lacca alluminio indaco carminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura a prova di bambino, contenente 30 compresse rivestite con film. Il collo di ciascuna bottiglia è sigillato con una pellicola laminata a prova di manomissione. Ogni flacone contiene due essiccanti di gel di silice.

Sono disponibili le seguenti confezioni:
- 30 compresse rivestite con film
- confezione multipla contenente 90 (3 confezioni da 30) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlino
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045042013 - " 245 mg compresse rivestite con film " 30 compresse in flacone HDPE
045042025 - " 245 mg compresse rivestite con film " 90 compresse(3x30) in flaconi HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

<Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>
<Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<[Completare con i dati nazionali]>