

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viread 123 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 123 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 78 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse rivestite con film di forma triangolare, di colore bianco, dal diametro di 8,5 mm, impresse da un lato con "GSI" e dall'altro lato con "150".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezione da HIV-1

Viread 123 mg compresse rivestite con film è indicato, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e < 12 anni e peso corporeo compreso tra 17 kg e meno di 22 kg, infetti da HIV-1, resistenti agli NRTI o nei quali i medicinali di prima linea esercitano effetti tossici.

La scelta di utilizzare Viread per trattare pazienti infetti da HIV-1 con precedenti esperienze di trattamento con antiretrovirali si deve basare sui risultati di test individuali di resistenza virale e/o sulle terapie pregresse.

Infezione da epatite B

Viread 123 mg compresse rivestite con film è indicato per il trattamento dell'epatite B cronica nei pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e < 12 anni e peso corporeo compreso tra 17 kg e meno di 22 kg, con:

- malattia epatica compensata ed evidenza di malattia immunitaria attiva, cioè con replicazione virale attiva e livelli sierici di ALT persistentemente elevati, oppure evidenza istologica d'infiammazione da moderata a grave e/o di fibrosi. Per quanto concerne la decisione di iniziare il trattamento nei pazienti pediatriche, vedere i paragrafi 4.2, 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

HIV-1 ed epatite B cronica

La dose raccomandata per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e dell'epatite B cronica nei pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e < 12 anni e peso corporeo compreso tra 17 kg e < 22 kg, che sono in

grado di deglutire le compresse rivestite con film, è di una compressa da 123 mg una volta al giorno, assunta per via orale con il cibo.

Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Viread 163 mg e 204 mg compresse rivestite con film per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e dell'epatite B cronica nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e < 12 anni e peso corporeo compreso, rispettivamente, tra 22 kg e < 28 kg e tra 28 kg e < 35 kg.

Viread è disponibile anche sotto forma di granulato da 33 mg/g per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e dell'epatite B cronica nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni, con peso corporeo < 17 kg o che non sono in grado di deglutire le compresse rivestite con film. Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Viread 33 mg/g granulato.

La decisione di trattare i pazienti pediatrici deve essere basata su un'attenta considerazione delle necessità del singolo paziente e fare riferimento alle linee guida vigenti relative al trattamento dei pazienti pediatrici inclusi i dati istologici basali. Devono essere considerati attentamente i benefici della soppressione virologica a lungo termine con una terapia prolungata, rispetto ai rischi, tra cui la comparsa di un virus dell'epatite B resistente e le incertezze relative all'impatto, nel lungo periodo, in termini di tossicità ossea e renale (vedere paragrafo 4.4).

I livelli sierici di ALT devono essere persistentemente elevati per almeno 6 mesi prima di trattare i pazienti pediatrici con malattia epatica compensata causata da epatite B cronica HBeAg positiva, e per almeno 12 mesi nel caso dei pazienti con malattia HBeAg negativa.

Durata del trattamento nei pazienti pediatrici con 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 12 mesi dopo conferma di sieroconversione HBe (perdita di HBeAg e HBV DNA, con rilevazione anti-HBe in due campioni consecutivi di siero ad almeno 3-6 mesi di distanza) o fino a sieroconversione HBs o in caso di evidenza di perdita di efficacia (vedere paragrafo 4.4). Dopo l'interruzione del trattamento, i livelli sierici delle ALT e dell'HBV DNA devono essere monitorati regolarmente 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. L'interruzione del trattamento può essere presa in considerazione anche dopo il raggiungimento di una stabile soppressione virologica (e.s., per almeno 3 anni) purché, dopo l'interruzione del trattamento, i livelli sierici delle ALT e dell'HBV DNA siano monitorati regolarmente per rilevare recidive virologiche tardive. Con un trattamento prolungato oltre i 2 anni, si raccomanda di rivalutare con regolarità l'appropriatezza per il paziente della terapia applicata.

Dose dimenticata

Se il paziente dimentica una dose di Viread entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Viread al più presto, con il cibo, e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di Viread 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 1 ora dall'assunzione di Viread, deve assumere un'altra compressa. Se il paziente vomita oltre 1 ora dopo l'assunzione di Viread, non è necessario che assuma un'altra dose.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

L'uso di tenofovir disoproxil non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione 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 Viread 123 mg compresse rivestite con film viene interrotta in pazienti coinfecti con HIV e virus dell'epatite B (HBV), tali pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo per rilevare esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di tenofovir disoproxil nei bambini infetti da HIV-1 o con epatite B cronica sotto i 2 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di Viread 123 mg devono essere assunte una volta al giorno, per via orale, con il cibo.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In generale

Il test degli anticorpi HIV dovrebbe essere proposto a tutti i pazienti con infezione da HBV, prima d'iniziare la terapia con tenofovir disoproxil (vedere sotto il paragrafo *Co-infezione da HIV-1 ed epatite B*).

Epatite B

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

Co-somministrazione con altri medicinali

- Viread non deve essere co-somministrato con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide.
- Viread non deve essere co-somministrato con adefovir dipivoxil.
- La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Terapia tripla con nucleosidi/nucleotidi

Quando tenofovir disoproxil è stato somministrato a pazienti 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, compromissione renale, creatinina elevata, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (incluso sindrome di Fanconi) (vedere paragrafo 4.8).

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).

Effetti a livello osseo

Le anomalie delle ossa, come l'osteomalacia che può manifestarsi come dolore osseo persistente o in peggioramento e raramente contribuire a fratture, possono essere associate a tubulopatia renale prossimale indotta da tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.8).

In studi clinici controllati randomizzati della durata massima di 144 settimane in pazienti infetti da HIV o HBV sono state osservate riduzioni della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) con tenofovir disoproxil (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Queste diminuzioni della BMD sono generalmente migliorate dopo l'interruzione del 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.

In generale, alla luce delle anomalie delle ossa associate a tenofovir disoproxil e delle limitazioni dei dati a lungo termine sull'impatto di tenofovir disoproxil sulla salute ossea e il rischio di fratture, per i pazienti con osteoporosi o fratture ossee pregresse devono essere presi in considerazione regimi terapeutici alternativi.

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 d'integrazioni.

Effetti a livello renale

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

Monitoraggio della funzione renale

Si raccomanda di valutare la funzione renale (clearance della creatinina e fosfato sierico) in tutti i pazienti prima d'iniziare la terapia con tenofovir disoproxil e deve essere monitorata 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 compromissione renale è necessario un controllo più frequente della funzione renale.

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.

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 compromissione 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

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

Effetti a livello osseo

Viread 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 sono incerti (vedere paragrafo 5.1).

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

Malattia epatica

Tenofovir e tenofovir disoproxil non sono metabolizzati dagli enzimi epatici. Uno studio farmacocinetico è stato condotto in pazienti adulti non infetti da HIV con vari gradi di compromissione epatica. In questi pazienti non sono state osservate alterazioni farmacocinetiche significative (vedere paragrafo 5.2).

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, in alcuni pazienti le ALT sieriche possono aumentare (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 osservate 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 severe esacerbazioni, 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 con cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata, in quanto l'esacerbazione dell'epatite post-trattamento può condurre a scompenso epatico.

Nei pazienti con malattia epatica scompensata, le riacutizzazioni epatiche sono particolarmente gravi, e talvolta fatali.

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

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 utilizzato solamente come parte di un appropriato regime antiretrovirale di associazione. Durante la terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy*, CART), i pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, compresa l'epatite cronica attiva, mostrano un aumento nella frequenza di anomalie della funzione epatica e devono essere controllati secondo la comune pratica clinica. Se si manifesta, in tali pazienti, un peggioramento della malattia epatica, deve essere considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento. Ad ogni modo, occorre tenere conto che, durante la terapia con tenofovir, l'aumento delle ALT può essere parte della *clearance* dell'HBV (vedere sopra *Esacerbazioni dell'epatite*).

Uso con determinati agenti antivirali contro il virus dell'epatite C

La co-somministrazione di tenofovir disoproxil con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ha mostrato di aumentare le concentrazioni plasmatiche di tenofovir, specialmente se utilizzato in combinazione con un regime per l'HIV contenente tenofovir disoproxil e un potenziatore farmacocinetico (ritonavir o cobicistat). Nell'ambito della co-somministrazione con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ed un potenziatore farmacocinetico non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil. In particolare nei pazienti ad aumentato rischio di disfunzione renale, devono essere considerati i potenziali rischi e i benefici associati alla somministrazione contemporanea di ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e tenofovir disoproxil con un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato (ad es., atazanavir o darunavir). I pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir contemporaneamente a tenofovir disoproxil, somministrati insieme ad un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato, devono essere monitorati per reazioni indesiderate correlate al tenofovir disoproxil.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleos(t)idici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati 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 riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni indesiderate riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disordini neurologici sono transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleos(t)idici che presenta manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni

neurologiche. 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 severa 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 instaurato un trattamento, se necessario.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); 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 severa, 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.

Eccipienti

Viread 123 mg compresse rivestite con film contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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, è basso il potenziale d'interazioni tra tenofovir ed altri medicinali mediate dal CYP450.

Terapie concomitanti non raccomandate

Viread non deve essere co-somministrato con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide.

Viread non deve essere co-somministrato con adefovir dipivoxil.

Didanosina

La co-somministrazione 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 co-somministrazione 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 co-somministrati.

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).

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

Altre interazioni

Le interazioni tra tenofovir disoproxil e altri medicinali sono riportate nella Tabella 1 sotto 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, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Inibitori delle proteasi		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Nessun effetto significativo sui parametri farmacocinetici di lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Nessun effetto significativo sui parametri farmacocinetici di darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, 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, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
NRTI		
Didanosina	La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina ha comportato un aumento pari al 40-60% dell'esposizione sistemica alla didanosina.	<p>Non è raccomandata la somministrazione contemporanea di tenofovir disoproxil e didanosina (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>L'aumento dell'esposizione sistemica alla didanosina può aumentare il rischio di reazioni indesiderate correlate alla didanosina. Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina alla dose giornaliera di 400 mg è stata associata ad una diminuzione significativa della conta di cellule CD4, possibilmente dovuta ad un'interazione intracellulare che incrementa i livelli di didanosina fosforilata (attiva). La riduzione a 250 mg della dose di didanosina co-somministrata 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.</p>
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir disoproxil non deve essere co-somministrato con adefovir dipivoxil (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Agenti antivirali del virus dell'epatite C(HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C _{max} : ↑ 68% C _{min} : ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% C _{min} : ↑ 47%	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e atazanavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità 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, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C _{max} : ↑ 61% C _{min} : ↑ 115%	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità 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, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e atazanavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C _{max} : ↓ 41% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% C _{min} : ↔	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e lopinavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	Si prevede che la co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir ed efavirenz diminuisca le concentrazioni plasmatiche di velpatasvir. La co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir con regimi contenenti efavirenz non è raccomandata.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità 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, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabina/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxicilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

¹ Dati generati da somministrazione simultanea con ledipasvir/sofosbuvir. Una somministrazione separata (a 12 ore di distanza) ha fornito risultati simili.

² Il principale metabolita circolante di sofosbuvir.

³ Studio condotto con aggiunta di voxilaprevir 100 mg per raggiungere l'esposizione prevista a voxilaprevir nei pazienti con infezione da HCV.

Studi condotti con altri medicinali

Non si sono verificate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando tenofovir disoproxil è stato co-somministrato 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 elevato numero di dati in donne in gravidanza (oltre 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.

In letteratura, è stato dimostrato che l'esposizione a tenofovir disoproxil nel terzo trimestre di gravidanza riduce il rischio di trasmissione di HBV dalla madre al figlio se alle madri viene somministrato tenofovir disoproxil, in aggiunta all'immunoglobulina contro l'epatite B e al vaccino anti-epatite B ai neonati.

In tre studi clinici controllati, a 327 donne in gravidanza con infezione da HBV cronica è stato somministrato tenofovir disoproxil (245 mg) una volta al giorno dalla settimana gestazionale 28-32 fino a 1-2 mesi dopo il parto; le donne e i neonati sono stati seguiti fino a 12 mesi dopo il parto. Non sono emersi segnali di rischi per la sicurezza da questi dati.

Allattamento

Generalmente, se il neonato viene gestito adeguatamente per la prevenzione dell'epatite B alla nascita, una madre con epatite B può allattare il proprio neonato.

Tenofovir è escreto nel latte materno a livelli molto bassi e l'esposizione dei neonati attraverso il latte materno è considerata trascurabile. Sebbene i dati a lungo termine siano limitati, non sono state riportate reazioni indesiderate nei neonati allattati al seno e le madri infette da HBV trattate con tenofovir disoproxil possono allattare.

Al fine di evitare la trasmissione dell'HIV al lattante, si raccomanda alle madri affette da HIV di non allattare al seno.

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 di macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che l'insorgenza di capogiri è stata osservata 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, quali eventi rari, compromissione renale, insufficienza renale ed eventi non comuni di 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 Viread (vedere paragrafo 4.4).

HIV-1: Si può prevedere che circa un terzo dei pazienti sarà soggetto a reazioni indesiderate, 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.

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

Esacerbazioni acute dell'epatite sono state osservate 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 indesiderate

La valutazione delle reazioni indesiderate per tenofovir disoproxil si basa sui dati di sicurezza da studi clinici e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio. Tutte le reazioni indesiderate sono riportate nella Tabella 2.

Studi clinici sull'HIV-1: La valutazione delle reazioni indesiderate da studi clinici relativi a HIV-1 si basa sull'esperienza di due studi in cui 653 pazienti adulti, 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 adulti non esposti in precedenza 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 sull'epatite B: Da dati di studi clinici sull'HBV, la valutazione delle reazioni indesiderate si basa principalmente sull'esperienza di due studi comparativi controllati, in doppio cieco, su 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 indesiderate osservate durante il trattamento prolungato di 384 settimane sono state coerenti con il profilo di sicurezza di tenofovir disoproxil. Dopo le prime 4 settimane di trattamento e dopo un declino iniziale di circa -4,9 mL/min (utilizzando l'equazione di Cockcroft-Gault) o -3,9 mL/min/1,73 m² (utilizzando l'equazione di modifica della dieta nelle patologie renali [*modification of diet in renal disease*, MDRD]), la velocità di declino annuale, post basale, della funzione renale, osservata 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 m² per anno (utilizzando l'equazione MDRD).

Pazienti con malattia epatica scompensata: Nei pazienti con malattia epatica scompensata, è stato valutato il profilo di sicurezza di tenofovir disoproxil 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).

Nelle 48 settimane, 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 $\geq 0,5$ mg/dL o un valore confermato di fosfato sierico < 2 mg/dL;

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 il fallimento relativo alla 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 manifestato un incremento confermato di creatinina sierica $\geq 0,5$ mg/dL o un valore confermato di fosfato sierico < 2 mg/dL.

Alla 168^a settimana, 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 indesiderate nuove a tenofovir disoproxil.

Le reazioni indesiderate 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 indesiderate sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) o raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabella 2: Tabella di sintesi delle reazioni indesiderate associate a tenofovir disoproxil sulla base degli studi clinici e dell'esperienza successiva all'immissione in commercio

Freuenza	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	
Molto comune:	ipofosfatemia ¹
Non comune:	ipokaliemia ¹
Raro:	acidosi lattica
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune:	capogiro
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto comune:	diarrea, vomito, nausea
Comune:	flatulenza
Non comune:	pancreatite
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Comune:	transaminasi aumentate
Raro:	steatosi epatica, epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Molto comune:	eruzione cutanea
Raro:	angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Comune:	densità minerale ossea diminuita ³
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

Frequenza	Tenofovir disoproxil
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	
Non comune:	creatinina aumentata, tubulopatia renale prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi)
Raro:	insufficienza renale acuta, insufficienza renale, necrosi tubulare acuta, nefrite (incluso nefrite interstiziale acuta) ² , diabete insipido nefrogenico
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Molto comune:	astenia

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

² Questa reazione indesiderata è stata identificata tramite sorveglianza successiva all'immissione in commercio 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).

³ La frequenza di questa reazione indesiderata è stata valutata sulla base dei dati di sicurezza ottenuti da diversi studi clinici con TDF in pazienti infetti da HBV. Vedere anche i paragrafi 4.4 e 5.1.

Descrizione di reazioni indesiderate selezionate

HIV-1 ed epatite B:

Compromissione renale

Poiché Viread 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 compromissione 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).

Acidosi lattica

Sono stati riportati casi di acidosi lattica con la somministrazione di tenofovir disoproxil da solo o in combinazione con altri antiretrovirali. I pazienti con fattori predisponenti, come i pazienti con malattia epatica scompensata o pazienti che stanno assumendo medicinali concomitanti noti per indurre l'acidosi lattica, sono a rischio maggiore di sviluppare acidosi lattica grave durante il trattamento con tenofovir disoproxil, inclusi esiti fatali.

HIV-1:

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa 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 e l'epatite autoimmune); 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 mai esposti ai 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 aveva una mediana del tempo di insorgenza di 8 settimane, si è risolto con il proseguimento della terapia, e, nella maggioranza dei

casi, è stato associato ad una riduzione $\geq 2 \log_{10}$ 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 relative ad esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

HIV-1

La valutazione delle reazioni indesiderate 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) infetti 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 indesiderate 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 indesiderate* 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 infetti 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, 8 su 89 pazienti pediatrici (9,0%) trattati con tenofovir disoproxil (esposizione mediana a tenofovir disoproxil pari a 331 settimane) hanno interrotto il farmaco in studio a causa di eventi avversi renali. Cinque soggetti (5,6%) hanno avuto risultati delle analisi di laboratorio clinicamente coerenti con una tubulopatia renale prossimale, 4 dei quali hanno interrotto la terapia con tenofovir disoproxil. 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 m². Tra questi, 3 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 indesiderate 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, per 72 settimane, con tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) o placebo (n = 54) e su uno studio randomizzato (studio GS-US-174-0144), condotto su 89 pazienti con epatite B cronica (di età compresa tra 2 e < 12 anni), trattati, per 48 settimane, con tenofovir disoproxil (n = 60) o placebo (n = 29). Le reazioni indesiderate osservate nei pazienti pediatrici trattati con tenofovir disoproxil sono state coerenti con quelle osservate negli studi clinici condotti negli adulti con tenofovir disoproxil (vedere paragrafi 4.8 *Tabella riassuntiva delle reazioni indesiderate* e 5.1).

Nei pazienti pediatrici infetti da HBV, di età compresa tra 2 e < 18 anni, 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

Pazienti con compromissione renale

L'uso di tenofovir disoproxil non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Esacerbazione dell'epatite dopo interruzione del trattamento

Nei pazienti infetti da HIV coinfecti con HBV, dopo interruzione della terapia con tenofovir disoproxil si sono verificate evidenze cliniche e di laboratorio di epatite (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni indesiderate sospette

La segnalazione delle reazioni indesiderate 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 indesiderata sospetta tramite **sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

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 e effetti farmacodinamici

Tenofovir disoproxil fumarato è il sale fumarato 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 $\mu\text{mol/L}$.

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 $\mu\text{mol/L}$ nelle linee di cellule linfoidi e 1,1 $\mu\text{mol/L}$ 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 $\mu\text{mol/L}$ 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/mm³, la media dell'HIV-1 RNA del plasma basale era 3,4 log₁₀ 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 log₁₀ (DAVG₂₄) era di -0,03 log₁₀ copie/mL e -0,61 log₁₀ 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/mm³ per il tenofovir disoproxil 245 mg rispetto a -11 cellule/mm³ per il placebo, valore p = 0,0008). La risposta antivirale a tenofovir disoproxil è stata durevole per 48 settimane (DAVG₄₈ è stata -0,57 log₁₀ 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/mm³, l'HIV-1 RNA plasmatico medio basale era 4,91 log₁₀ copie/mL, 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 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 log₁₀ copie/mL; +169 e 167 cellule/mm³ 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 log₁₀ copie/mL; +263 e +283 cellule/mm³ 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 studiata sulla linea cellulare HepG2 2.2.15. I valori di EC₅₀ per tenofovir erano nell'intervallo tra 0,14 e 1,5 µmol/L, con valori di CC₅₀ (50% della concentrazione citotossica) > 100 µmol/L.

Resistenza: Non sono state identificate mutazioni HBV associate alla 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 verso lamivudina e telbivudina, hanno mostrato suscettibilità a tenofovir, nell'intervallo da 0,7 a 3,4 volte, rispetto al ceppo selvatico del virus. Ceppi HBV, che esprimono le mutazioni rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V e rtM250V, associati a resistenza verso entecavir, hanno mostrato suscettibilità a tenofovir in un intervallo da 0,6 a 6,9 volte rispetto al ceppo selvatico del virus. Ceppi HBV che esprimono le 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 ceppo selvatico del virus. I virus che contengono la mutazione rtA181T rimangono sensibili a tenofovir con valori di EC₅₀ 1,5 volte, rispetto al ceppo selvatico del virus.

Efficacia clinica

Nella malattia compensata e scompensata, la dimostrazione dei benefici di tenofovir disoproxil 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 esposti in precedenza (*naive*), 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 nei pazienti compensati sono stati dimostrati anche sulla base di risposte istologiche.

Esperienza in pazienti con malattia epatica compensata alla 48^a settimana (studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103)

I risultati a 48 settimane su pazienti adulti con malattia epatica compensata, ottenuti da due studi randomizzati di fase III, in doppio cieco, di confronto tra tenofovir disoproxil e adefovir dipivoxil, sono presentati nella Tabella 3 sottostante. Lo studio GS-US-174-0103 è stato condotto su 266 pazienti HBeAg positivi (randomizzati e trattati), mentre lo studio GS-US-174-0102 è stato condotto su 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 di Knodell). 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. Per quanto riguarda la risposta istologica (definita come miglioramento dell'indice necroinfiammatorio di Knodell di almeno 2 punti, senza peggioramento della fibrosi di Knodell), alla 48^a settimana entrambi i trattamenti hanno prodotto risultati simili (vedere la Tabella 3 sottostante).

Nello studio GS-US-174-0103, alla 48^a settimana, 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 (vedere la Tabella 3 sottostante).

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

Parametro	Studio 174-0102 (HBeAg negativi)		Studio 174-0103 (HBeAg positivi)	
	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
Mediana della riduzione di HBV DNA, rispetto al valore basale^c (log ₁₀ copie/mL)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 copie/mL (< 69 UI/mL)	93*	63	76*	13
ALT (%) ALT normalizzate ^d	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	0/0

* 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 valore 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 che, al basale, avevano ALT superiori ai livelli normali (ULN).

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 esposti in precedenza ai nucleosidi (n = 51), nei pazienti non esposti in precedenza ai nucleosidi (n = 375) e nei pazienti con ALT nella norma (n = 21) e non nella norma (n = 405) al basale. Quarantanove dei 51 pazienti esposti in precedenza ai nucleosidi erano stati precedentemente trattati con lamivudina. Il 73% dei pazienti esposti in precedenza ai nucleosidi e il 69% dei pazienti non esposti hanno raggiunto la risposta completa al trattamento; il 90% dei pazienti esposti ai nucleosidi e l'88% dei pazienti non esposti 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 negli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, oltre le 48 settimane

Negli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, i pazienti, dopo aver ricevuto il trattamento in doppio cieco per 48 settimane (sia tenofovir disoproxil 245 mg, sia adefovir dipivoxil 10 mg), 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

Parametro ^a	Studio 174-0102 (HBeAg negativi)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Settimana	96 ^b	144 ^c	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 UI/mL)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) ALT normalizzate ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
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) - Vengono inclusi nel denominatore i pazienti che hanno interrotto la terapia, in qualunque momento, prima della 384^a settimana, a causa di un definito obiettivo del protocollo, così come coloro che hanno completato la terapia fino alla 384^a settimana.

^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 che, al basale, avevano ALT superiori ai livelli normali (ULN).

^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 240^a settimana 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-tenofovir disoproxil).

^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

Parametro ^a	Studio 174-0103 (HBeAg positivi)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Settimana	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 copie/mL (< 69 UI/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) - Vengono inclusi nel denominatore i pazienti che hanno interrotto la terapia prima della 384^a settimana a causa di un definito obiettivo del protocollo, così come coloro che hanno completato la terapia fino alla 384^a settimana.

- ^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 che, al basale, avevano ALT superiori ai livelli normali (ULN).
- ^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-tenofovir disoproxil).
- ^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.

Per 331/489 pazienti che avevano proseguito gli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, a 240 settimane erano disponibili dati accoppiati relativi alla biopsia epatica al basale e alla 240^a settimana (vedere Tabella 6 seguente). Il 95% (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 240^a settimana, con una riduzione del punteggio di fibrosi secondo Ishak di almeno 2 punti.

Tabella 6: Risposta istologica (%) alla 240^a settimana, 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 = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Risposta istologica ^{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 240^a settimana. 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 log₁₀ copie/mL (n = 27). Il trattamento con tenofovir disoproxil 245 mg è stato associato ad un cambiamento medio di HBV DNA sierico, rispetto al basale, nei pazienti per i quali erano disponibili dati a 48 settimane, di -5,74 log₁₀ 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)

In uno studio randomizzato, in doppio cieco (studio GS-US-174-0106), su pazienti adulti HBeAg positivi e HBeAg negativi, con viremia persistente (HBV DNA ≥ 1.000 copie/mL) durante il trattamento con adefovir dipivoxil 10 mg per più di 24 settimane, è stata valutata l'efficacia e la

sicurezza di tenofovir disoproxil 245 mg o tenofovir disoproxil 245 mg più 200 mg di emtricitabina. Al basale, il 57% dei pazienti randomizzati nel braccio di trattamento con tenofovir disoproxil rispetto al 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), contro 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), contro il 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 d'intensificare il trattamento con emtricitabina più tenofovir disoproxil in aperto. Sono in corso studi a lungo termine, in pazienti HBV monoinfetti, per valutare il rapporto beneficio/rischio della bi-terapia con emtricitabina più tenofovir disoproxil.

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, condotto su pazienti con malattia epatica scompensata, al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia di tenofovir disoproxil ($n = 45$), emtricitabina più tenofovir disoproxil ($n = 45$) ed entecavir ($n = 22$). Nel braccio di trattamento con tenofovir disoproxil, i pazienti avevano, al basale, 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/L. Il quarantadue per cento (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 pazienti su 45 (20%) avevano, al basale, mutazioni associate a resistenza a lamivudina e/o adefovir dipivoxil. Gli obiettivi (*endpoint*) co-primari di sicurezza erano costituiti dall'interruzione dovuta ad un evento avverso e l'incremento confermato di creatinina plasmatica $\geq 0,5$ mg/dL o dalla conferma del valore 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 relative alla comparazione tra emtricitabina + tenofovir disoproxil *versus* tenofovir disoproxil (vedere la Tabella 7 sotto riportata).

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

Parametro	Studio 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg o 1 mg) n = 22
Fallimento della tollerabilità (interruzione permanente del medicinale sperimentale dovuta ad un evento avverso emergente durante il trattamento) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Aumento confermato di creatinina sierica $\geq 0,5$ 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%)

Parametro	Studio 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabina 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg o 1 mg) n = 22
ALT n (%) ALT normali	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Diminuzione ≥ 2 punti in CPT rispetto al basale n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Cambiamento medio del punteggio CPT, rispetto al basale	-0,8	-0,9	-1,3
Cambiamento medio del punteggio MELD, rispetto al basale	-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 nello studio GS-US-174-0108, oltre le 48^e settimane

All'analisi basata sull'equazione "soggetti che non hanno completato il trattamento/che hanno cambiato trattamento = fallimento", alla 168^a settimana, 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.

Esperienza in pazienti con HBV resistente alla lamivudina (studio GS-US-174-0121), dopo 240 settimane

L'efficacia e la sicurezza di 245 mg di tenofovir disoproxil sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco (GS-US-174-0121), condotto 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). Solamente cinque presentavano, al basale, mutazioni associate a resistenza verso 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 log₁₀ copie/mL e le ALT medie erano 79 U/L.

Dopo 240 settimane di trattamento, 117 soggetti 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. Alla 240^a settimana, tra i soggetti HBeAg positivi randomizzati a tenofovir disoproxil, 16 su 65 (25%) hanno presentato perdita di HBeAg e 8 su 65 (12%) hanno presentato sierconversione ad anti-HBe. Alla 240^a settimana, 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 sierconversione ad anti-HBe. Entro la 240^a settimana, due soggetti randomizzati a tenofovir disoproxil hanno presentato perdita di HBsAg, ma non sierconversione ad anti-HBs. Cinque soggetti randomizzati a emtricitabina più tenofovir disoproxil hanno presentato perdita di HBsAg e 2 di questi 5 soggetti hanno presentato sierconversione 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, in aperto, con tenofovir disoproxil, 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 dopo 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, in aperto, con tenofovir disoproxil, 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 dopo 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 che, al basale, presentavano mutazioni associate a resistenza a lamivudina e/o adefovir dipivoxil) hanno assunto tenofovir disoproxil per un massimo di 168 settimane. Alla 48^a settimana, i dati genotipici da coppie di isolati HBV, al basale e in trattamento, erano disponibili per 6/8 pazienti con HBV DNA > 400 copie/mL. In questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil. Un'analisi genotipica è stata condotta dopo la 48^a settimana per 5 soggetti del braccio tenofovir disoproxil. In nessun soggetto sono state riscontrate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil.

Nello studio GS-US-174-0121, 141, pazienti che avevano, al basale, sostituzioni associate a resistenza a lamivudina, hanno assunto tenofovir disoproxil per un massimo di 240 settimane. Complessivamente, 4 pazienti hanno presentato un episodio viremico (HBV DNA > 400 copie/mL) nel loro ultimo periodo di trattamento con tenofovir disoproxil. Tra questi, i dati di sequenza da coppie di 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 che presentavano, al basale, mutazioni associate a resistenza a lamivudina), hanno inizialmente assunto tenofovir disoproxil, in cieco, per un massimo di 72 settimane e poi 51/52 pazienti sono passati a tenofovir disoproxil, in aperto (gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). Sono state eseguite valutazioni genotipiche in tutti i pazienti all'interno di questo gruppo con HBV DNA > 400 copie/mL dopo 48 (n = 6), 72 (n = 5), 96 (n = 4), 144 (n = 2) e 192 settimane (n = 3). Cinquantaquattro pazienti (inclusi 2 pazienti che presentavano, al basale, mutazioni di resistenza a lamivudina) avevano inizialmente ricevuto, in cieco, un trattamento placebo per 72 settimane e 52/54 pazienti avevano proseguito con tenofovir disoproxil (gruppo PLB-tenofovir disoproxil). Sono state eseguite valutazioni genotipiche in tutti i pazienti all'interno di questo gruppo con HBV DNA > 400 copie/mL dopo 96 (n = 17), 144 (n = 7) e 192 settimane (n = 8). In questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil.

In uno studio pediatrico (GS-US-174-0144), i dati genotipici ottenuti da coppie di isolati HBV, al basale e in trattamento, di pazienti che avevano ricevuto tenofovir disoproxil in cieco, erano disponibili alla 48^a settimana per 9/10 pazienti con HBV DNA plasmatico > 400 copie/mL. I dati genotipici ottenuti da coppie di isolati HBV, al basale e durante il trattamento, di pazienti con HBV DNA plasmatico > 400 copie/mL che erano passati dal gruppo di trattamento, in cieco, con tenofovir disoproxil (gruppo TDF-TDF) o dal gruppo di trattamento con placebo (gruppo PLB-tenofovir disoproxil), al trattamento, in aperto, con tenofovir disoproxil, dopo almeno 48 settimane di trattamento, in cieco, erano disponibili per 12/16 pazienti alla 96^a settimana, per 4/6 pazienti alla 144^a settimana e per 4/4 pazienti alla 192^a settimana. Alla 48^a, 96^a, 144^a o 192^a settimana, in questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza verso 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'extrapolazione 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 d'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, 8 pazienti pediatrici su 89 (9,0%) esposti a tenofovir disoproxil hanno interrotto il farmaco in studio a causa di eventi avversi renali. Cinque soggetti (5,6%) hanno avuto risultati delle analisi di laboratorio clinicamente coerenti con una tubulopatia renale prossimale, 4 dei quali hanno interrotto la terapia con tenofovir disoproxil (esposizione mediana a tenofovir disoproxil: 331 settimane).

Epatite B cronica: Nello studio GS-US-174-0115, 106 pazienti HBeAg negativi e HBeAg positivi di età compresa tra 12 e < 18 anni, con infezione cronica da HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ copie/mL, livelli sierici elevati di ALT (≥ 2 volte rispetto al limite superiore della norma, ULN) o pregressi livelli sierici elevati di ALT nei 24 mesi precedenti], sono stati trattati con 245 mg di tenofovir disoproxil (n = 52) o placebo (n = 54) per 72 settimane. I pazienti non dovevano essere stati esposti in precedenza (*naïve*) a 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). In totale, alla 72^a settimana, nell'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 di ALT erano normalizzati alla 72^a settimana, in confronto al 31% (13/42) del gruppo placebo. La risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è stata comparabile nei pazienti non esposti in precedenza (*naive*) ai nucleosidi/nucleotidi (n = 20) e nei pazienti esposti in precedenza ai nucleosidi/nucleotidi (n = 32), compresi i pazienti resistenti alla lamivudina (n = 6). Nel 95% dei pazienti non esposti (*naive*) ai 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 72^a settimana, nel 96% (27/28) dei pazienti con attività immunologica (HBV DNA $\geq 10^5$ copie/mL, livelli sierici di ALT > 1,5 volte l'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 72^a settimana, in confronto al 34% (11/32) del gruppo placebo.

Dopo 72 settimane di trattamento randomizzato, in cieco, ogni soggetto poteva passare al trattamento con tenofovir disoproxil, in aperto, fino alla settimana 192. Dopo 72 settimane, la soppressione virologica è stata mantenuta per coloro che ricevevano tenofovir disoproxil, in doppio cieco, seguito da tenofovir disoproxil, in aperto (gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): alla 192^a settimana, l'86,5% (45/52) dei soggetti del gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL. Tra i soggetti che hanno ricevuto il placebo durante il periodo in doppio cieco, la percentuale di soggetti con valori di HBV DNA < 400 copie/mL è salita bruscamente dopo aver iniziato il trattamento, in aperto, con tenofovir disoproxil (gruppo PLB-tenofovir disoproxil): alla 192^a settimana, il 74,1% (40/54) dei soggetti del gruppo PLB-tenofovir disoproxil aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL. Alla 192^a settimana, nel gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil, la percentuale di soggetti con i valori delle ALT normalizzati era del 75,8% (25/33) tra coloro che erano HBeAg positivi al basale e del 100,0% (2 su 2 soggetti) tra coloro che erano HBeAg negativi al basale. Alla 192^a settimana, si sono registrate percentuali simili di soggetti che hanno presentato sierconversione ad anti-HBe nei gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil e PLB-tenofovir disoproxil (rispettivamente, 37,5% e 41,7%).

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

Tabella 8: Valutazione della densità minerale ossea, al basale, dopo 72 e 192 settimane

	Basale		72 ^a settimana		192 ^a settimana	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Z-score medio della BMD (SD) spina lombare ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) spina lombare ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Z-score della BMD (SD) corpo intero ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) corpo intero ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
BMD spina lombare minimo decremento 6% ^b	NA	NA	1,9% (1 soggetto)	0%	3,8% (2 soggetti)	3,7% (2 soggetti)

	Basale		72 ^a settimana		192 ^a settimana	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
BMD corpo completo minimo decremento 6% ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 soggetto)
Aumento % medio BMD spina lombare	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Aumento % medio BMD corpo intero	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = Non applicabile

^a Z-score della BMD non aggiustati per altezza e peso

^b Endpoint primario di sicurezza fino alla 72^a settimana

Nello studio GS-US-174-0144, 89 pazienti HBeAg negativi e HBeAg positivi, di età compresa tra 2 e < 12 anni, con epatite B cronica, hanno ricevuto tenofovir disoproxil in dose da 6,5 mg/kg, fino a una dose massima di 245 mg, (n = 60) o placebo (n = 29), una volta al giorno per 48 settimane. Al momento dello screening, i soggetti non dovevano essere stati esposti in precedenza (*naive*) a tenofovir disoproxil e dovevano avere HBV DNA > 10⁵ copie/mL (~ 4,2 log₁₀ UI/mL) e ALT > 1,5 × il limite superiore della norma (ULN). Alla 48^a settimana, nel 77% (46/60) dei pazienti del gruppo trattato con tenofovir disoproxil e nel 7% (2/29) dei pazienti del gruppo placebo, sono stati riscontrati valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Alla 48^a settimana, i livelli di ALT sono risultati normalizzati nel 66% (38/58) dei pazienti del gruppo tenofovir disoproxil e nel 15% (4/27) del gruppo placebo. Alla 48^a settimana, il 25% (14/56) dei pazienti del gruppo tenofovir disoproxil e il 24% (7/29) dei pazienti del gruppo placebo ha raggiunto la sierconversione HBeAg.

Alla 48^a settimana, la risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è stata comparabile nei pazienti non esposti in precedenza (*naive*) e nei pazienti esposti, con il 76% (38/50) dei soggetti non esposti e l'80% (8/10) dei pazienti esposti che ha raggiunto valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Alla 48^a settimana, la risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è stata simile anche nei soggetti HBeAg negativi e i soggetti HBeAg positivi, al basale, con il 77% (43/56) dei soggetti HBeAg positivi e il 75,0% (3/4) dei soggetti HBeAg negativi che ha raggiunto valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Al basale, la distribuzione dei genotipi di HBV era simile tra il gruppo tenofovir disoproxil e il gruppo placebo. La maggior parte dei soggetti apparteneva al genotipo C (43,8%) o D (41,6%), mentre i genotipi A e B avevano una frequenza inferiore e paragonabile (6,7% ciascuno). Solo un soggetto randomizzato nel gruppo tenofovir disoproxil, al basale, presentava il genotipo E. In generale, le risposte al trattamento con tenofovir disoproxil sono state simili per i genotipi A, B, C ed E [alla 48^a settimana, il 75-100% dei soggetti ha raggiunto valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL)], con un tasso di risposta più basso nei soggetti con infezione da genotipo D (55%).

Dopo almeno 48 settimane di trattamento randomizzato, in cieco, ogni soggetto poteva passare al trattamento, in aperto, con tenofovir disoproxil fino alla 192^a settimana. Dopo 48 settimane, la soppressione virologica è stata mantenuta per coloro che ricevevano tenofovir disoproxil in doppio cieco, seguito da tenofovir disoproxil in aperto (gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil / TDF-TDF): alla 192^a settimana, l'83,3% (50/60) dei soggetti del gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil presentava valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Tra i soggetti che avevano ricevuto il placebo durante il periodo in doppio cieco, la percentuale di soggetti con valori di HBV DNA < 400 copie/mL è salita bruscamente dopo aver ricevuto il trattamento, in aperto, con tenofovir disoproxil (gruppo PLB-tenofovir disoproxil): alla 192^a settimana, il 62,1% (18/29) dei soggetti del gruppo PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF) aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL. Alla 192^a settimana, nei gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil e PLB-tenofovir disoproxil, la percentuale di soggetti con i valori della ALT normalizzati era, rispettivamente, del 79,3% e 59,3% (sulla base dei criteri del laboratorio centrale). Alla 192^a settimana, nei gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil e PLB-tenofovir disoproxil, percentuali simili di soggetti hanno presentato sierconversione HBeAg (rispettivamente 33,9% e 34,5%). In entrambi i gruppi di trattamento, dopo 192 settimane, nessun soggetto ha presentato sierconversione HBsAg. Alla

192^a settimana, i tassi di risposta al trattamento con tenofovir disoproxil sono stati mantenuti per tutti i genotipi A, B e C (80-100%) nel gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF). Alla 192^a settimana, nei soggetti con infezione da genotipo D (77%), è stato ancora osservato un tasso di risposta più basso che, però, era migliorato rispetto ai risultati della 48^a settimana (55%).

I dati della densità minerale ossea (BMD) dello studio GS-US-174-0144 sono riassunti nella Tabella 9:

Tabella 9: Valutazione della densità minerale ossea, al basale, alla 48^a e alla 192^a settimana

	Basale		48 ^a settimana		192 ^a settimana	
	Tenofovir disoproxil	PLB	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF)	PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF)	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF)	PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF)
Z-score medio della BMD (SD) spina lombare	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) spina lombare	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Z-score medio della BMD (SD) corpo intero	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) corpo intero	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Diminuzione ≥ 4% dal basale dell'incidenza cumulativa della BMD spina lombare ^a	NA	NA	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Diminuzione ≥ 4% dal basale dell'incidenza cumulativa della BMD corpo completo ^a	NA	NA	6,7%	0%	6,7%	0%
Aumento % medio BMD spina lombare	NA	NA	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Aumento % medio BMD corpo completo	NA	NA	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NA = Non applicabile

^a Nessun soggetto aggiuntivo ha avuto riduzioni ≥ 4% della BMD oltre la 48^a settimana

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Viread 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 è un estere solubile in acqua, profarmaco che viene rapidamente convertito *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 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.

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

La farmacocinetica allo stato stazionario di tenofovir è stata analizzata in 8 pazienti adolescenti (di età compresa tra 12 e < 18 anni) infetti da HIV-1, con peso corporeo ≥ 35 kg e in 23 bambini infetti da HIV-1 di età compresa tra 2 e < 12 anni (vedere Tabella 10 in basso). L'esposizione a tenofovir ottenuta in questi pazienti pediatrici trattati con dosi orali giornaliere di tenofovir disoproxil 245 mg o 6,5 mg/kg di peso corporeo di tenofovir disoproxil fino a una dose massima di 245 mg è stata simile all'esposizione ottenuta in adulti trattati con dosi giornaliere di tenofovir disoproxil 245 mg.

Tabella 10: Parametri farmacocinetici medi (\pm DS) di tenofovir in rapporto alla fascia d'età nei pazienti pediatrici

Dose e forma farmaceutica	245 mg compresse rivestite con film da 12 a < 18 anni (n = 8)	6,5 mg/kg granulato da 2 a < 12 anni (n = 23)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$0,38 \pm 0,13$	$0,24 \pm 0,13$
AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$3,39 \pm 1,22$	$2,59 \pm 1,06$

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

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni, con infezione da HBV e trattati con una dose orale giornaliera pari a 6,5 mg/kg di peso corporeo di tenofovir disoproxil (compressa o granulato), fino a una dose massima di 245 mg, l'esposizione a tenofovir è stata simile all'esposizione ottenuta nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni con infezione da HIV-1 trattati con una dose orale giornaliera di tenofovir disoproxil pari a 6,5 mg/kg di peso corporeo, fino a una dose massima di 245 mg.

Non sono stati ancora condotti studi farmacocinetici in bambini di età inferiore a 2 anni.

Compromissione 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 non infetti da HIV, né da HBV, con vari gradi di deterioramento 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 severa 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 lieve, moderata e severa compromissione renale.

Non è stata studiata la farmacocinetica di tenofovir in pazienti adulti 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 compromissione 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 non infetti da HIV, né da 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 compromissione epatica severa.

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 stimulate da fitoemagglutinina è stata riscontrata attorno alle 10 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici di sicurezza farmacologica 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.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental risk assessment, ERA)

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

Croscarmellosa sodica

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato (E572)

Cellulosa microcristallina (E460)

Amido pregelatinizzato

Film di rivestimento

Glicerolo triacetato (E1518)

Ipromellosa (E464)

Lattosio monoidrato

Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura in polipropilene a prova di bambino, contenente 30 compresse rivestite con film e gel di silice come essiccante.

Sono disponibili le seguenti confezioni: confezionamento esterno contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e confezionamento esterno contenente 90 (3 flaconi 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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/01/200/004

EU/1/01/200/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 febbraio 2002

Data del rinnovo più recente: 14 dicembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viread 163 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 163 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 104 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese rivestite con film di forma rotonda, di colore bianco, dal diametro di 10,7 mm, impresse da un lato con "GSI" e dall'altro lato con "200".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezione da HIV-1

Viread 163 mg compresse rivestite con film è indicato, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e < 12 anni e peso corporeo compreso tra 22 kg e meno di 28 kg, infetti da HIV-1, resistenti agli NRTI o nei quali i medicinali di prima linea esercitano effetti tossici.

La scelta di utilizzare Viread per trattare pazienti infetti da HIV-1 con precedenti esperienze di trattamento con antiretrovirali si deve basare sui risultati di test individuali di resistenza virale e/o sulle terapie pregresse.

Infezione da epatite B

Viread 163 mg compresse rivestite con film è indicato per il trattamento dell'epatite B cronica nei pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e < 12 anni e peso corporeo compreso tra 22 kg e meno di 28 kg, con:

- malattia epatica compensata ed evidenza di malattia immunitaria attiva, cioè con replicazione virale attiva e livelli sierici di ALT persistentemente elevati oppure evidenza istologica d'infiammazione da moderata a grave e/o di fibrosi. Per quanto concerne la decisione di iniziare il trattamento nei pazienti pediatriche, vedere i paragrafi 4.2, 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

HIV-1 ed epatite B cronica

La dose raccomandata per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e dell'epatite B cronica nei pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e < 12 anni e peso corporeo compreso tra 22 kg e < 28 kg, che sono in

grado di deglutire le compresse rivestite con film, è di una compressa da 163 mg una volta al giorno, assunta per via orale con il cibo.

Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Viread 123 mg e 204 mg compresse rivestite con film per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e dell'epatite B cronica nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e < 12 anni e peso corporeo compreso, rispettivamente, tra 17 kg e < 22 kg e tra 28 kg e < 35 kg.

Viread è disponibile anche sotto forma di granulato da 33 mg/g per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e dell'epatite B cronica nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni, con peso corporeo < 17 kg o che non sono in grado di deglutire le compresse rivestite con film. Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Viread 33 mg/g granulato.

La decisione di trattare i pazienti pediatrici deve essere basata su un'attenta considerazione delle necessità del singolo paziente e fare riferimento alle linee guida vigenti relative al trattamento dei pazienti pediatrici inclusi i dati istologici basali. Devono essere considerati attentamente i benefici della soppressione virologica a lungo termine con una terapia prolungata, rispetto ai rischi, tra cui la comparsa di un virus dell'epatite B resistente e le incertezze relative all'impatto, nel lungo periodo, in termini di tossicità ossea e renale (vedere paragrafo 4.4).

I livelli sierici di ALT devono essere persistentemente elevati per almeno 6 mesi prima di trattare i pazienti pediatrici con malattia epatica compensata causata da epatite B cronica HBeAg positiva, e per almeno 12 mesi nel caso dei pazienti con malattia HBeAg negativa.

Durata del trattamento nei pazienti pediatrici con 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 12 mesi dopo conferma di sieroconversione HBe (perdita di HBeAg e HBV DNA, con rilevazione anti-HBe in due campioni consecutivi di siero ad almeno 3-6 mesi di distanza) o fino a sieroconversione HBs o in caso di evidenza di perdita di efficacia (vedere paragrafo 4.4). Dopo l'interruzione del trattamento, i livelli sierici delle ALT e dell'HBV DNA devono essere monitorati regolarmente 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. L'interruzione del trattamento può essere presa in considerazione anche dopo il raggiungimento di una stabile soppressione virologica (e.s., per almeno 3 anni) purché, dopo l'interruzione del trattamento, i livelli sierici delle ALT e dell'HBV DNA siano monitorati regolarmente per rilevare recidive virologiche tardive. Con un trattamento prolungato oltre i 2 anni, si raccomanda di rivalutare con regolarità l'appropriatezza per il paziente della terapia applicata.

Dose dimenticata

Se il paziente dimentica una dose di Viread entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Viread al più presto, con il cibo, e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di Viread 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 1 ora dall'assunzione di Viread, deve assumere un'altra compressa. Se il paziente vomita oltre 1 ora dopo l'assunzione di Viread, non è necessario che assuma un'altra dose.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

L'uso di tenofovir disoproxil non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione 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 Viread 163 mg compresse rivestite con film viene interrotta in pazienti coinfecti con HIV e virus dell'epatite B (HBV), tali pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo per rilevare esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di tenofovir disoproxil nei bambini infetti da HIV-1 o con epatite B cronica sotto i 2 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di Viread 163 mg devono essere assunte una volta al giorno, per via orale, con il cibo.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In generale

Il test degli anticorpi HIV dovrebbe essere proposto a tutti i pazienti con infezione da HBV, prima d'iniziare la terapia con tenofovir disoproxil (vedere sotto il paragrafo *Co-infezione da HIV-1 ed epatite B*).

Epatite B

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

Co-somministrazione con altri medicinali

- Viread non deve essere co-somministrato con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide.
- Viread non deve essere co-somministrato con adefovir dipivoxil.
- La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Terapia tripla con nucleosidi/nucleotidi

Quando tenofovir disoproxil è stato somministrato a pazienti 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, compromissione renale, creatinina elevata, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (incluso sindrome di Fanconi) (vedere paragrafo 4.8).

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).

Effetti a livello osseo

Le anomalie delle ossa, come l'osteomalacia che può manifestarsi come dolore osseo persistente o in peggioramento e raramente contribuire a fratture, possono essere associate a tubulopatia renale prossimale indotta da tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.8).

In studi clinici controllati randomizzati della durata massima di 144 settimane in pazienti infetti da HIV o HBV sono state osservate riduzioni della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) con tenofovir disoproxil (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Queste diminuzioni della BMD sono generalmente migliorate dopo l'interruzione del 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.

In generale, alla luce delle anomalie delle ossa associate a tenofovir disoproxil e delle limitazioni dei dati a lungo termine sull'impatto di tenofovir disoproxil sulla salute ossea e il rischio di fratture, per i pazienti con osteoporosi o fratture ossee pregresse devono essere presi in considerazione regimi terapeutici alternativi.

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 d'integrazioni.

Effetti a livello renale

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

Monitoraggio della funzione renale

Si raccomanda di valutare la funzione renale (clearance della creatinina e fosfato sierico) in tutti i pazienti prima d'iniziare la terapia con tenofovir disoproxil e deve essere monitorata 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 compromissione renale è necessario un controllo più frequente della funzione renale.

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.

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 compromissione 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

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

Effetti a livello osseo

Viread 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 sono incerti (vedere paragrafo 5.1).

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

Malattia epatica

Tenofovir e tenofovir disoproxil non sono metabolizzati dagli enzimi epatici. Uno studio farmacocinetico è stato condotto in pazienti adulti non infetti da HIV con vari gradi di compromissione epatica. In questi pazienti non sono state osservate alterazioni farmacocinetiche significative (vedere paragrafo 5.2).

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, in alcuni pazienti le ALT sieriche possono aumentare (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 osservate 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 severe esacerbazioni, 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 con cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata, in quanto l'esacerbazione dell'epatite post-trattamento può condurre a scompenso epatico.

Nei pazienti con malattia epatica scompensata, le riacutizzazioni epatiche sono particolarmente gravi, e talvolta fatali.

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

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 utilizzato solamente come parte di un appropriato regime antiretrovirale di associazione. Durante la terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy*, CART), i pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, compresa l'epatite cronica attiva, mostrano un aumento nella frequenza di anomalie della funzione epatica e devono essere controllati secondo la comune pratica clinica. Se si manifesta, in tali pazienti, un peggioramento della malattia epatica, deve essere considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento. Ad ogni modo, occorre tenere conto che, durante la terapia con tenofovir, l'aumento delle ALT può essere parte della clearance dell'HBV (vedere sopra *Esacerbazioni dell'epatite*).

Uso con determinati agenti antivirali contro il virus dell'epatite C

La co-somministrazione di tenofovir disoproxil con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ha mostrato di aumentare le concentrazioni plasmatiche di tenofovir, specialmente se utilizzato in combinazione con un regime per l'HIV contenente tenofovir disoproxil e un potenziatore farmacocinetico (ritonavir o cobicistat). Nell'ambito della co-somministrazione con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ed un potenziatore farmacocinetico non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil. In particolare nei pazienti ad aumentato rischio di disfunzione renale, devono essere considerati i potenziali rischi e i benefici associati alla somministrazione contemporanea di ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e tenofovir disoproxil con un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato (ad es., atazanavir o darunavir). I pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir contemporaneamente a tenofovir disoproxil, somministrati insieme ad un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato, devono essere monitorati per reazioni indesiderate correlate al tenofovir disoproxil.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleos(t)idici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati 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 riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni indesiderate riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disordini neurologici sono transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleos(t)idici che presenta manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni

neurologiche. 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 severa 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 instaurato un trattamento, se necessario.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); 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 severa, 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.

Eccipienti

Viread 163 mg compresse rivestite con film contengono lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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, è basso il potenziale d'interazioni tra tenofovir ed altri medicinali mediate dal CYP450.

Terapie concomitanti non raccomandate

Viread non deve essere co-somministrato con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide.

Viread non deve essere co-somministrato con adefovir dipivoxil.

Didanosina

La co-somministrazione 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 co-somministrazione 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 co-somministrati.

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).

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

Altre interazioni

Le interazioni tra tenofovir disoproxil e altri medicinali sono riportate nella Tabella 1 sotto 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, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Inibitori delle proteasi		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Nessun effetto significativo sui parametri farmacocinetici di lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Nessun effetto significativo sui parametri farmacocinetici di darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, 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, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
NRTI		
Didanosina	La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina ha comportato un aumento pari al 40-60% dell'esposizione sistemica alla didanosina.	<p>Non è raccomandata la somministrazione contemporanea di tenofovir disoproxil e didanosina (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>L'aumento dell'esposizione sistemica alla didanosina può aumentare il rischio di reazioni indesiderate correlate alla didanosina. Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina alla dose giornaliera di 400 mg è stata associata ad una diminuzione significativa della conta di cellule CD4, possibilmente dovuta ad un'interazione intracellulare che incrementa i livelli di didanosina fosforilata (attiva). La riduzione a 250 mg della dose di didanosina co-somministrata 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.</p>
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir disoproxil non deve essere co-somministrato con adefovir dipivoxil (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Agenti antivirali del virus dell'epatite C (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C _{max} : ↑ 68% C _{min} : ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% C _{min} : ↑ 47%	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e atazanavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C_{max}: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% C_{max}: ↑ 64% C_{min}: ↑ 59%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità 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, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% C_{max}: ↑ 61% C_{min}: ↑ 115%</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e atazanavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C _{max} : ↓ 41% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% C _{min} : ↔	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e lopinavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	Si prevede che la co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir ed efavirenz diminuisca le concentrazioni plasmatiche di velpatasvir. La co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir con regimi contenenti efavirenz non è raccomandata.

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirine/ Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{max} : ↑ 44% C _{min} : ↑ 84%	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità 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, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg q.d.) ³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

¹ Dati generati da somministrazione simultanea con ledipasvir/sofosbuvir. Una somministrazione separata (a 12 ore di distanza) ha fornito risultati simili.

² Il principale metabolita circolante di sofosbuvir.

³ Studio condotto con aggiunta di voxilaprevir 100 mg per raggiungere l'esposizione prevista a voxilaprevir nei pazienti con infezione da HCV.

Studi condotti con altri medicinali

Non si sono verificate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando tenofovir disoproxil è stato co-somministrato 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 elevato numero di dati in donne in gravidanza (oltre 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.

In letteratura, è stato dimostrato che l'esposizione a tenofovir disoproxil nel terzo trimestre di gravidanza riduce il rischio di trasmissione di HBV dalla madre al figlio se alle madri viene somministrato tenofovir disoproxil, in aggiunta all'immunoglobulina contro l'epatite B e al vaccino anti-epatite B ai neonati.

In tre studi clinici controllati, a 327 donne in gravidanza con infezione da HBV cronica è stato somministrato tenofovir disoproxil (245 mg) una volta al giorno dalla settimana gestazionale 28-32 fino a 1-2 mesi dopo il parto; le donne e i neonati sono stati seguiti fino a 12 mesi dopo il parto. Non sono emersi segnali di rischi per la sicurezza da questi dati.

Allattamento

Generalmente, se il neonato viene gestito adeguatamente per la prevenzione dell'epatite B alla nascita, una madre con epatite B può allattare il proprio neonato.

Tenofovir è escreto nel latte materno a livelli molto bassi e l'esposizione dei neonati attraverso il latte materno è considerata trascurabile. Sebbene i dati a lungo termine siano limitati, non sono state riportate reazioni indesiderate nei neonati allattati al seno e le madri infette da HBV trattate con tenofovir disoproxil possono allattare.

Al fine di evitare la trasmissione dell'HIV al lattante, si raccomanda alle madri affette da HIV di non allattare al seno.

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 di macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che l'insorgenza di capogiri è stata osservata 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, quali eventi rari, compromissione renale, insufficienza renale ed eventi non comuni di 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 Viread (vedere paragrafo 4.4).

HIV-1: Si può prevedere che circa un terzo dei pazienti sarà soggetto a reazioni indesiderate 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.

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

Esacerbazioni acute dell'epatite sono state osservate 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 indesiderate

Studi clinici sull'HIV-1: La valutazione delle reazioni indesiderate per tenofovir disoproxil si basa sui dati di sicurezza da studi clinici e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio. Tutte le reazioni indesiderate sono riportate nella Tabella 2.

La valutazione delle reazioni indesiderate da studi clinici relativi a HIV-1 si basa sull'esperienza di due studi in cui 653 pazienti adulti, 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 adulti non esposti in precedenza 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 sull'epatite B: Da dati di studi clinici sull'HBV, la valutazione delle reazioni indesiderate si basa principalmente sull'esperienza di due studi comparativi controllati, in doppio cieco, su 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 indesiderate osservate durante il trattamento prolungato di 384 settimane sono state coerenti con il profilo di sicurezza di tenofovir disoproxil. Dopo le prime 4 settimane di trattamento e dopo un declino iniziale di circa -4,9 mL/min (utilizzando l'equazione di Cockcroft-Gault) o -3,9 mL/min/1,73 m² (utilizzando l'equazione di modifica della dieta nelle patologie renali [modification of diet in renal disease, MDRD]), la velocità di declino annuale post basale della funzione renale osservata 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 m² per anno (utilizzando l'equazione MDRD).

Pazienti con malattia epatica scompensata: Nei pazienti con malattia epatica scompensata, è stato valutato il profilo di sicurezza di tenofovir disoproxil 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).

Nelle 48 settimane, 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 $\geq 0,5$ mg/dL o un valore confermato di fosfato sierico < 2 mg/dL; 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 il fallimento relativo alla 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 manifestato un incremento confermato di creatinina sierica $\geq 0,5$ mg/dL o un valore confermato di fosfato sierico < 2 mg/dL.

Alla 168^a settimana, 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 indesiderate nuove a tenofovir disoproxil.

Le reazioni indesiderate 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 indesiderate sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) o raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabella 2: Tabella di sintesi delle reazioni indesiderate associate a tenofovir disoproxil sulla base degli studi clinici e dell'esperienza successiva all'immissione in commercio

Frequenza	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	
Molto comune:	ipofosfemia ¹
Non comune:	ipokaliemia ¹
Raro:	acidosi lattica

Frequenza	Tenofovir disoproxil
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune:	capogiro
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto comune:	diarrea, vomito, nausea
Comune:	flatulenza
Non comune:	pancreatite
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Comune:	transaminasi aumentate
Raro:	steatosi epatica, epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Molto comune:	eruzione cutanea
Raro:	angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Comune:	densità minerale ossea diminuita ³
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
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	
Non comune:	creatinina aumentata, tubulopatia renale prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi)
Raro:	insufficienza renale acuta, insufficienza renale, necrosi tubulare acuta, nefrite (incluso nefrite interstiziale acuta) ² , diabete insipido nefrogenico
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Molto comune:	astenia

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

² Questa reazione indesiderata è stata identificata tramite sorveglianza successiva all'immissione in commercio 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).

³ La frequenza di questa reazione indesiderata è stata valutata sulla base dei dati di sicurezza ottenuti da diversi studi clinici con TDF in pazienti infetti da HBV. Vedere anche i paragrafi 4.4 e 5.1.

Descrizione di reazioni indesiderate selezionate

HIV-1 ed epatite B:

Compromissione renale

Poiché Viread 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 compromissione 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).

Acidosi lattica

Sono stati riportati casi di acidosi lattica con la somministrazione di tenofovir disoproxil da solo o in combinazione con altri antiretrovirali. I pazienti con fattori predisponenti, come i pazienti con malattia epatica scompensata o pazienti che stanno assumendo medicinali concomitanti noti per indurre l'acidosi lattica, sono a rischio maggiore di sviluppare acidosi lattica grave durante il trattamento con tenofovir disoproxil, inclusi esiti fatali.

HIV-1:

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa 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 e l'epatite autoimmune); 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 mai esposti ai 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 aveva una mediana del tempo di insorgenza di 8 settimane, si è risolto con il proseguimento della terapia, e, nella maggioranza dei casi, è stato associato ad una riduzione $\geq 2 \log_{10}$ 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 relative ad esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

HIV-1

La valutazione delle reazioni indesiderate 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) infetti 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 indesiderate 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 indesiderate* 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 infetti 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, 8 su 89 pazienti pediatrici (9,0%) trattati con tenofovir disoproxil (esposizione mediana a tenofovir disoproxil pari a 331 settimane) hanno interrotto il farmaco in studio a causa di eventi avversi renali. Cinque soggetti (5,6%) hanno avuto risultati delle analisi di laboratorio clinicamente coerenti con una tubulopatia renale prossimale, 4 dei quali hanno interrotto la terapia con tenofovir disoproxil. 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 m². Tra questi, 3 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 indesiderate 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, per 72 settimane, con tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) o placebo (n = 54) e su uno studio randomizzato (studio GS-US-174-0144) condotto su 89 pazienti con epatite B cronica (di età compresa tra 2 e < 12 anni), trattati, per 48 settimane, con tenofovir disoproxil

(n = 60) o placebo (n = 29). Le reazioni indesiderate osservate nei pazienti pediatrici trattati con tenofovir disoproxil sono state coerenti con quelle osservate negli studi clinici condotti, negli adulti, con tenofovir disoproxil (vedere paragrafi 4.8 *Tabella riassuntiva delle reazioni indesiderate* e 5.1).

Nei pazienti pediatrici infetti da HBV, di età compresa tra 2 e < 18 anni, 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

Pazienti con compromissione renale

L'uso di tenofovir disoproxil non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Esacerbazione dell'epatite dopo interruzione del trattamento

Nei pazienti infetti da HIV coinfecti con HBV, dopo interruzione della terapia con tenofovir disoproxil si sono verificate evidenze cliniche e di laboratorio di epatite (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni indesiderate sospette

La segnalazione delle reazioni indesiderate 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 indesiderata sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

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 e effetti farmacodinamici

Tenofovir disoproxil fumarato è il sale fumarato 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 $\mu\text{mol/L}$.

Dati relativi all'HIV

Attività in vitro degli antivirali HIV: La concentrazione di tenofovir necessaria per l'inibizione del 50% (EC₅₀) del *wild-type* di laboratorio HIV-1_{III B} è 1-6 $\mu\text{mol/L}$ nelle linee di cellule linfoidi e

1,1 $\mu\text{mol/L}$ 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 EC₅₀ di 4,9 $\mu\text{mol/L}$ 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/mm³, la media dell'HIV-1 RNA del plasma basale era 3,4 log₁₀ 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 log₁₀ (DAVG₂₄) era di -0,03 log₁₀ copie/mL e -0,61 log₁₀ 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/mm³ per il tenofovir disoproxil 245 mg rispetto a -11 cellule/mm³ per il placebo, valore p = 0,0008). La risposta antivirale a tenofovir disoproxil è stata durevole per 48 settimane (DAVG₄₈ è stata -0,57 log₁₀ 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/mm³, l'HIV-1 RNA plasmatico medio basale era 4,91 log₁₀ copie/mL, 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 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 log₁₀ copie/mL; +169 e 167 cellule/mm³ 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 log₁₀ copie/mL; +263 e +283 cellule/mm³ 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 studiata sulla linea cellulare HepG2 2.2.15. I valori di EC₅₀ per tenofovir erano nell'intervallo tra 0,14 e 1,5 µmol/L, con valori di CC₅₀ (50% della concentrazione citotossica) > 100 µmol/L.

Resistenza: Non sono state identificate mutazioni HBV associate alla 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 verso lamivudina e telbivudina, hanno mostrato suscettibilità a tenofovir nell'intervallo da 0,7 a 3,4 volte, rispetto al ceppo selvatico del virus. Ceppi HBV, che esprimono le mutazioni rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V e rtM250V, associati a resistenza verso entecavir, hanno mostrato suscettibilità a tenofovir in un intervallo da 0,6 a 6,9 volte rispetto al ceppo selvatico del virus. Ceppi HBV che esprimono le 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 ceppo selvatico del virus. I virus che contengono la mutazione rtA181T rimangono sensibili a tenofovir con valori di EC₅₀ 1,5 volte, rispetto al ceppo selvatico del virus.

Efficacia e sicurezza clinica

Nella malattia compensata e scompensata, la dimostrazione dei benefici di tenofovir disoproxil 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 esposti in precedenza (*naive*), 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 nei pazienti compensati sono stati dimostrati anche sulla base di risposte istologiche.

Esperienza in pazienti con malattia epatica compensata alla 48^a settimana (studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103)

I risultati a 48 settimane su pazienti adulti con malattia epatica compensata, ottenuti da due studi randomizzati di fase III in doppio cieco di confronto tra tenofovir disoproxil e adefovir dipivoxil, sono presentati nella Tabella 3 sottostante. Lo studio GS-US-174-0103 è stato condotto su 266 pazienti HBeAg positivi (randomizzati e trattati) mentre lo studio GS-US-174-0102 è stato condotto su 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. Per quanto riguarda la risposta istologica (definita come miglioramento dell'indice necroinfiammatorio di Knodell di almeno 2 punti senza peggioramento della fibrosi di Knodell), alla 48^a settimana entrambi i trattamenti hanno prodotto risultati simili (vedere la Tabella 3 sottostante).

Nello studio GS-US-174-0103, alla 48^a settimana, 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 (vedere la Tabella 3 sottostante).

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

Parametro	Studio 174-0102 (HBeAg negativi)		Studio 174-0103 (HBeAg positivi)	
	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
Mediana della riduzione di HBV DNA rispetto al valore basale^c (log ₁₀ copie/mL)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 copie/mL (< 69 UI/mL)	93*	63	76*	13
ALT (%) ALT normalizzate ^d	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	0/0

* 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 valore 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 che, al basale, avevano ALT superiori ai livelli normali (ULN).

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 esposti in precedenza ai nucleosidi (n = 51), nei pazienti non esposti in precedenza ai nucleosidi (n = 375) e nei pazienti con ALT nella norma (n = 21) e non nella norma (n = 405) al basale. Quarantanove dei 51 pazienti esposti in precedenza ai nucleosidi erano stati precedentemente trattati con lamivudina. Il 73% dei pazienti esposti ai nucleosidi e il 69% dei pazienti non esposti hanno raggiunto la risposta completa al trattamento; il 90% dei pazienti esposti ai nucleosidi e l'88% dei pazienti non esposti 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 negli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, oltre le 48 settimane

Negli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, i pazienti, dopo aver ricevuto il trattamento in doppio cieco per 48 settimane (sia tenofovir disoproxil 245 mg, sia adefovir dipivoxil 10 mg), 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

Parametro ^a	Studio 174-0102 (HBeAg negativi)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Settimana	96 ^b	144 ^c	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 UI/mL)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) ALT normalizzate ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
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) – Vengono inclusi nel denominatore i pazienti che hanno interrotto la terapia, in qualunque momento, prima della 384^a settimana, a causa di un definito obiettivo del protocollo, così come coloro che hanno completato la terapia fino alla 384^a settimana.

^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 che, al basale, avevano ALT superiori ai livelli normali (ULN).

^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 240^a settimana 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-tenofovir disoproxil).

^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

Parametro ^a	Studio 174-0103 (HBeAg positivi)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Settimana	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 copie/mL (< 69 UI/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) – Vengono inclusi nel denominatore i pazienti che hanno interrotto la terapia prima della 384^a settimana a causa di un definito obiettivo del protocollo, così come coloro che hanno completato la terapia fino alla 384^a settimana.

^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 che, al basale, avevano ALT superiori ai livelli normali (ULN).

^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-tenofovir disoproxil).

^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.

Per 331/489 pazienti che avevano proseguito gli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, a 240 settimane erano disponibili dati accoppiati relativi alla biopsia epatica, al basale e alla 240^a settimana (vedere Tabella 6 seguente). Il 95% (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 240^a settimana, con una riduzione del punteggio di fibrosi secondo Ishak di almeno 2 punti.

Tabella 6: Risposta istologica (%) alla 240^a settimana, 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 = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Risposta istologica ^{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 240^a settimana. 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 log₁₀ copie/mL (n = 27). Il trattamento con tenofovir disoproxil 245 mg è stato associato ad un cambiamento medio di HBV DNA sierico, rispetto al basale, nei pazienti per i quali erano disponibili dati a 48 settimane, di -5,74 log₁₀ 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)

In uno studio randomizzato, in doppio cieco (studio GS-US-174-0106), su pazienti adulti HBeAg positivi e HBeAg negativi, con viremia persistente (HBV DNA ≥ 1.000 copie/mL) durante il trattamento con adefovir dipivoxil 10 mg per più di 24 settimane, è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di tenofovir disoproxil 245 mg o tenofovir disoproxil 245 mg più 200 mg di emtricitabina. Al basale, il 57% dei pazienti randomizzati nel braccio di trattamento con tenofovir disoproxil rispetto al 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), contro 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) contro il 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 d'intensificare il trattamento con emtricitabina più tenofovir disoproxil in aperto. Sono in corso studi a lungo termine, in pazienti HBV monoinfetti, per valutare il rapporto beneficio/rischio della bi-terapia con emtricitabina più tenofovir disoproxil.

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, condotto su pazienti con malattia epatica scompensata, al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia di tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabina più tenofovir disoproxil (n = 45) ed entecavir (n = 22). Nel braccio di trattamento con tenofovir disoproxil, i pazienti avevano, al basale, un punteggio CPT medio di 7,2, livelli medi di HBV DNA di 5,8 log₁₀ copie/mL e livelli medi plasmatici di ALT di 61 U/L. Il quarantadue per cento (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 pazienti su 45 (20%) avevano, al basale, mutazioni associate a resistenza a lamivudina e/o adefovir dipivoxil. Gli obiettivi (*endpoint*) co-primari di sicurezza erano costituiti dall'interruzione dovuta ad un evento avverso e l'incremento confermato di creatinina plasmatica ≥ 0,5 mg/dL o dalla conferma del valore 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 relative alla comparazione tra emtricitabina + tenofovir disoproxil *versus* tenofovir disoproxil (vedere la Tabella 7 sotto riportata).

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

Parametro	Studio 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabina 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg o 1 mg) n = 22
Fallimento dell'attollerabilità (interruzione permanente del medicinale sperimentale dovuta ad un evento avverso emergente durante il 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 (%) ALT normali	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Diminuzione ≥ 2 punti in CPT rispetto al basale n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Cambiamento medio del punteggio CPT, rispetto al basale	-0,8	-0,9	-1,3
Cambiamento medio del punteggio MELD, rispetto al basale	-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 nello studio GS-US-174-0108, oltre le 48 settimane

All'analisi basata sull'equazione "soggetti che non hanno completato il trattamento/che hanno cambiato trattamento = fallimento", alla 168^a settimana, 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.

Esperienza in pazienti con HBV resistente alla lamivudina (studio GS-US-174-0121), dopo 240 settimane

L'efficacia e la sicurezza di 245 mg di tenofovir disoproxil sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco (GS-US-174-0121), condotto 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). Solamente cinque presentavano, al basale, mutazioni associate a resistenza verso 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 log₁₀ copie/mL e le ALT medie erano 79 U/L.

Dopo 240 settimane di trattamento, 117 soggetti 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. Alla 240^a settimana, tra i soggetti HBeAg positivi randomizzati a tenofovir disoproxil, 16 su 65 (25%) hanno presentato perdita di HBeAg e 8 su 65 (12%) hanno presentato sierconversione ad anti-HBe. Alla 240^a settimana, 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 sierconversione ad anti-HBe. Entro la 240^a settimana, due soggetti randomizzati a tenofovir disoproxil hanno presentato perdita di HBsAg, ma non sierconversione ad anti-HBs. Cinque soggetti randomizzati a emtricitabina più tenofovir disoproxil hanno presentato perdita di HBsAg e 2 di questi 5 soggetti hanno presentato sierconversione 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, in aperto, con tenofovir disoproxil, 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 dopo 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, in aperto, con tenofovir disoproxil, 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 dopo 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 che, al basale, presentavano mutazioni associate a resistenza a lamivudina e/o adefovir dipivoxil) hanno assunto tenofovir disoproxil per un massimo di 168 settimane. Alla 48^a settimana, i dati genotipici da coppie di isolati HBV, al basale e in trattamento, erano disponibili per 6/8 pazienti con HBV DNA > 400 copie/mL. In questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil. Un'analisi genotipica è stata condotta dopo la 48^a settimana per 5 soggetti del braccio tenofovir disoproxil. In nessun soggetto sono state riscontrate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil.

Nello studio GS-US-174-0121, 141, pazienti che avevano, al basale, sostituzioni associate a resistenza a lamivudina, hanno assunto tenofovir disoproxil per un massimo di 240 settimane. Complessivamente, 4 pazienti hanno presentato un episodio viremico (HBV DNA > 400 copie/mL) nel loro ultimo periodo di trattamento con tenofovir disoproxil. Tra questi, i dati di sequenza da coppie di 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 che presentavano, al basale, mutazioni associate a resistenza a lamivudina) hanno inizialmente assunto tenofovir disoproxil, in cieco, per un massimo di 72 settimane e poi 51/52 pazienti sono passati a tenofovir disoproxil, in aperto (gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). Sono state eseguite valutazioni genotipiche in tutti i pazienti all'interno di questo gruppo con HBV DNA > 400 copie/mL dopo 48 (n = 6), 72 (n = 5), 96 (n = 4), 144 (n = 2) e 192 settimane (n = 3). Cinquantaquattro pazienti (inclusi 2 pazienti che presentavano, al basale, mutazioni di resistenza a lamivudina) avevano inizialmente ricevuto, in cieco, un trattamento placebo per 72 settimane e 52/54 pazienti avevano proseguito con tenofovir disoproxil (gruppo PLB-tenofovir disoproxil). Sono state eseguite valutazioni genotipiche in tutti i pazienti all'interno di questo gruppo con HBV DNA > 400 copie/mL dopo 96 (n = 17), 144 (n = 7) e 192 settimane (n = 8). In questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil.

In uno studio pediatrico (GS-US-174-0144), i dati genotipici ottenuti da coppie di isolati HBV, al basale e in trattamento, di pazienti che avevano ricevuto tenofovir disoproxil in cieco, erano disponibili alla 48^a settimana per 9/10 pazienti con HBV DNA plasmatico > 400 copie/mL. I dati genotipici ottenuti da coppie di isolati HBV, al basale e durante il trattamento, di pazienti con HBV DNA plasmatico > 400 copie/mL che erano passati dal gruppo di trattamento, in cieco, con tenofovir disoproxil (gruppo TDF-TDF) o dal gruppo di trattamento con placebo (gruppo PLB-tenofovir disoproxil), al trattamento, in aperto, con tenofovir disoproxil, dopo almeno 48 settimane di trattamento, in cieco, erano disponibili per 12/16 pazienti alla 96^a settimana, per 4/6 pazienti alla 144^a settimana e per 4/4 pazienti alla 192^a settimana. Alla 48^a, 96^a, 144^a o 192^a settimana, in questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza verso 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'extrapolazione 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 d'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, 8 pazienti pediatriche su 89 (9,0%) esposti a tenofovir disoproxil hanno interrotto il farmaco in studio a causa di eventi avversi renali. Cinque soggetti (5,6%) hanno avuto risultati delle analisi di laboratorio clinicamente coerenti con una tubulopatia renale prossimale, 4 dei quali hanno interrotto la terapia con tenofovir disoproxil (esposizione mediana a tenofovir disoproxil: 331 settimane).

Epatite B cronica: Nello studio GS-US-174-0115, 106 pazienti HBeAg negativi e HBeAg positivi di età compresa tra 12 e < 18 anni, con infezione cronica da HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ copie/mL, livelli sierici elevati di ALT (≥ 2 volte rispetto al limite superiore della norma, ULN) o pregressi livelli sierici elevati di ALT nei 24 mesi precedenti], sono stati trattati con 245 mg di tenofovir disoproxil (n = 52) o placebo (n = 54) per 72 settimane. I pazienti non dovevano essere stati esposti in precedenza (*naive*) a 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). In totale, alla 72^a settimana, nell'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 di ALT erano normalizzati alla 72^a settimana, in confronto al 31% (13/42) del gruppo placebo. La risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è stata comparabile nei pazienti non esposti in precedenza ai 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 esposti (*naive*) ai 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 72^a settimana, nel 96% (27/28) dei pazienti con attività immunologica (HBV DNA $\geq 10^5$ copie/mL, livelli sierici di ALT > 1,5 volte l'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 72^a settimana, in confronto al 34% (11/32) del gruppo placebo.

Dopo 72 settimane di trattamento randomizzato, in cieco, ogni soggetto poteva passare al trattamento con tenofovir disoproxil, in aperto, fino alla settimana 192. Dopo 72 settimane, la soppressione virologica è stata mantenuta per coloro che ricevevano tenofovir disoproxil, in doppio cieco, seguito da tenofovir disoproxil, in aperto (gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): alla 192^a settimana, l'86,5% (45/52) dei soggetti del gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL. Tra i soggetti che hanno ricevuto il placebo durante il periodo in doppio cieco, la percentuale di soggetti con valori di HBV DNA < 400 copie/mL è salita bruscamente dopo aver iniziato il trattamento, in aperto, con tenofovir disoproxil (gruppo PLB-tenofovir disoproxil): alla 192^a settimana, il 74,1% (40/54) dei soggetti del gruppo PLB-tenofovir disoproxil aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL. Alla 192^a settimana, nel gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil, la percentuale di soggetti con valori delle ALT normalizzati era del 75,8% (25/33) tra coloro che erano HBeAg positivi al basale e del 100,0% (2 su 2 soggetti) tra coloro che erano HBeAg negativi al basale. Alla 192^a settimana, si sono registrate percentuali simili di soggetti che hanno presentato sierconversione ad anti-HBe gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil e PLB-tenofovir disoproxil (rispettivamente, 37,5% e 41,7%, rispettivamente)².

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

Tabella 8: Valutazione della densità minerale ossea, al basale, dopo 72 e 192 settimane

	Basale		72 ^a settimana		192 ^a settimana	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Z-score medio della BMD (SD) spina lombare ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) spina lombare ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Z-score della BMD (SD) corpo intero ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) corpo intero ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
BMD spina lombare minimo decremento 6% ^b	NA	NA	1,9% (1 soggetto)	0%	3,8% (2 soggetti)	3,7% (2 soggetti)
BMD corpo completo minimo decremento 6% ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 soggetto)
Aumento % medio BMD spina lombare	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Aumento % medio BMD corpo intero	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = Non applicabile

^a Z-score della BMD non aggiustati per altezza e peso^b Endpoint primario di sicurezza fino alla 72^a settimana

Nello studio GS-US-174-0144, 89 pazienti HBeAg negativi e HBeAg positivi, di età compresa tra 2 e < 12 anni, con epatite B cronica hanno ricevuto tenofovir disoproxil in dose da 6,5 mg/kg, fino a una dose massima di 245 mg, (n = 60) o placebo (n = 29), una volta al giorno per 48 settimane. Al momento dello screening, i soggetti non dovevano essere stati esposti in precedenza (*naive*) a tenofovir disoproxil e dovevano avere HBV DNA > 10⁵ copie/mL (~ 4,2 log₁₀ UI/mL) e ALT > 1,5 × il limite superiore della norma (ULN). Alla 48^a settimana, nel 77% (46/60) dei pazienti del gruppo trattato con tenofovir disoproxil e nel 7% (2/29) dei pazienti del gruppo placebo, sono stati riscontrati valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Alla 48^a settimana, i livelli di ALT sono risultati normalizzati nel 66% (38/58) dei pazienti del gruppo tenofovir disoproxil e nel 15% (4/27) del gruppo placebo. Alla 48^a settimana, il 25% (14/56) dei pazienti del gruppo tenofovir disoproxil e il 24% (7/29) dei pazienti del gruppo placebo ha raggiunto la sierconversione HBeAg.

Alla 48^a settimana, la risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è stata comparabile nei pazienti non esposti in precedenza (*naive*) e nei pazienti esposti, con il 76% (38/50) dei soggetti non esposti e l'80% (8/10) dei pazienti esposti che ha raggiunto valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Alla 48^a settimana, la risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è stata simile anche nei soggetti HBeAg negativi e i soggetti HBeAg positivi, al basale, con il 77% (43/56) dei soggetti HBeAg positivi e il 75,0% (3/4) dei soggetti HBeAg negativi che ha raggiunto valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Al basale, la distribuzione dei genotipi di HBV era simile tra il gruppo tenofovir disoproxil e il gruppo placebo. La maggior parte dei soggetti apparteneva al genotipo C (43,8%) o D (41,6%), mentre i genotipi A e B avevano una frequenza inferiore e paragonabile (6,7% ciascuno). Solo un soggetto randomizzato nel gruppo tenofovir disoproxil, al basale, presentava il genotipo E. In generale, le risposte al trattamento con tenofovir disoproxil sono state simili per i genotipi A, B, C ed

E [alla 48^a settimana, il 75-100% dei soggetti ha raggiunto valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL)], con un tasso di risposta più basso nei soggetti con infezione da genotipo D (55%).

Dopo almeno 48 settimane di trattamento randomizzato in cieco, ogni soggetto poteva passare al trattamento in aperto con tenofovir disoproxil fino alla 192^a settimana. Dopo 48 settimane, la soppressione virologica è stata mantenuta per coloro che ricevevano tenofovir disoproxil in doppio cieco, seguito da tenofovir disoproxil in aperto (gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil / TDF-TDF): alla 192^a settimana, l'83,3% (50/60) dei soggetti del gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Tra i soggetti che hanno ricevuto il placebo durante il periodo in doppio cieco, la percentuale di soggetti con valori di HBV DNA < 400 copie/mL è salita bruscamente dopo aver ricevuto il trattamento in aperto con tenofovir disoproxil (gruppo PLB-tenofovir disoproxil): alla 192^a settimana, il 62,1% (18/29) dei soggetti del gruppo PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF) aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL. Alla 192^a settimana, nei gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil e PLB-tenofovir disoproxil, la percentuale di soggetti con i valori della ALT normalizzati era, rispettivamente, del 79,3% e 59,3% (sulla base dei criteri del laboratorio centrale). Alla 192^a settimana, nei gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil e PLB-tenofovir disoproxil, percentuali simili di soggetti hanno presentato sierconversione HBeAg (rispettivamente 33,9% e 34,5%). In entrambi i gruppi di trattamento, dopo 192 settimane, nessun soggetto ha presentato sierconversione HBsAg. Alla 192^a settimana, i tassi di risposta al trattamento con tenofovir disoproxil sono stati mantenuti per tutti i genotipi A, B e C (80-100%) nel gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF). Alla 192^a settimana, nei soggetti con infezione da genotipo D (77%), è stato ancora osservato un tasso di risposta più basso che, però, era migliorato rispetto ai risultati della 48^a settimana (55%).

I dati della densità minerale ossea (BMD) dello studio GS-US-174-0144 sono riassunti nella Tabella 9:

Tabella 9: Valutazione della densità minerale ossea al basale, alla 48^a e alla 192^a settimana

	Basale		48 ^a settimana		192 ^a settimana	
	Tenofovir disoproxil	PLB	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF)	PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF)	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF)	PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF)
Z-score medio della BMD (SD) spina lombare	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) spina lombare	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Z-score medio della BMD (SD) corpo intero	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) corpo intero	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Diminuzione ≥ 4% dal basale dell'incidenza cumulativa della BMD spina lombare ^a	NA	NA	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%

	Basale		48 ^a settimana		192 ^a settimana	
	Tenofovir disoproxil	PLB	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF)	PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF)	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF)	PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF)
Diminuzione \geq 4% dal basale dell'incidenza cumulativa della BMD corpo completo ^a	NA	NA	6,7%	0%	6,7%	0%
Aumento % medio BMD spina lombare	NA	NA	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Aumento % medio BMD corpo completo	NA	NA	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NA = Non applicabile

^a Nessun soggetto aggiuntivo ha avuto riduzioni \geq 4% della BMD oltre la 48^a settimana

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Viread 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 è un estere solubile in acqua, profarmaco che viene rapidamente convertito *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 μ g/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 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.

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 anni) infetti da HIV-1, con peso corporeo ≥ 35 kg e in 23 bambini infetti da HIV-1 di età compresa tra 2 e < 12 anni (vedere Tabella 10 in basso). L'esposizione a tenofovir ottenuta in questi pazienti pediatrici trattati con dosi orali giornaliere di tenofovir disoproxil 245 mg o 6,5 mg/kg di peso corporeo di tenofovir disoproxil fino a una dose massima di 245 mg è stata simile all'esposizione ottenuta in adulti trattati con dosi giornaliere di tenofovir disoproxil 245 mg.

Tabella 10: Parametri farmacocinetici medi (\pm DS) di tenofovir in rapporto alla fascia d'età nei pazienti pediatrici

Dose e forma farmaceutica	245 mg compresse rivestite con film da 12 a < 18 anni (n = 8)	6,5 mg/kg granulato da 2 a < 12 anni (n = 23)
C_{max} (µg/mL)	0,38 \pm 0,13	0,24 \pm 0,13
AUC_{tau} (µg·h/mL)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

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

Nei pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e < 12 anni, con infezione da HBV e trattati con una dose orale giornaliera pari a 6,5 mg/kg di peso corporeo di tenofovir disoproxil (compressa o granulato), fino a una dose massima di 245 mg, l'esposizione a tenofovir è stata simile all'esposizione ottenuta nei pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e < 12 anni con infezione da HIV-1 trattati con una dose orale giornaliera di tenofovir disoproxil pari a 6,5 mg/kg di peso corporeo, fino a una dose massima di 245 mg.

Non sono stati ancora condotti studi farmacocinetici in bambini di età inferiore a 2 anni.

Compromissione 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 non infetti da HIV, né da HBV, con vari gradi di deterioramento 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 severa 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 lieve, moderata e severa compromissione renale.

Non è stata studiata la farmacocinetica di tenofovir in pazienti adulti 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 pediatriche con compromissione 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 non infetti da HIV, né da 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 compromissione epatica severa.

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 stimulate da fitoemagglutina è stata riscontrata attorno alle 10 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici di sicurezza farmacologica 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 pediatriche 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.

Valutazione del rischio ambientale (*Environmental risk assessment, ERA*)

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

Croscarmellosa sodica

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato (E572)

Cellulosa microcristallina (E460)

Amido pregelatinizzato

Film di rivestimento

Glicerolo triacetato (E1518)

Ipromellosa (E464)

Lattosio monoidrato

Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura in polipropilene a prova di bambino, contenente 30 compresse rivestite con film e gel di silice come essiccante.

Sono disponibili le seguenti confezioni: confezionamento esterno contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e confezionamento esterno contenente 90 (3 flaconi 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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/01/200/006
EU/1/01/200/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 febbraio 2002
Data del rinnovo più recente: 14 dicembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viread 204 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 204 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 130 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese rivestite con film a forma di capsula, di colore bianco, di dimensioni 15,4 mm x 7,3 mm, impresse da un lato con "GSI" e dall'altro lato con "250".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezione da HIV-1

Viread 204 mg compresse rivestite con film è indicato, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e < 12 anni e peso corporeo compreso tra 28 kg e meno di 35 kg, infetti da HIV-1, resistenti agli NRTI o nei quali i medicinali di prima linea esercitano effetti tossici.

La scelta di utilizzare Viread per trattare pazienti infetti da HIV-1 con precedenti esperienze di trattamento con antiretrovirali si deve basare sui risultati di test individuali di resistenza virale e/o sulle terapie pregresse.

Infezione da epatite B

Viread 204 mg compresse rivestite con film è indicato per il trattamento dell'epatite B cronica nei pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e < 12 anni e peso corporeo compreso tra 28 kg e meno di 35 kg, con:

- malattia epatica compensata ed evidenza di malattia immunitaria attiva, cioè con replicazione virale attiva e livelli sierici di ALT persistentemente elevati, oppure evidenza istologica d'infiammazione da moderata a grave e/o di fibrosi. Per quanto concerne la decisione di iniziare il trattamento nei pazienti pediatriche, vedere i paragrafi 4.2, 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

HIV-1 ed epatite B cronica

La dose raccomandata per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e dell'epatite B cronica nei pazienti pediatriche di età compresa tra 6 e < 12 anni e peso corporeo compreso tra 28 kg e < 35 kg, che sono in

grado di deglutire le compresse rivestite con film, è di una compressa da 204 mg una volta al giorno, assunta per via orale con il cibo.

Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Viread 123 mg e 163 mg compresse rivestite con film per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e dell'epatite B cronica nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e < 12 anni e peso corporeo compreso, rispettivamente, tra 17 kg e < 22 kg e tra 22 kg e < 28 kg.

Viread è disponibile anche sotto forma di granulato da 33 mg/g per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e dell'epatite B cronica nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni, con peso corporeo < 17 kg o che non sono in grado di deglutire le compresse rivestite con film. Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Viread 33 mg/g granulato.

La decisione di trattare i pazienti pediatrici deve essere basata su un'attenta considerazione delle necessità del singolo paziente e fare riferimento alle linee guida vigenti relative al trattamento dei pazienti pediatrici inclusi i dati istologici basali. Devono essere considerati attentamente i benefici della soppressione virologica a lungo termine con una terapia prolungata, rispetto ai rischi, tra cui la comparsa di un virus dell'epatite B resistente e le incertezze relative all'impatto nel lungo periodo in termini di tossicità ossea e renale (vedere paragrafo 4.4).

I livelli sierici di ALT devono essere persistentemente elevati per almeno 6 mesi prima di trattare i pazienti pediatrici con malattia epatica compensata causata da epatite B cronica HBeAg positiva, e per almeno 12 mesi nel caso dei pazienti con malattia HBeAg negativa.

Durata del trattamento nei pazienti pediatrici con 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 12 mesi dopo conferma di sieroconversione HBe (perdita di HBeAg e HBV DNA con rilevazione anti-HBe in due campioni consecutivi di siero ad almeno 3-6 mesi di distanza) o fino a sieroconversione HBs o in caso di evidenza di perdita di efficacia (vedere paragrafo 4.4). Dopo l'interruzione del trattamento, i livelli sierici delle ALT e dell'HBV DNA devono essere monitorati regolarmente 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. L'interruzione del trattamento può essere presa in considerazione anche dopo il raggiungimento di una stabile soppressione virologica (es., per almeno 3 anni) purché, dopo l'interruzione del trattamento, i livelli sierici delle ALT e dell'HBV DNA siano monitorati regolarmente per rilevare recidive virologiche tardive. Con un trattamento prolungato oltre i 2 anni, si raccomanda di rivalutare con regolarità l'appropriatezza per il paziente della terapia applicata.

Dose dimenticata

Se il paziente dimentica una dose di Viread entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Viread al più presto, con il cibo, e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di Viread 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 1 ora dall'assunzione di Viread, deve assumere un'altra compressa. Se il paziente vomita oltre 1 ora dopo l'assunzione di Viread, non è necessario che assuma un'altra dose.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

L'uso di tenofovir disoproxil non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione 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 Viread 204 mg compresse rivestite con film viene interrotta in pazienti coinfecti con HIV e virus dell'epatite B (HBV), tali pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo per rilevare esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di tenofovir disoproxil nei bambini infetti da HIV-1 o con epatite B cronica sotto i 2 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di Viread 204 mg devono essere assunte una volta al giorno, per via orale, con il cibo.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In generale

Il test degli anticorpi HIV dovrebbe essere proposto a tutti i pazienti con infezione da HBV, prima d'iniziare la terapia con tenofovir disoproxil (vedere sotto il paragrafo *Co-infezione da HIV-1 ed epatite B*).

Epatite B

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

Co-somministrazione con altri medicinali

- Viread non deve essere co-somministrato con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide.
- Viread non deve essere co-somministrato con adefovir dipivoxil.
- La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Terapia tripla con nucleosidi/nucleotidi

Quando tenofovir disoproxil è stato somministrato a pazienti 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, compromissione renale, creatinina elevata, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (incluso sindrome di Fanconi) (vedere paragrafo 4.8).

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).

Effetti a livello osseo

Le anomalie delle ossa, come l'osteomalacia che può manifestarsi come dolore osseo persistente o in peggioramento e raramente contribuire a fratture, possono essere associate a tubulopatia renale prossimale indotta da tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.8).

In studi clinici controllati randomizzati della durata massima di 144 settimane in pazienti infetti da HIV o HBV sono state osservate riduzioni della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) con tenofovir disoproxil (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Queste diminuzioni della BMD sono generalmente migliorate dopo l'interruzione del 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.

In generale, alla luce delle anomalie delle ossa associate a tenofovir disoproxil e delle limitazioni dei dati a lungo termine sull'impatto di tenofovir disoproxil sulla salute ossea e il rischio di fratture, per i pazienti con osteoporosi o fratture ossee pregresse devono essere presi in considerazione regimi terapeutici alternativi.

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 d'integrazioni.

Effetti a livello renale

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

Monitoraggio della funzione renale

Si raccomanda di valutare la funzione renale (clearance della creatinina e fosfato sierico) in tutti i pazienti prima d'iniziare la terapia con tenofovir disoproxil e deve essere monitorata 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 compromissione renale è necessario un controllo più frequente della funzione renale.

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.

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 compromissione 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

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

Effetti a livello osseo

Viread 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 sono incerti (vedere paragrafo 5.1).

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

Malattia epatica

Tenofovir e tenofovir disoproxil non sono metabolizzati dagli enzimi epatici. Uno studio farmacocinetico è stato condotto in pazienti adulti non infetti da HIV con vari gradi di compromissione epatica. In questi pazienti non sono state osservate alterazioni farmacocinetiche significative (vedere paragrafo 5.2).

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, in alcuni pazienti le ALT sieriche possono aumentare (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 osservate 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 severe esacerbazioni, 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 con cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata, in quanto l'esacerbazione dell'epatite post-trattamento può condurre a scompenso epatico.

Nei pazienti con malattia epatica scompensata, le riacutizzazioni epatiche sono particolarmente gravi, e talvolta fatali.

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

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 utilizzato solamente come parte di un appropriato regime antiretrovirale di associazione. Durante la terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy*, CART), i pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, compresa l'epatite cronica attiva, mostrano un aumento nella frequenza di anomalie della funzione epatica e devono essere controllati secondo la comune pratica clinica. Se si manifesta, in tali pazienti, un peggioramento della malattia epatica, deve essere considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento. Ad ogni modo, occorre tenere conto che, durante la terapia con tenofovir, l'aumento delle ALT può essere parte della *clearance* dell'HBV (vedere sopra *Esacerbazioni dell'epatite*).

Uso con determinati agenti antivirali contro il virus dell'epatite C

La co-somministrazione di tenofovir disoproxil con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ha mostrato di aumentare le concentrazioni plasmatiche di tenofovir, specialmente se utilizzato in combinazione con un regime per l'HIV contenente tenofovir disoproxil e un potenziatore farmacocinetico (ritonavir o cobicistat). Nell'ambito della co-somministrazione con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ed un potenziatore farmacocinetico non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil. In particolare nei pazienti ad aumentato rischio di disfunzione renale, devono essere considerati i potenziali rischi e i benefici associati alla somministrazione contemporanea di ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e tenofovir disoproxil con un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato (ad es., atazanavir o darunavir). I pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir contemporaneamente a tenofovir disoproxil, somministrati insieme ad un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato, devono essere monitorati per reazioni indesiderate correlate al tenofovir disoproxil.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleos(t)idici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati 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 riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni indesiderate riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disordini neurologici sono transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleos(t)idici che presenta manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni

neurologiche. 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 severa 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 instaurato un trattamento, se necessario.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); 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 severa, 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.

Eccipienti

Viread 204 mg compresse rivestite con film contengono lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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, è basso il potenziale d'interazioni tra tenofovir ed altri medicinali mediate dal CYP450.

Terapie concomitanti non raccomandate

Viread non deve essere co-somministrato con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide.

Viread non deve essere co-somministrato con adefovir dipivoxil.

Didanosina

La co-somministrazione 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 co-somministrazione 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 co-somministrati.

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).

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

Altre interazioni

Le interazioni tra tenofovir disoproxil e altri medicinali sono riportate nella Tabella 1 sotto 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, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Inibitori delle proteasi		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Nessun effetto significativo sui parametri farmacocinetici di lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Nessun effetto significativo sui parametri farmacocinetici di darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, 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, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
NRTI		
Didanosina	La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina ha comportato un aumento pari al 40-60% dell'esposizione sistemica alla didanosina.	<p>Non è raccomandata la somministrazione contemporanea di tenofovir disoproxil e didanosina (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>L'aumento dell'esposizione sistemica alla didanosina può aumentare il rischio di reazioni indesiderate correlate alla didanosina. Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina alla dose giornaliera di 400 mg è stata associata ad una diminuzione significativa della conta di cellule CD4, possibilmente dovuta ad un'interazione intracellulare che incrementa i livelli di didanosina fosforilata (attiva). La riduzione a 250 mg della dose di didanosina co-somministrata 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.</p>
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir disoproxil non deve essere co-somministrato con adefovir dipivoxil (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Agenti antivirali del virus dell'epatite C (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C _{max} : ↑ 68% C _{min} : ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% C _{min} : ↑ 47%	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e atazanavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 37% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 48% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↑ 64% C _{min} : ↑ 59%	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, inclusi disturbi renali. La funzionalità 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, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C _{max} : ↑ 61% C _{min} : ↑ 115%	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità 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, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e atazanavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C_{max}: ↓ 41%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42% C_{min}: ↔</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e lopinavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	Si prevede che la co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir ed efavirenz diminuisca le concentrazioni plasmatiche di velpatasvir. La co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir con regimi contenenti efavirenz non è raccomandata.

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_s: ↑ 84%</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabina/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxicilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4)</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

¹ Dati generati da somministrazione simultanea con ledipasvir/sofosbuvir. Una somministrazione separata (a 12 ore di distanza) ha fornito risultati simili.

² Il principale metabolita circolante di sofosbuvir.

³ Studio condotto con aggiunta di voxilaprevir 100 mg per raggiungere l'esposizione prevista a voxilaprevir nei pazienti con infezione da HCV.

Studi condotti con altri medicinali

Non si sono verificate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando tenofovir disoproxil è stato co-somministrato 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 elevato numero di dati in donne in gravidanza (oltre 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.

In letteratura, è stato dimostrato che l'esposizione a tenofovir disoproxil nel terzo trimestre di gravidanza riduce il rischio di trasmissione di HBV dalla madre al figlio se alle madri viene somministrato tenofovir disoproxil, in aggiunta all'immunoglobulina contro l'epatite B e al vaccino anti-epatite B ai neonati.

In tre studi clinici controllati, a 327 donne in gravidanza con infezione da HBV cronica è stato somministrato tenofovir disoproxil (245 mg) una volta al giorno dalla settimana gestazionale 28-32 fino a 1-2 mesi dopo il parto; le donne e i neonati sono stati seguiti fino a 12 mesi dopo il parto. Non sono emersi segnali di rischi per la sicurezza da questi dati.

Allattamento

Generalmente, se il neonato viene gestito adeguatamente per la prevenzione dell'epatite B alla nascita, una madre con epatite B può allattare il proprio neonato.

Tenofovir è escreto nel latte materno a livelli molto bassi e l'esposizione dei neonati attraverso il latte materno è considerata trascurabile. Sebbene i dati a lungo termine siano limitati, non sono state riportate reazioni indesiderate nei neonati allattati al seno e le madri infette da HBV trattate con tenofovir disoproxil possono allattare.

Al fine di evitare la trasmissione dell'HIV al lattante, si raccomanda alle madri affette da HIV di non allattare al seno.

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 di macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che l'insorgenza di capogiri è stata osservata 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, quali eventi rari, compromissione renale, insufficienza renale ed eventi non comuni di 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 Viread (vedere paragrafo 4.4).

HIV-1: Si può prevedere che circa un terzo dei pazienti sarà soggetto a reazioni indesiderate 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.

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

Esacerbazioni acute dell'epatite sono state osservate 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 indesiderate

La valutazione delle reazioni indesiderate per tenofovir disoproxil si basa sui dati di sicurezza da studi clinici e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio. Tutte le reazioni indesiderate sono riportate nella Tabella 2.

Studi clinici sull' HIV-1: La valutazione delle reazioni indesiderate da studi clinici relativi a HIV-1 si basa sull'esperienza di due studi in cui 653 pazienti adulti, 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 adulti non esposti in precedenza 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 sull'epatite B: Da dati di studi clinici sull'HBV, la valutazione delle reazioni indesiderate si basa principalmente sull'esperienza di due studi comparativi controllati, in doppio cieco, su 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 indesiderate osservate durante il trattamento prolungato di 384 settimane sono state coerenti con il profilo di sicurezza di tenofovir disoproxil. Dopo le prime 4 settimane di trattamento e dopo un declino iniziale di circa -4,9 mL/min (utilizzando l'equazione di Cockcroft-Gault) o -3,9 mL/min/1,73 m² (utilizzando l'equazione di modifica della dieta nelle patologie renali [modification of diet in renal disease, MDRD]), la velocità di declino annuale post basale della funzione renale, osservata 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 m² per anno (utilizzando l'equazione MDRD).

Pazienti con malattia epatica scompensata: Nei pazienti con malattia epatica scompensata, è stato valutato il profilo di sicurezza di tenofovir disoproxil 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).

Nelle 48 settimane, 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 $\geq 0,5$ mg/dL o un valore confermato di fosfato sierico < 2 mg/dL; 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 il fallimento relativo alla 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 manifestato un incremento confermato di creatinina sierica $\geq 0,5$ mg/dL o un valore confermato di fosfato sierico < 2 mg/dL.

Alla 168^a settimana, 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 indesiderate nuove a tenofovir disoproxil.

Le reazioni indesiderate 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 indesiderate sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) o raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabella 2: Tabella di sintesi delle reazioni indesiderate associate a tenofovir disoproxil sulla base degli studi clinici e dell'esperienza successiva all'immissione in commercio

Frequenza	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	
Molto comune:	ipofosfatemia ¹
Non comune:	ipokaliemia ¹
Raro:	acidosi lattica
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune:	capogiro
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto comune:	diarrea, vomito, nausea
Comune:	flatulenza
Non comune:	pancreatite
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Comune:	transaminasi aumentate
Raro:	steatosi epatica, epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Molto comune:	eruzione cutanea
Raro:	angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Comune:	densità minerale ossea diminuita ³
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
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	
Non comune:	creatinina aumentata, tubulopatia renale prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi)
Raro:	insufficienza renale acuta, insufficienza renale, necrosi tubulare acuta, nefrite (incluso nefrite interstiziale acuta) ² , diabete insipido nefrogenico
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Molto comune:	astenia

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

² Questa reazione indesiderata è stata identificata tramite sorveglianza successiva all'immissione in commercio 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).

³ La frequenza di questa reazione indesiderata è stata valutata sulla base dei dati di sicurezza ottenuti da diversi studi clinici con TDF in pazienti infetti da HBV. Vedere anche i paragrafi 4.4 e 5.1.

Descrizione di reazioni indesiderate selezionate

HIV-1 ed epatite B:

Compromissione renale

Poiché Viread 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 compromissione 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).

Acidosi lattica

Sono stati riportati casi di acidosi lattica con la somministrazione di tenofovir disoproxil da solo o in combinazione con altri antiretrovirali. I pazienti con fattori predisponenti, come i pazienti con malattia epatica scompensata o pazienti che stanno assumendo medicinali concomitanti noti per indurre l'acidosi lattica, sono a rischio maggiore di sviluppare acidosi lattica grave durante il trattamento con tenofovir disoproxil, inclusi esiti fatali.

HIV-1:

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa 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 e l'epatite autoimmune); 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 mai esposti ai 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 aveva una mediana del tempo di insorgenza di 8 settimane, si è risolto con il proseguimento della terapia, e, nella maggioranza dei casi, è stato associato ad una riduzione $\geq 2 \log_{10}$ 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 relative ad esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

HIV-1:

La valutazione delle reazioni indesiderate 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) infetti 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 indesiderate 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 indesiderate* 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 infetti 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, 8 su 89 pazienti pediatrici (9,0%) trattati con tenofovir disoproxil (esposizione mediana a tenofovir disoproxil pari a 331 settimane) hanno interrotto il farmaco in studio a causa di eventi avversi renali. Cinque soggetti (5,6%) hanno avuto risultati delle analisi di laboratorio clinicamente coerenti con una tubulopatia renale prossimale, 4 dei quali hanno interrotto la terapia con tenofovir disoproxil. 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 m². Tra questi, 3 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 indesiderate 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, per 72 settimane, con tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) o placebo (n = 54), e su un altro studio randomizzato (studio GS-US-174-0144) condotto su 89 pazienti con epatite B cronica (di età compresa tra 2 e < 12 anni), trattati, per 48 settimane, con tenofovir disoproxil (n = 60) o placebo (n = 29). Le reazioni indesiderate osservate nei pazienti pediatrici trattati con tenofovir disoproxil sono state coerenti con quelle osservate negli studi clinici condotti negli adulti con tenofovir disoproxil (vedere paragrafi 4.8 *Tabella riassuntiva delle reazioni indesiderate* e 5.1).

Nei pazienti pediatrici infetti da HBV di età compresa tra 2 e < 18 anni 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

Pazienti con compromissione renale

L'uso di tenofovir disoproxil non è raccomandato nei pazienti pediatrici con compromissione renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Esacerbazione dell'epatite dopo interruzione del trattamento

Nei pazienti infetti da HIV coinfecti con HBV, dopo interruzione della terapia con tenofovir disoproxil si sono verificate evidenze cliniche e di laboratorio di epatite (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni indesiderate sospette

La segnalazione delle reazioni indesiderate 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 indesiderata sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

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 e effetti farmacodinamici

Tenofovir disoproxil fumarato è il sale fumarato 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 $\mu\text{mol/L}$.

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_{III B} è 1-6 $\mu\text{mol/L}$ nelle linee di cellule linfoidi e 1,1 $\mu\text{mol/L}$ 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 $\mu\text{mol/L}$ 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 (DAVG₄₈ 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 , l'HIV-1 RNA plasmatico medio basale era 4,91 \log_{10} copie/mL, 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 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 log₁₀ copie/mL; +169 e 167 cellule/mm³ 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 log₁₀ copie/mL; +263 e +283 cellule/mm³ 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 studiata sulla linea cellulare HepG2 2.2.15. I valori di EC₅₀ per tenofovir erano nell'intervallo tra 0,14 e 1,5 µmol/L, con valori di CC₅₀ (50% della concentrazione citotossica) > 100 µmol/L.

Resistenza: Non sono state identificate mutazioni HBV associate alla 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 verso lamivudina e telbivudina, hanno mostrato suscettibilità a tenofovir, nell'intervallo da 0,7 a 3,4 volte rispetto al ceppo selvatico del virus. Ceppi HBV, che esprimono le mutazioni rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V e rtM250V, associati a resistenza verso entecavir, hanno mostrato suscettibilità a tenofovir in un intervallo da 0,6 a 6,9 volte, rispetto al ceppo selvatico del virus. Ceppi HBV, che esprimono le 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 ceppo selvatico del virus. I virus che contengono la mutazione rtA181T rimangono sensibili a tenofovir con valori di EC₅₀ 1,5 volte rispetto al ceppo selvatico del virus.

Efficacia e sicurezza clinica

Nella malattia compensata e scompensata, la dimostrazione dei benefici di tenofovir disoproxil 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 esposti in precedenza (*naive*), 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 nei pazienti compensati sono stati dimostrati anche sulla base di risposte istologiche.

Esperienza in pazienti con malattia epatica compensata alla 48^a settimana (studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103)

I risultati a 48 settimane su pazienti adulti con malattia epatica compensata, ottenuti da due studi randomizzati di fase III, in doppio cieco, di confronto tra tenofovir disoproxil e adefovir dipivoxil, sono presentati nella Tabella 3 sottostante. Lo studio GS-US-174-0103 è stato condotto su

266 pazienti HBeAg positivi (randomizzati e trattati) mentre lo studio GS-US-174-0102 è stato condotto su 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. Per quanto riguarda la risposta istologica (definita come miglioramento all'indice necroinfiammatorio di Knodell di almeno 2 punti senza peggioramento della fibrosi di Knodell), alla 48^a settimana entrambi i trattamenti hanno prodotto risultati simili (vedere la Tabella 3 sottostante).

Nello studio GS-US-174-0103, alla 48^a settimana, 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 (vedere la Tabella 3 sottostante).

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

Parametro	Studio 174-0102 (HBeAg negativi)		Studio 174-0103 (HBeAg positivi)	
	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
Mediana della riduzione di HBV DNA rispetto al valore basale^c (log ₁₀ copie/mL)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 copie/mL (< 69 UI/mL)	93*	63	76*	13
ALT (%) ALT normalizzate ^d	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	0/0

* 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 valore 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 che, al basale, avevano ALT superiori ai livelli normali (ULN).

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 esposti in precedenza ai nucleosidi

(n = 51), nei pazienti non esposti in precedenza ai nucleosidi (n = 375) e nei pazienti con ALT nella norma (n = 21) e non nella norma (n = 405) al basale. Quarantanove dei 51 pazienti esposti in precedenza ai nucleosidi erano stati precedentemente esposti in precedenza ai lamivudina. Il 73% dei pazienti pretrattati con nucleosidi e il 69% dei pazienti non esposti hanno raggiunto la risposta completa al trattamento; il 90% dei pazienti esposti ai nucleosidi e l'88% dei pazienti non esposti 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 negli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, oltre le 48 settimane

Negli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, i pazienti, dopo aver ricevuto il trattamento in doppio cieco per 48 settimane (sia tenofovir disoproxil 245 mg, sia adefovir dipivoxil 10 mg), 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

Parametro ^a	Studio 174-0102 (HBeAg negativi)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Settimana	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^e	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 copie/mL (< 69 UI/mL)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) ALT normalizzate ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
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) – Vengono inclusi nel denominatore i pazienti che hanno interrotto la terapia, in qualunque momento, prima della 384^a settimana, a causa di un definito obiettivo del protocollo, così come coloro che hanno completato la terapia fino alla 384^a settimana.

^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 che, al basale, avevano ALT superiori ai livelli normali (ULN).

^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 240^a settimana 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-tenofovir disoproxil).

^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

Parametro ^a	Studio 174-0103 (HBeAg positivi)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Settimana	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 copie/mL (< 69 UI/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) – Vengono inclusi nel denominatore i pazienti che hanno interrotto la terapia, in qualunque momento, prima della 384^a settimana, a causa di un definito obiettivo del protocollo, così come coloro che hanno completato la terapia fino alla 384^a settimana.

^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 che, al basale, avevano ALT superiori ai livelli normali (ULN).

^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-tenofovir disoproxil).

^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.

Per 331/489 pazienti che avevano proseguito gli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, a 240 settimane erano disponibili dati accoppiati relativi alla biopsia epatica, al basale e alla 240^a settimana (vedere Tabella 6 seguente). Il 95% (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 240^a settimana, con una riduzione del punteggio di fibrosi secondo Ishak di almeno 2 punti.

Tabella 6: Risposta istologica (%) alla 240^a settimana, 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 = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Risposta istologica ^{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 240^a settimana. 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 log₁₀ copie/mL (n = 27). Il trattamento con tenofovir disoproxil 245 mg è stato associato ad un cambiamento medio di HBV DNA sierico, rispetto al basale, nei pazienti per i quali erano disponibili dati a 48 settimane, di -5,74 log₁₀ 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)

In uno studio randomizzato, in doppio cieco (studio GS-US-174-0106), su pazienti adulti HBeAg positivi e HBeAg negativi, con viremia persistente (HBV DNA ≥ 1.000 copie/mL) durante il trattamento con adefovir dipivoxil 10 mg per più di 24 settimane, è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di tenofovir disoproxil 245 mg o tenofovir disoproxil 245 mg più 200 mg di emtricitabina. Al basale, il 57% dei pazienti randomizzati nel braccio di trattamento con tenofovir disoproxil rispetto al 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), contro 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), contro il 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 d'intensificare il trattamento con emtricitabina più tenofovir disoproxil in aperto. Sono in corso studi a lungo termine, in pazienti HBV monoinfetti, per valutare il rapporto beneficio/rischio della bi-terapia con emtricitabina più tenofovir disoproxil.

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, condotto su pazienti con malattia epatica scompensata, al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia di tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabina più tenofovir disoproxil (n = 45) ed entecavir (n = 22). Nel braccio di trattamento con tenofovir disoproxil, i pazienti avevano, al basale, un punteggio CPT medio di 7,2, livelli medi di HBV DNA di 5,8 log₁₀ copie/mL e livelli medi plasmatici di ALT di 61 U/L. Il quarantadue per cento (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 pazienti su 45 (20%) avevano, al basale, mutazioni associate a resistenza a lamivudina e/o adefovir dipivoxil. Gli obiettivi (endpoint) co-primari di sicurezza erano costituiti dall'interruzione dovuta ad un evento

avverso e l'incremento confermato di creatinina plasmatica $\geq 0,5$ mg/dL o dalla conferma del valore 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 relative alla comparazione tra emtricitabina + tenofovir disoproxil *versus* tenofovir disoproxil (vedere la Tabella 7 sotto riportata).

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

Parametro	Studio 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabina 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg o 1 mg) n = 22
Fallimento della tollerabilità (interruzione permanente del medicinale sperimentale dovuta ad un evento avverso emergente durante il trattamento) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Aumento confermato di creatinina sierica $\geq 0,5$ 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 (%) ALT normali	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Diminuzione ≥ 2 punti in CPT rispetto al basale n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Cambiamento medio del punteggio CPT, rispetto al basale	-0,8	-0,9	-1,3
Cambiamento medio del punteggio MELD, rispetto al basale	-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 nello studio GS-US-174-0108, oltre le 48 settimane

All'analisi basata sull'equazione "soggetti che non hanno completato il trattamento/che hanno cambiato trattamento = fallimento", alla 168^a settimana, 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.

Esperienza in pazienti con HBV resistente alla lamivudina (studio GS-US-174-0121), dopo 240 settimane

L'efficacia e la sicurezza di 245 mg di tenofovir disoproxil sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco (GS-US-174-0121), condotto 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). Solamente cinque presentavano, al basale, mutazioni associate a resistenza verso 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 log₁₀ copie/mL e le ALT medie erano 79 U/L.

Dopo 240 settimane di trattamento, 117 soggetti 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. Alla 240^a settimana, tra i soggetti HBeAg positivi randomizzati a tenofovir disoproxil, 16 su 65 (25%) hanno presentato perdita di HBeAg e 8 su 65 (12%) hanno presentato sierconversione ad anti-HBe. Alla 240^a settimana, 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 sierconversione ad anti-HBe. Entro la 240^a settimana, due soggetti randomizzati a tenofovir disoproxil hanno presentato perdita di HBsAg, ma non sierconversione ad anti-HBs. Cinque soggetti randomizzati a emtricitabina più tenofovir disoproxil hanno presentato perdita di HBsAg e 2 di questi 5 soggetti hanno presentato sierconversione 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, in aperto, con tenofovir disoproxil, 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 dopo 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, in aperto, con tenofovir disoproxil, 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 dopo 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 che, al basale, presentavano mutazioni associate a resistenza a lamivudina e/o adefovir dipivoxil) hanno assunto tenofovir disoproxil per un massimo di 168 settimane. Alla 48^a settimana, 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. In questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil. Un'analisi genotipica è stata condotta dopo la 48^a settimana per 5 soggetti del braccio tenofovir disoproxil. In nessun soggetto sono state riscontrate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil.

Nello studio GS-US-174-0121, 141 pazienti che avevano, al basale, sostituzioni associate a resistenza a lamivudina, hanno assunto tenofovir disoproxil per un massimo di 240 settimane.

Complessivamente, 4 pazienti hanno presentato un episodio viremico (HBV DNA > 400 copie/mL) nel loro ultimo periodo di trattamento con tenofovir disoproxil. Tra questi, i dati di sequenza da coppie di 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 che presentavano, al basale, mutazioni associate a resistenza a lamivudina), hanno inizialmente assunto tenofovir disoproxil, in cieco, per un massimo di 72 settimane e poi 51/52 pazienti sono passati a tenofovir disoproxil, in

aperto (gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). Sono state eseguite valutazioni genotipiche in tutti i pazienti all'interno di questo gruppo con HBV DNA > 400 copie/mL dopo 48 (n = 6), 72 (n = 5), 96 (n = 4), 144 (n = 2) e 192 settimane (n = 3). Cinquantaquattro pazienti (inclusi 2 pazienti che presentavano, al basale, mutazioni di resistenza a lamivudina) avevano inizialmente ricevuto, in cieco, un trattamento placebo per 72 settimane e 52/54 pazienti avevano proseguito con tenofovir disoproxil (gruppo PLB-tenofovir disoproxil). Sono state eseguite valutazioni genotipiche in tutti i pazienti all'interno di questo gruppo con HBV DNA > 400 copie/mL dopo 96 (n = 17), 144 (n = 7) e 192 settimane (n = 8). In questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil.

In uno studio pediatrico (GS-US-174-0144), i dati genotipici ottenuti da coppie di isolati HBV, al basale e in trattamento, di pazienti che avevano ricevuto tenofovir disoproxil in cieco, erano disponibili alla 48^a settimana per 9/10 pazienti con HBV DNA plasmatico > 400 copie/mL. I dati genotipici ottenuti da coppie di isolati HBV, al basale e durante il trattamento, di pazienti con HBV DNA plasmatico > 400 copie/mL che erano passati dal gruppo di trattamento, in cieco, con tenofovir disoproxil (gruppo TDF-TDF) o dal gruppo di trattamento con placebo (gruppo PLB-tenofovir disoproxil), al trattamento, in aperto, con tenofovir disoproxil, dopo almeno 48 settimane di trattamento, in cieco, erano disponibili per 12/16 pazienti alla 96^a settimana, per 4/6 pazienti alla 144^a settimana e per 4/4 pazienti alla 192^a settimana. Alla 48^a, 96^a, 144^a o 192^a settimana, in questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza verso 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'extrapolazione 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 d'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 pediatriche 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, 8 pazienti pediatriche su 89 (9,0%) esposti a tenofovir disoproxil hanno interrotto il farmaco in studio a causa di eventi avversi renali. Cinque soggetti (5,6%) hanno avuto risultati delle analisi di laboratorio clinicamente coerenti con una tubulopatia renale prossimale, 4 dei quali hanno interrotto la terapia con tenofovir disoproxil (esposizione mediana a tenofovir disoproxil: 331 settimane).

Epatite B cronica: Nello studio GS-US-174-0115, 106 pazienti HBeAg negativi e HBeAg positivi di età compresa tra 12 e < 18 anni, con infezione cronica da HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ copie/mL, livelli sierici elevati di ALT (≥ 2 volte rispetto al limite superiore della norma, ULN) o pregressi livelli sierici elevati di ALT nei 24 mesi precedenti], sono stati trattati con 245 mg di tenofovir disoproxil (n = 52) o placebo (n = 54) per 72 settimane. I pazienti non dovevano essere stati esposti in precedenza (*naive*) a 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). In totale, alla 72^a settimana, nell'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 di ALT erano normalizzati alla 72^a settimana, in confronto al 31% (13/42) del gruppo placebo. La risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è stata comparabile nei pazienti non esposti in precedenza (*naive*) ai nucleosidi/nucleotidi (n = 20) e nei pazienti esposti in precedenza ai nucleosidi/nucleotidi (n = 32), compresi i pazienti resistenti alla lamivudina (n = 6). Nel 95% dei pazienti non esposti in precedenza (*naive*) ai 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 72^a settimana, nel 96% (27/28) dei pazienti con attività immunologica (HBV DNA $\geq 10^5$ copie/mL, livelli sierici di ALT > 1,5 volte l'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 72^a settimana, in confronto al 34% (11/32) del gruppo placebo.

Dopo 72 settimane di trattamento randomizzato, in cieco, ogni soggetto poteva passare al trattamento con tenofovir disoproxil, in aperto, fino alla settimana 192. Dopo 72 settimane, la soppressione virologica è stata mantenuta per coloro che ricevevano tenofovir disoproxil, in doppio cieco, seguito da tenofovir disoproxil, in aperto (gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): alla 192^a settimana, l'86,5% (45/52) dei soggetti del gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL. Tra i soggetti che hanno ricevuto il placebo durante il periodo in doppio cieco, la percentuale di soggetti con valori di HBV DNA < 400 copie/mL è salita bruscamente dopo aver iniziato il trattamento in aperto con tenofovir disoproxil (gruppo PLB-tenofovir disoproxil): alla 192^a settimana, il 74,1% (40/54) dei soggetti del gruppo PLB-tenofovir disoproxil aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL. Alla 192^a settimana, nel gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil, la percentuale di soggetti con valori delle ALT normalizzati era del

75,8% (25/33) tra coloro che erano HBeAg positivi al basale e del 100,0% (2 su 2 soggetti) tra coloro che erano HBeAg negativi al basale. Alla 192^a settimana, si sono registrate percentuali simili di soggetti che hanno presentato sierconversione ad anti-HBe nei gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil e PLB-tenofovir disoproxil (rispettivamente, 37,5% e 41,7%).

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

Tabella 8: Valutazione della densità minerale ossea, al basale, dopo 72 e 192 settimane

	Basale		72 ^a settimana		192 ^a settimana	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Z-score medio della BMD (SD) spina lombare ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) spina lombare ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Z-score della BMD (SD) corpo intero ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) corpo intero ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
BMD spina lombare minimo decremento 6% ^b	NA	NA	1,9% (1 soggetto)	0%	3,8% (2 soggetti)	3,7% (2 soggetti)
BMD corpo completo minimo decremento 6% ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 soggetto)
Aumento % medio BMD spina lombare	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Aumento % medio BMD corpo intero	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = Non applicabile

^a Z-score della BMD non aggiustati per altezza e peso

^b Endpoint primario di sicurezza fino alla 72^a settimana

Nello studio GS-US-174-0144, 89 pazienti HBeAg negativi e HBeAg positivi, di età compresa tra 2 e < 12 anni, con epatite B cronica, hanno ricevuto tenofovir disoproxil in dose da 6,5 mg/kg, fino a una dose massima di 245 mg, (n = 60) o placebo (n = 29) una volta al giorno per 48 settimane. Al momento dello screening, i soggetti non dovevano essere stati esposti in precedenza (*naive*) a tenofovir disoproxil e dovevano avere HBV DNA > 10⁵ copie/mL (~ 4,2 log₁₀ UI/mL) e ALT > 1,5 × il limite superiore della norma (ULN). Alla 48^a settimana, nel 77% (46/60) dei pazienti del gruppo trattato con tenofovir disoproxil e nel 7% (2/29) dei pazienti del gruppo placebo, sono stati riscontrati valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Alla 48^a settimana, i livelli di ALT sono risultati normalizzati nel 66% (38/58) dei pazienti del gruppo tenofovir disoproxil e nel 15% (4/27) del gruppo placebo. Alla 48^a settimana, il 25% (14/56) dei pazienti del gruppo tenofovir disoproxil e il 24% (7/29) dei pazienti del gruppo placebo ha raggiunto la sierconversione HBeAg.

Alla 48^a settimana, la risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è stata comparabile nei pazienti non esposti in precedenza (*naive*) e nei pazienti esposti, con il 76% (38/50) dei soggetti non esposti e l'80% (8/10) dei pazienti esposti che ha raggiunto valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Alla 48^a settimana, la risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è stata simile anche nei soggetti HBeAg negativi e i soggetti HBeAg positivi, al basale, con il 77% (43/56) dei soggetti HBeAg positivi

e il 75,0% (3/4) dei soggetti HBeAg negativi che ha raggiunto valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Al basale, la distribuzione dei genotipi di HBV era simile tra il gruppo tenofovir disoproxil e il gruppo placebo. La maggior parte dei soggetti apparteneva al genotipo C (43,8%) o D (41,6%), mentre i genotipi A e B avevano una frequenza inferiore e paragonabile (6,7% ciascuno). Solo un soggetto randomizzato nel gruppo tenofovir disoproxil, al basale, presentava il genotipo E. In generale, le risposte al trattamento con tenofovir disoproxil sono state simili per i genotipi A, B, C ed E [alla 48^a settimana, il 75-100% dei soggetti ha raggiunto valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL)], con un tasso di risposta più basso nei soggetti con infezione da genotipo D (55%).

Dopo almeno 48 settimane di trattamento randomizzato in cieco, ogni soggetto poteva passare al trattamento in aperto con tenofovir disoproxil fino alla 192^a settimana. Dopo 48 settimane, la soppressione virologica è stata mantenuta per coloro che ricevevano tenofovir disoproxil in doppio cieco, seguito da tenofovir disoproxil in aperto (gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil / TDF-TDF): alla 192^a settimana, l'83,3% (50/60) dei soggetti del gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Tra i soggetti che hanno ricevuto il placebo durante il periodo in doppio cieco, la percentuale di soggetti con valori di HBV DNA < 400 copie/mL è salita bruscamente dopo aver ricevuto il trattamento in aperto con tenofovir disoproxil (gruppo PLB-tenofovir disoproxil): alla 192^a settimana, il 62,1% (18/29) dei soggetti del gruppo PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF) aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL. Alla 192^a settimana, nei gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil e PLB-tenofovir disoproxil, la percentuale di soggetti con i valori della ALT normalizzati era, rispettivamente, del 79,3% e 59,3% (sulla base dei criteri del laboratorio centrale). Alla 192^a settimana, nei gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil e PLB-tenofovir disoproxil, percentuali simili di soggetti hanno presentato sierconversione HBeAg (rispettivamente 33,9% e 34,5%). In entrambi i gruppi di trattamento, dopo 192 settimane, nessun soggetto ha presentato sierconversione HBsAg. Alla 192^a settimana, i tassi di risposta al trattamento con tenofovir disoproxil sono stati mantenuti per tutti i genotipi A, B e C (80-100%) nel gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF). Alla 192^a settimana, nei soggetti con infezione da genotipo D (77%), è stato ancora osservato un tasso di risposta più basso che, però, era migliorato rispetto ai risultati della 48^a settimana (55%).

I dati della densità minerale ossea (BMD) dello studio GS-US-174-0144 sono riassunti nella Tabella 9:

Tabella 9: Valutazione della densità minerale ossea al basale, alla 48^a e alla 192^a settimana

	Basale		48 ^a settimana		192 ^a settimana	
	Tenofovir disoproxil	PLB	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF)	PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF)	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF)	PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF)
Z-score medio della BMD (SD) spina lombare	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) spina lombare	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Z-score medio della BMD (SD) corpo intero	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)

	Basale		48 ^a settimana		192 ^a settimana	
	Tenofovir disoproxil	PLB	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF)	PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF)	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF)	PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) corpo intero	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Diminuzione $\geq 4\%$ dal basale dell'incidenza cumulativa della BMD spina lombare ^a	NA	NA	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Diminuzione $\geq 4\%$ dal basale dell'incidenza cumulativa della BMD corpo completo ^a	NA	NA	6,7%	0%	6,7%	0%
Aumento % medio BMD spina lombare	NA	NA	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Aumento % medio BMD corpo completo	NA	NA	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NA = Non applicabile

^a Nessun soggetto aggiuntivo ha avuto riduzioni $\geq 4\%$ della BMD oltre la 48^a settimana

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Viread 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 è un estere solubile in acqua, profarmaco che viene rapidamente convertito *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 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.

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 anni) infetti da HIV-1, con peso corporeo ≥ 35 kg e in 23 bambini infetti da HIV-1 di età compresa tra 2 e < 12 anni (vedere Tabella 10 in basso). L'esposizione a tenofovir ottenuta in questi pazienti pediatrici trattati con dosi orali giornaliere di tenofovir disoproxil 245 mg o 6,5 mg/kg di peso corporeo di tenofovir disoproxil fino a una dose massima di 245 mg è stata simile all'esposizione ottenuta in adulti trattati con dosi giornaliere di tenofovir disoproxil 245 mg.

Tabella 10: Parametri farmacocinetici medi (\pm DS) di tenofovir in rapporto alla fascia d'età nei pazienti pediatrici

Dose e forma farmaceutica	245 mg compresse rivestite con film da 12 a < 18 anni (n = 8)	6,5 mg/kg granulato da 2 a < 12 anni (n = 23)
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	$0,38 \pm 0,13$	$0,24 \pm 0,13$
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$3,39 \pm 1,22$	$2,59 \pm 1,06$

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

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni, con infezione da HBV e trattati con una dose orale giornaliera pari a 6,5 mg/kg di peso corporeo di tenofovir disoproxil (compressa o granulato), fino a una dose massima di 245 mg, l'esposizione a tenofovir è stata simile all'esposizione ottenuta nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni con infezione da HIV-1 trattati con una dose orale giornaliera di tenofovir disoproxil pari a 6,5 mg/kg di peso corporeo, fino a una dose massima di 245 mg.

Non sono stati ancora condotti studi farmacocinetici in bambini di età inferiore a 2 anni.

Compromissione 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 non infetti da HIV, né da HBV, con vari gradi di deterioramento 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 severa 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 lieve, moderata e severa compromissione renale.

Non è stata studiata la farmacocinetica di tenofovir in pazienti adulti 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 compromissione 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 non infetti da HIV, né da 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 compromissione epatica severa.

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 stimulate da fitoemagglutinina è stata riscontrata attorno alle 10 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici di sicurezza farmacologica 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.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental risk assessment, ERA)

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

Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato (E572)
Cellulosa microcristallina (E460)
Amido pregelatinizzato

Film di rivestimento

Glicerolo triacetato (E1518)
Ipromellosa (E464)
Lattosio monoidrato
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura in polipropilene a prova di bambino, contenente 30 compresse rivestite con film e gel di silice come essiccante.

Sono disponibili le seguenti confezioni: confezionamento esterno contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e confezionamento esterno contenente 90 (3 flaconi 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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/01/200/008
EU/1/01/200/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 febbraio 2002
Data del rinnovo più recente: 14 dicembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viread 245 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 156 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese a forma di mandorla, rivestite con film azzurro, di dimensioni 16,8 mm x 10,3 mm, impresse da un lato con "GILEAD" e "4331" e dall'altro lato con "300".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezione da HIV-1

Viread 245 mg compresse rivestite con film è indicato, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti infetti da HIV-1.

Negli adulti, la dimostrazione dei benefici di Viread nell'infezione da HIV-1 è fondata sui risultati di uno studio in pazienti non pretrattati, che ha incluso pazienti con un'alta carica virale (> 100.000 copie/mL) e studi in cui Viread è stato aggiunto alla terapia di base ottimizzata (principalmente triplice terapia) in pazienti precedentemente trattati con medicinali antiretrovirali che avevano dimostrato insufficiente risposta virologica precoce (< 10.000 copie/mL; la maggior parte dei pazienti aveva < 5.000 copie/mL).

Viread 245 mg compresse rivestite con film è anche indicato in adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni, infetti da HIV-1, resistenti agli NRTI o nei quali i medicinali di prima linea esercitino effetti tossici.

La scelta di utilizzare Viread per trattare pazienti infetti da HIV-1 con precedenti esperienze di trattamento con antiretrovirali si deve basare sui risultati di test individuali di resistenza virale e/o sulle terapie pregresse.

Infezione da epatite B

Viread 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 d'infiammazione attiva e/o di 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).

Viread 245 mg compresse rivestite con film è indicato per il trattamento dell'epatite B cronica in adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni con:

- malattia epatica compensata ed evidenza di malattia immunitaria attiva, cioè con replicazione virale attiva e livelli sierici di ALT persistentemente elevati, oppure evidenza istologica d'infiammazione da moderata a grave e/o di fibrosi. Per quanto concerne la decisione di iniziare il trattamento nei pazienti pediatrici, vedere i paragrafi 4.2, 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

HIV-1 ed epatite B cronica

Adulti e adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni con peso ≥ 35 kg:

La dose raccomandata di Viread 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.

Viread è disponibile anche sotto forma di granulato da 33 mg/g per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e dell'epatite B cronica negli adulti o negli adolescenti per i quali una forma farmaceutica solida non è appropriata.

La decisione di trattare i pazienti pediatrici (adolescenti) deve essere basata su un'attenta considerazione delle necessità del singolo paziente e fare riferimento alle linee guida vigenti relative al trattamento dei pazienti pediatrici e ai dati istologici basali. Devono essere considerati attentamente i benefici della soppressione virologica a lungo termine con una terapia prolungata rispetto ai rischi, tra cui la comparsa di un virus dell'epatite B resistente e le incertezze relative all'impatto nel lungo periodo in termini di tossicità ossea e renale (vedere paragrafo 4.4).

I livelli sierici di ALT devono essere persistentemente elevati per almeno 6 mesi prima di trattare i pazienti pediatrici con malattia epatica compensata causata da epatite B cronica HBeAg positiva, e per almeno 12 mesi nel caso dei pazienti con malattia HBeAg negativa.

Durata del trattamento nei pazienti adulti e adolescenti con 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 in due campioni consecutivi di siero ad almeno 3-6 mesi di distanza) o fino a sieroconversione HBs o in caso di perdita di efficacia (vedere paragrafo 4.4). Dopo l'interruzione del trattamento, i livelli sierici delle ALT e dell'HBV DNA devono essere monitorati regolarmente 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. L'interruzione del trattamento può essere presa in considerazione anche dopo il raggiungimento di una stabile soppressione virologica (per almeno 3 anni) purché, dopo l'interruzione del trattamento, i livelli sierici delle ALT e dell'HBV DNA siano monitorati regolarmente per rilevare recidive virologiche tardive. Con un trattamento prolungato oltre i 2 anni, si raccomanda di rivalutare con regolarità l'appropriatezza per il paziente della terapia applicata.

Nei pazienti adulti con malattia epatica scompensata o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata.

Popolazione pediatrica

Viread è disponibile anche sotto forma di granulato per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e dell'epatite B cronica nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni e sotto forma di compresse a dosaggio ridotto per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e dell'epatite B cronica nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e < 12 anni (vedere paragrafo 5.1). Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Viread 33 mg/g granulato e Viread 123 mg, 163 mg e 204 mg compresse rivestite con film.

La sicurezza e l'efficacia di tenofovir disoproxil nei bambini infetti da HIV-1 o con epatite B cronica sotto i 2 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Dose dimenticata

Se il paziente dimentica una dose di Viread entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Viread al più presto, con il cibo, e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di Viread 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 1 ora dall'assunzione di Viread, deve assumere un'altra compressa. Se il paziente vomita oltre 1 ora dopo l'assunzione di Viread, non è necessario che assuma un'altra dose.

Popolazioni speciali

Anziani

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

Compromissione 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 compromissione renale moderata e severa (clearance della creatinina < 50 mL/min) sono limitati e i dati di sicurezza a lungo termine non sono stati valutati nei pazienti con lieve compromissione renale (clearance della creatinina tra 50 e 80 mL/min). Pertanto, nei pazienti adulti con problemi renali tenofovir disoproxil deve essere utilizzato solo se i benefici potenziali del trattamento si possono considerare superiori ai rischi potenziali. La somministrazione di Viread 33 mg/g granulato per fornire una dose giornaliera ridotta di tenofovir disoproxil è raccomandata nei pazienti adulti con clearance della creatinina < 50 mL/min, compresi i pazienti in emodialisi. Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di Viread 33 mg/g granulato.

Compromissione 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 compromissione renale.

Compromissione renale moderata (clearance della creatinina tra 30 e 49 mL/min)

Per i pazienti incapaci di assumere la formulazione in granulato di tenofovir disoproxil 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 compromissione 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).

Compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) e pazienti in emodialisi

Per i pazienti incapaci di assumere la formulazione in granulato di tenofovir disoproxil, per i quali non siano disponibili trattamenti alternativi, possono essere adottati intervalli prolungati tra le somministrazioni delle compresse rivestite con film da 245 mg, come segue:

Compromissione renale severa: 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 Viread 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 compromissione 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 Viread 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 Viread devono essere assunte una volta al giorno, per via orale, con il cibo.

Una formulazione in granulato di tenofovir disoproxil è disponibile per i pazienti che hanno particolari difficoltà nel deglutire le compresse rivestite con film. In casi eccezionali, tuttavia, Viread 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 d'impiego

In generale

Il test degli anticorpi HIV dovrebbe essere proposto a tutti i pazienti con infezione da HBV, prima d'iniziare la terapia con tenofovir disoproxil (vedere sotto il paragrafo *Co-infezione da HIV-1 ed epatite B*).

Epatite B

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

Co-somministrazione con altri medicinali

- Viread non deve essere co-somministrato con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide.
- Viread non deve essere co-somministrato con adefovir dipivoxil.
- La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Terapia tripla con nucleosidi/nucleotidi

Quando tenofovir disoproxil è stato somministrato a pazienti 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, compromissione renale, creatinina elevata, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (incluso sindrome di Fanconi) (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio della funzione renale

Si raccomanda la misurazione della clearance della creatinina in tutti i pazienti prima d'iniziare la terapia con tenofovir disoproxil, mentre la funzione renale (clearance della creatinina e fosfato sierico) deve essere monitorata 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 compromissione renale è necessario un controllo più frequente della funzione renale.

Gestione della funzione renale

Nel caso di concentrazioni di fosfato sierico < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) o clearance della creatinina 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). Va considerata anche la possibilità d'interrompere la terapia con tenofovir disoproxil nei pazienti adulti che presentano clearance della creatinina diminuita a < 50 mL/min o una diminuzione del fosfato sierico a < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). 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.

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, si deve controllare settimanalmente la funzione renale.

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 compromissione 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 il trasportatore 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 disoproxil 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/min, inclusi i pazienti in emodialisi

I dati di sicurezza ed efficacia relativi a tenofovir disoproxil nei pazienti con compromissione 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 compromissione renale severa (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

Le anomalie delle ossa, come l'osteomalacia che può manifestarsi come dolore osseo persistente o in peggioramento e raramente contribuire a fratture, possono essere associate a tubulopatia renale prossimale indotta da tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.8).

In studi clinici controllati randomizzati della durata massima di 144 settimane in pazienti infetti da HIV o HBV sono state osservate riduzioni della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) con tenofovir disoproxil (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Queste diminuzioni della BMD sono generalmente migliorate dopo l'interruzione del 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.

In generale, alla luce delle anomalie delle ossa associate a tenofovir disoproxil e delle limitazioni dei dati a lungo termine sull'impatto di tenofovir disoproxil sulla salute ossea e il rischio di fratture, per i pazienti con osteoporosi o con fratture ossee pregresse devono essere presi in considerazione regimi terapeutici alternativi.

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 d'integrazioni.

Effetti a livello renale

Nello studio clinico GS-US-104-0352 sono state segnalate reazioni indesiderate a livello renale coerenti con una tubulopatia renale prossimale in pazienti pediatriche infette 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.

Co-somministrazione e rischio di tossicità a livello renale

Sono valide le stesse raccomandazioni formulate per gli adulti (vedere sopra).

Compromissione renale

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

Effetti a livello osseo

Viread 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 sono incerti (vedere paragrafo 5.1).

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

Malattia epatica

Nei pazienti con trapianto di fegato i dati di sicurezza ed efficacia sono limitati.

I dati di sicurezza ed efficacia di tenofovir disoproxil sono limitati nei pazienti infetti da HBV con malattia epatica scompensata e un punteggio di Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. Questi pazienti possono essere a maggior rischio di reazioni indesiderate 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, in alcuni pazienti le ALT sieriche possono aumentare (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 osservate 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 severe esacerbazioni, 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 con cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata, in quanto l'esacerbazione dell'epatite post-trattamento può condurre a scompenso epatico.

Nei pazienti con malattia epatica scompensata, le riacutizzazioni epatiche sono particolarmente gravi, e talvolta fatali.

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

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 solamente utilizzato come parte di un appropriato regime antiretrovirale di associazione. Durante la terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy*, CART), i pazienti con disfunzioni epatiche preesistenti, compresa l'epatite cronica attiva, mostrano un aumento nella frequenza di anomalie della funzione epatica e devono essere controllati secondo la comune pratica clinica. Se si manifesta, in tali pazienti, un peggioramento della malattia epatica, deve essere considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento. Ad ogni modo, occorre tenere conto che, durante la terapia con tenofovir, l'aumento delle ALT può essere parte della clearance dell'HBV (vedere sopra *Esacerbazioni dell'epatite*).

Uso con determinati agenti antivirali contro il virus dell'epatite C

La co-somministrazione di tenofovir disoproxil con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, ha mostrato di aumentare le concentrazioni plasmatiche di tenofovir, specialmente se utilizzato in combinazione con un regime per l'HIV contenente tenofovir disoproxil e un potenziatore farmacocinetico (ritonavir o cobicistat). Nell'ambito della co-somministrazione con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ed un potenziatore farmacocinetico non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil. In particolare nei pazienti ad aumentato rischio di disfunzione renale, devono essere considerati i potenziali rischi e i benefici associati alla somministrazione contemporanea di ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e tenofovir disoproxil con un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato (ad es. atazanavir o darunavir). I pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir contemporaneamente a tenofovir disoproxil, somministrati insieme ad un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato, devono essere monitorati per reazioni indesiderate correlate al tenofovir disoproxil.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleos(t)idici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati 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 riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni indesiderate riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disordini neurologici sono transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleos(t)idici che

presenta manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. 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 severa 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 instaurato un trattamento, se necessario.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); 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 severa, 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.

Anziani

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

Eccipienti

Viread 245 mg compresse rivestite con film contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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, è basso il potenziale d'interazioni tra tenofovir ed altri medicinali mediate dal CYP450.

Terapie concomitanti non raccomandate

Viread non deve essere co-somministrato con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide.

Viread non deve essere co-somministrato con adefovir dipivoxil.

Didanosina

La co-somministrazione 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 co-somministrazione 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 co-somministrati.

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).

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

Altre interazioni

Le interazioni tra tenofovir disoproxil e altri medicinali sono riportate nella Tabella 1 sotto 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, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Inibitori delle proteasi		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Nessun effetto significativo sui parametri farmacocinetici di lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Nessun effetto significativo sui parametri farmacocinetici di darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, 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, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
NRTI		
Didanosina	La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina ha comportato un aumento pari al 40-60% dell'esposizione sistemica alla didanosina.	<p>Non è raccomandata la somministrazione contemporanea di tenofovir disoproxil e didanosina (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>L'aumento dell'esposizione sistemica alla didanosina può aumentare il rischio di reazioni indesiderate correlate alla didanosina. Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina alla dose giornaliera di 400 mg è stata associata ad una diminuzione significativa della conta di cellule CD4, possibilmente dovuta ad un'interazione intracellulare che incrementa i livelli di didanosina fosforilata (attiva). La riduzione a 250 mg della dose di didanosina co-somministrata 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.</p>
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir disoproxil non deve essere co-somministrato con adefovir dipivoxil (vedere paragrafo 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Non si sono verificate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando tenofovir disoproxil è stato co-somministrato con entecavir.

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Agenti antivirali del virus dell'epatite C(HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C _{max} : ↑ 68% C _{min} : ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% C _{min} : ↑ 47%	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e atazanavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 37% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 48% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↑ 64% C _{min} : ↑ 59%	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C _{max} : ↑ 61% C _{min} : ↑ 115%	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità 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, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e atazanavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C _{max} : ↓ 41% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% C _{min} : ↔	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e lopinavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	Si prevede che la co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir ed efavirenz diminuisca le concentrazioni plasmatiche di velpatasvir. La co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir con regimi contenenti efavirenz non è raccomandata.

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabina/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxicilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

¹ Dati generati da somministrazione simultanea con ledipasvir/sofosbuvir. Una somministrazione separata (a 12 ore di distanza) ha fornito risultati simili.

² Il principale metabolita circolante di sofosbuvir.

³ Studio condotto con aggiunta di voxilaprevir 100 mg per raggiungere l'esposizione prevista a voxilaprevir nei pazienti con infezione da HCV.

Studi condotti con altri medicinali

Non si sono verificate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando tenofovir disoproxil è stato co-somministrato 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 elevato numero di dati in donne in gravidanza (oltre 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.

In letteratura, è stato dimostrato che l'esposizione a tenofovir disoproxil nel terzo trimestre di gravidanza riduce il rischio di trasmissione di HBV dalla madre al figlio se alle madri viene somministrato tenofovir disoproxil, in aggiunta all'immunoglobulina contro l'epatite B e al vaccino anti-epatite B ai neonati.

In tre studi clinici controllati, a 327 donne in gravidanza con infezione da HBV cronica è stato somministrato tenofovir disoproxil (245 mg) una volta al giorno dalla settimana gestazionale 28-32 fino a 1-2 mesi dopo il parto; le donne e i neonati sono stati seguiti fino a 12 mesi dopo il parto. Non sono emersi segnali di rischi per la sicurezza da questi dati.

Allattamento

Generalmente, se il neonato viene gestito adeguatamente per la prevenzione dell'epatite B alla nascita, una madre con epatite B può allattare il proprio neonato.

Tenofovir è escreto nel latte materno a livelli molto bassi e l'esposizione dei neonati attraverso il latte materno è considerata trascurabile. Sebbene i dati a lungo termine siano limitati, non sono state riportate reazioni indesiderate nei neonati allattati al seno e le madri infette da HBV trattate con tenofovir disoproxil possono allattare.

Al fine di evitare la trasmissione dell'HIV al lattante, si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno.

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 di macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che l'insorgenza di capogiri è stata osservata 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, quali eventi rari, compromissione renale, insufficienza renale ed eventi non comuni di 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 Viread (vedere paragrafo 4.4).

HIV-1: Si può prevedere che circa un terzo dei pazienti sarà soggetto a reazioni indesiderate 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.

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

Esacerbazioni acute dell'epatite sono state osservate 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 indesiderate

La valutazione delle reazioni indesiderate per tenofovir disoproxil si basa sui dati di sicurezza da studi clinici e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio. Tutte le reazioni indesiderate sono riportate nella Tabella 2.

Studi clinici sull'HIV-1: La valutazione delle reazioni indesiderate 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 esposti in precedenza 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 sull'epatite B: Da dati di studi clinici, la valutazione delle reazioni indesiderate si basa principalmente sull'esperienza di due studi comparativi controllati, in doppio cieco, su 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 indesiderate osservate durante il trattamento prolungato di 384 settimane sono state coerenti con il profilo di sicurezza di tenofovir disoproxil. Dopo le prime 4 settimane di trattamento e dopo un declino iniziale di circa -4,9 mL/min (utilizzando l'equazione di Cockcroft-Gault) o -3,9 mL/min/1,73 m² (utilizzando l'equazione di modifica della dieta nelle patologie renali [modification of diet in renal disease, MDRD]), la velocità di declino annuale, post basale, della funzione renale, osservata 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 m² per anno (utilizzando l'equazione MDRD).

Pazienti con malattia epatica scompensata: Nei pazienti con malattia epatica scompensata, è stato valutato il profilo di sicurezza di tenofovir disoproxil 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).

Nelle 48 settimane, 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 $\geq 0,5$ mg/dL o un valore confermato di fosfato sierico < 2 mg/dL; 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 il fallimento relativo alla 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 manifestato un incremento confermato di creatinina sierica $\geq 0,5$ mg/dL o un valore confermato di fosfato sierico < 2 mg/dL.

Alla 168^a settimana, 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 indesiderate nuove a tenofovir disoproxil.

Le reazioni indesiderate 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 indesiderate sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) o raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabella 2: Tabella di sintesi delle reazioni indesiderate associate a tenofovir disoproxil sulla base degli studi clinici e dell'esperienza successiva all'immissione in commercio

Frequenza	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	
Molto comune:	ipofosfatemia ¹
Non comune:	ipokaliemia ¹
Raro:	acidosi lattica

Frequenza	Tenofovir disoproxil
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune:	capogiro
Comune:	cefalea
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto comune:	diarrea, vomito, nausea
Comune:	dolore addominale, distensione addominale, flatulenza
Non comune:	pancreatite
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Comune:	transaminasi aumentate
Raro:	steatosi epatica, epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Molto comune:	eruzione cutanea
Raro:	angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Comune:	densità minerale ossea diminuita ³
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
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	
Non comune:	creatinina aumentata, tubulopatia renale prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi)
Raro:	insufficienza renale acuta, insufficienza renale, necrosi tubulare acuta, nefrite (incluso nefrite interstiziale acuta) ² , diabete insipido nefrogenico
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Molto comune:	astenia
Comune:	stanchezza

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

² Questa reazione indesiderata è stata identificata tramite sorveglianza successiva all'immissione in commercio 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).

³ La frequenza di questa reazione indesiderata è stata valutata sulla base dei dati di sicurezza ottenuti da diversi studi clinici con TDF in pazienti infetti da HBV. Vedere anche i paragrafi 4.4 e 5.1.

Descrizione di reazioni indesiderate selezionate

HIV-1 ed epatite B:

Compromissione renale

Poiché Viread 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 compromissione 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).

Acidosi lattica

Sono stati riportati casi di acidosi lattica con la somministrazione di tenofovir disoproxil da solo o in combinazione con altri antiretrovirali. I pazienti con fattori predisponenti, come i pazienti con malattia epatica scompensata o pazienti che stanno assumendo medicinali concomitanti noti per indurre l'acidosi lattica, sono a rischio maggiore di sviluppare acidosi lattica grave durante il trattamento con tenofovir disoproxil, inclusi esiti fatali.

HIV-1:

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa 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 e l'epatite autoimmune); 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 mai esposti ai 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 aveva una mediana del tempo di insorgenza di 8 settimane, si è risolto con il proseguimento della terapia, e, nella maggioranza dei casi, è stato associato ad una riduzione $\geq 2 \log_{10}$ 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 relative ad esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

HIV-1

La valutazione delle reazioni indesiderate 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) infetti 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 indesiderate 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 indesiderate* 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 infetti 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, 8 su 89 pazienti pediatrici (9,0%) trattati con tenofovir disoproxil (esposizione mediana a tenofovir disoproxil pari a 331 settimane) hanno interrotto il farmaco in studio a causa di eventi avversi renali. Cinque soggetti (5,6%) hanno avuto risultati delle analisi di laboratorio clinicamente coerenti con una tubulopatia renale prossimale, 4 dei quali hanno interrotto la terapia con tenofovir disoproxil. 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 m². Tra questi, 3 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 indesiderate 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, per 72 settimane, con tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) o placebo (n = 54), e su uno studio randomizzato (studio GS-US-174-0144), condotto su 89 pazienti con epatite B cronica (di età compresa tra 2 e < 12 anni), trattati, per 48 settimane, con tenofovir disoproxil

(n = 60) o placebo (n = 29). Le reazioni indesiderate osservate nei pazienti pediatrici trattati con tenofovir disoproxil sono state coerenti con quelle osservate negli studi clinici condotti negli adulti con tenofovir disoproxil (vedere paragrafi 4.8 *Tabella riassuntiva delle reazioni indesiderate* e 5.1).

Nei pazienti pediatrici infetti da HBV, di età compresa tra 2 e < 18 anni, 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

Anziani

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 compromissione renale

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

Segnalazione delle reazioni indesiderate sospette

La segnalazione delle reazioni indesiderate 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 indesiderata sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

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 e effetti farmacodinamici

Tenofovir disoproxil fumarato è il sale fumarato 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 $\mu\text{mol/L}$.

Dati relativi all'HIV

Attività in vitro degli antivirali HIV: La concentrazione di tenofovir necessaria per l'inibizione del 50% (EC₅₀) 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 monocyte/macrofaghe. Tenofovir è attivo *in vitro* contro HIV-2, con EC₅₀ 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/mm³, la media dell'HIV-1 RNA del plasma basale era 3,4 log₁₀ 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 log₁₀ (DAVG₂₄) era di -0,03 log₁₀ copie/mL e -0,61 log₁₀ 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/mm³ per il tenofovir disoproxil 245 mg rispetto a -11 cellule/mm³ per il placebo, valore p = 0,0008). La risposta antivirale a tenofovir disoproxil è stata durevole per 48 settimane (DAVG₄₈ è stata -0,57 log₁₀ 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/mm³, l'HIV-1 RNA plasmatico medio basale era 4,91 log₁₀ copie/mL, 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 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 log₁₀ copie/mL; +169 e 167 cellule/mm³ 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 log₁₀ copie/mL; +263 e +283 cellule/mm³ 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 studiata sulla linea cellulare HepG2 2.2.15. I valori di EC₅₀ per tenofovir erano nell'intervallo tra 0,14 e 1,5 µmol/L, con valori di CC₅₀ (50% della concentrazione citotossica) > 100 µmol/L.

Resistenza: Non sono state identificate mutazioni HBV associate alla 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 verso lamivudina e telbivudina, hanno mostrato suscettibilità a tenofovir nell'intervallo da 0,7 a 3,4 volte, rispetto al ceppo selvatico del virus. Ceppi HBV, che esprimono le mutazioni rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V e rtM250V, associati a resistenza verso entecavir, hanno mostrato suscettibilità a tenofovir in un intervallo da 0,6 a 6,9 volte, rispetto al ceppo selvatico del virus. Ceppi HBV che esprimono le 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 ceppo selvatico del virus. I virus che contengono la mutazione rtA181T rimangono sensibili a tenofovir con valori di EC₅₀ 1,5 volte rispetto al ceppo di tipo selvatico del virus.

Efficacia e sicurezza clinica

Nella malattia compensata e scompensata, la dimostrazione dei benefici di tenofovir 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 esposti in precedenza (*naive*), 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 nei pazienti compensati sono stati dimostrati anche sulla base di risposte istologiche.

Esperienza in pazienti con malattia epatica compensata alla 48^a settimana (studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103)

I risultati a 48 settimane su pazienti adulti con malattia epatica compensata, ottenuti da due studi randomizzati di fase III, in doppio cieco, di confronto tra tenofovir disoproxil e adefovir dipivoxil, sono presentati nella Tabella 3 sottostante. Lo studio GS-US-174-0103 è stato condotto su 266 pazienti HBeAg positivi (randomizzati e trattati), mentre lo studio GS-US-174-0102 è stato condotto su 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. Per quanto riguarda la risposta istologica (definita come miglioramento dell'indice necroinfiammatorio di Knodell di almeno 2 punti, senza peggioramento della fibrosi), alla 48^a settimana entrambi i trattamenti hanno prodotto risultati simili (vedere la Tabella 3 sottostante).

Nello studio GS-US-174-0103, alla 48^a settimana, 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 (vedere la Tabella 3 sottostante).

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

Parametro	Studio 174-0102 (HBeAg negativi)		Studio 174-0103 (HBeAg positivi)	
	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
Mediana della riduzione di HBV DNA rispetto al valore basale^c (log ₁₀ copie/mL)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 copie/mL (< 69 UI/mL)	93*	63	76*	13
ALT (%) ALT normalizzate ^d	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	0/0

* 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 valore 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 che, al basale, avevano ALT superiori ai livelli normali (ULN).

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 esposti in precedenza ai nucleosidi (n = 51), nei pazienti non esposti in precedenza ai nucleosidi (n = 375) e nei pazienti con ALT nella norma (n = 21) e non nella norma (n = 405) al basale. Quarantanove dei 51 pazienti esposti in precedenza ai nucleosidi erano stati precedentemente trattati con lamivudina. Il 73% dei pazienti

esposti in precedenza ai nucleosidi e il 69% dei pazienti non esposti 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 negli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, oltre le 48 settimane

Negli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, i pazienti, dopo aver ricevuto il trattamento in doppio-cieco per 48 settimane (sia tenofovir disoproxil 245 mg, sia adefovir dipivoxil 10 mg), 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

Parametro ^a	Studio 174-0102 (HBeAg negativi)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Settimana	96 ^b	144 ^c	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 UI/mL)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) ALT normalizzate ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
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) – Vengono inclusi nel denominatore i pazienti che hanno interrotto la terapia, in qualsiasi momento, prima della 384^a settimana, a causa di un definito obiettivo del protocollo, così come coloro che hanno completato la terapia fino alla 384^a settimana.

^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 che, al basale, avevano ALT superiori ai livelli normali.

^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 240^a settimana 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-tenofovir disoproxil).

^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

Parametro ^a	Studio 174-0103 (HBeAg positivi)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Settimana	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 copie/mL (< 69 UI/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) – Vengono inclusi nel denominatore i pazienti che hanno interrotto la terapia prima della 384^a settimana a causa di un definito obiettivo del protocollo, così come coloro che hanno completato la terapia fino alla 384^a settimana.

^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 che, al basale, avevano ALT superiori ai livelli normali.

^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-tenofovir disoproxil).

^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.

Per 331/489 pazienti che avevano proseguito gli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, a 240 settimane erano disponibili dati accoppiati relativi alla biopsia epatica, al basale e alla 240^a settimana, (vedere Tabella 6 seguente). Il 95% (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 240^a settimana, con una riduzione del punteggio di fibrosi secondo Ishak di almeno 2 punti.

Tabella 6: Risposta istologica (%) alla 240^a settimana, 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 = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Risposta istologica ^{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 240^a settimana. 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 log₁₀ copie/mL (n = 27). Il trattamento con tenofovir disoproxil 245 mg è stato associato ad un cambiamento medio di HBV DNA sierico, rispetto al basale, nei pazienti per i quali erano disponibili dati a 48 settimane, di -5,74 log₁₀ 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)

In uno studio randomizzato, in doppio cieco (studio GS-US-174-0106), su pazienti adulti HBeAg positivi e HBeAg negativi, con viremia persistente (HBV DNA ≥ 1.000 copie/mL) durante il trattamento con adefovir dipivoxil 10 mg per più di 24 settimane, è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di tenofovir disoproxil 245 mg o tenofovir disoproxil 245 mg più 200 mg di emtricitabina. Al basale, il 57% dei pazienti randomizzati nel braccio di trattamento con tenofovir disoproxil rispetto al 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), rispetto al 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), contro il 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 d'intensificare il trattamento con emtricitabina più tenofovir disoproxil in aperto. Sono in corso studi a lungo termine, in pazienti HBV monoinfetti, per valutare il rapporto beneficio/rischio della bi-terapia con emtricitabina più tenofovir disoproxil.

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, condotto su pazienti con malattia epatica scompensata, al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia di tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabina più tenofovir disoproxil (n = 45), ed entecavir (n = 22). Nel braccio di trattamento con tenofovir disoproxil, i pazienti avevano, al basale, un punteggio CPT medio di 7,2, livelli medi di HBV DNA di 5,8 log₁₀ copie/mL e livelli medi plasmatici di ALT di 61 U/I. 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 pazienti su 45 (20%) avevano, al basale, mutazioni associate a resistenza a lamivudina e/o adefovir dipivoxil. Gli obiettivi (endpoint) co-primari di sicurezza erano costituiti dall'interruzione dovuta ad un evento

avverso e l'incremento confermato di creatinina plasmatica $\geq 0,5$ mg/dL o dalla conferma del valore 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 relative alla comparazione 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

Parametro	Studio 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabina 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg o 1 mg) n = 22
Fallimento della tollerabilità (interruzione permanente del medicinale sperimentale dovuta ad un evento avverso emergente durante il trattamento) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Aumento confermato di creatinina sierica $\geq 0,5$ 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 (%) ALT normali	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Diminuzione ≥ 2 punti in CPT rispetto al basale n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Cambiamento medio del punteggio CPT, rispetto al basale	-0,8	-0,9	-1,3
Cambiamento medio del punteggio MELD, rispetto al basale	-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 nello studio GS-US-174-0108, oltre le 48 settimane

All'analisi basata sull'equazione "soggetti che non hanno completato il trattamento/che hanno cambiato trattamento = fallimento", alla 168^a settimana, 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.

Esperienza in pazienti con HBV resistente alla lamivudina (studio GS-US-174-0121), dopo 240 settimane

L'efficacia e la sicurezza di 245 mg di tenofovir disoproxil sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco (GS-US-174-0121), condotto 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). Solamente cinque presentavano, al basale, mutazioni associate a resistenza verso 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 log₁₀ copie/mL e le ALT medie erano 79 U/L.

Dopo 240 settimane di trattamento, 117 soggetti 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. Alla 240^a settimana, tra i soggetti HBeAg positivi randomizzati a tenofovir disoproxil, 16 su 65 (25%) hanno presentato perdita di HBeAg e 8 su 65 (12%) hanno presentato sierconversione ad anti-HBe40. Alla 240^a settimana, 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 sierconversione ad anti-HBe. Entro la 240^a settimana, due soggetti randomizzati a tenofovir disoproxil hanno presentato perdita di HBsAg, ma non sierconversione ad anti-HBs. Cinque soggetti randomizzati a emtricitabina più tenofovir disoproxil hanno presentato perdita di HBsAg e 2 di questi 5 soggetti hanno presentato sierconversione 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, in aperto, con tenofovir disoproxil, 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 dopo 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, in aperto, con tenofovir disoproxil, 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 dopo 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 che, al basale, presentavano mutazioni associate a resistenza a lamivudina e/o adefovir dipivoxil) hanno assunto tenofovir disoproxil per un massimo di 168 settimane. Alla 48^a settimana, i dati genotipici da coppie di isolati HBV, al basale e in trattamento, erano disponibili per 6/8 pazienti con HBV DNA > 400 copie/mL. In questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil. Un'analisi genotipica è stata condotta dopo la 48^a settimana per 5 soggetti del braccio tenofovir disoproxil. In nessun soggetto sono state riscontrate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil.

Nello studio GS-US-174-0121, 141, pazienti che avevano, al basale, sostituzioni associate a resistenza a lamivudina, hanno assunto tenofovir disoproxil per un massimo di 240 settimane. Complessivamente, 4 pazienti hanno presentato un episodio viremico (HBV DNA > 400 copie/mL) nel loro ultimo periodo di trattamento con tenofovir disoproxil. Tra questi, i dati di sequenza da coppie di 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 che presentavano, al basale, mutazioni associate a resistenza a lamivudina), hanno inizialmente assunto tenofovir disoproxil, in

cieco, per un massimo di 72 settimane e poi 51/52 pazienti sono passati a tenofovir disoproxil, in aperto (gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). Sono state eseguite valutazioni genotipiche in tutti i pazienti all'interno di questo gruppo con HBV DNA > 400 copie/mL dopo 48 (n = 6), 72 (n = 5), 96 (n = 4), 144 (n = 2) e 192 settimane (n = 3). Cinquantaquattro pazienti (inclusi 2 pazienti che presentavano, al basale, mutazioni di resistenza a lamivudina) avevano inizialmente ricevuto, in cieco, un trattamento placebo per 72 settimane e 52/54 pazienti avevano proseguito con tenofovir disoproxil (gruppo PLB-tenofovir disoproxil). Sono state eseguite valutazioni genotipiche in tutti i pazienti all'interno di questo gruppo con HBV DNA > 400 copie/mL dopo 96 (n = 17), 144 (n = 7) e dopo 192 settimane (n = 8). In questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil.

In uno studio pediatrico (GS-US-174-0144), i dati genotipici ottenuti da coppie d'isolati HBV, al basale e in trattamento, di pazienti che avevano ricevuto tenofovir disoproxil in cieco, erano disponibili alla 48^a settimana per 9/10 pazienti con HBV DNA plasmatico > 400 copie/mL. I dati genotipici ottenuti da coppie di isolati HBV, al basale e durante il trattamento, di pazienti con HBV DNA plasmatico > 400 copie/mL che erano passati dal gruppo di trattamento, in cieco, con tenofovir disoproxil (gruppo TDF-TDF) o dal gruppo di trattamento con placebo (gruppo PLB-tenofovir disoproxil), al trattamento, in aperto, con tenofovir disoproxil, dopo almeno 48 settimane di trattamento, in cieco, erano disponibili per 12/16 pazienti alla 96^a settimana, per 4/6 pazienti alla 144^a settimana e per 4/4 pazienti alla 192^a settimana. Alla 48^a, 96^a, 144^a o 192^a settimana, in questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza verso 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'extrapolazione 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 d'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 pediatriche 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, 8 pazienti pediatriche su 89 (9,0%) esposti a tenofovir disoproxil hanno interrotto il farmaco in studio a causa di eventi avversi renali. Cinque soggetti (5,6%) hanno avuto risultati delle analisi di laboratorio clinicamente coerenti con una tubulopatia renale prossimale, 4 dei quali hanno interrotto la terapia con tenofovir disoproxil (esposizione mediana a tenofovir disoproxil: 331 settimane).

Epatite B cronica: Nello studio GS-US-174-0115, 106 pazienti HBeAg negativi e HBeAg positivi di età compresa tra 12 e < 18 anni, con infezione cronica da HBV [HBV DNA $\geq 10^5$ copie/mL, livelli sierici elevati di ALT (≥ 2 volte rispetto al limite superiore della norma, ULN) o pregressi livelli sierici elevati di ALT nei 24 mesi precedenti], sono stati trattati con 245 mg di tenofovir disoproxil (n = 52) o placebo (n = 54) per 72 settimane. I pazienti non dovevano essere stati esposti in precedenza (*naive*) a 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). In totale, alla 72^a settimana, nell'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 di ALT erano normalizzati alla 72^a settimana, in confronto al 31% (13/42) del gruppo placebo. La risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è stata comparabile nei pazienti non esposti in precedenza (*naive*) ai 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 72^a settimana, nel 96% (27/28) dei pazienti con attività immunologica (HBV DNA $\geq 10^5$ copie/mL, livelli sierici di ALT > 1,5 volte l'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 72^a settimana, in confronto al 34% (11/32) del gruppo placebo.

Dopo 72 settimane di trattamento randomizzato in cieco, ogni soggetto poteva passare al trattamento con tenofovir disoproxil, in aperto, fino alla settimana 192. Dopo 72 settimane, la soppressione virologica è stata mantenuta per coloro che ricevevano tenofovir disoproxil, in doppio cieco, seguito da tenofovir disoproxil, in aperto (gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): alla 192^a settimana, l'86,5% (45/52) dei soggetti del gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL. Tra i soggetti che hanno ricevuto il placebo durante il periodo in doppio cieco, la percentuale di soggetti con valori di HBV DNA < 400 copie/mL è salita bruscamente dopo aver iniziato il trattamento, in aperto, con tenofovir disoproxil (gruppo PLB-tenofovir disoproxil): alla 192^a settimana, il 74,1% (40/54) dei soggetti del gruppo PLB-tenofovir disoproxil aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL. Alla 192^a settimana, nel gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil, la percentuale di soggetti con valori delle ALT normalizzati era del 75,8% (25/33) tra coloro che erano HBeAg positivi al basale e del 100,0% (2 su 2 soggetti) tra coloro

che erano HBeAg negativi al basale. Alla 192^a settimana, si sono registrate percentuali simili di soggetti che hanno presentato sierconversione ad anti-HBe nei gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil e PLB-tenofovir disoproxil (rispettivamente, 37,5% e 41,7%).

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

Tabella 8: Valutazione della densità minerale ossea, al basale, dopo 72 e 192 settimane

	Basale		72 ^a settimana		192 ^a settimana	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Z-score medio della BMD (SD) spina lombare ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) spina lombare ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Z-score medio della BMD (SD) corpo intero ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) corpo intero ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
BMD spina lombare minimo decremento 6% ^b	NA	NA	1,9% (1 soggetto)	0%	3,8% (2 soggetti)	3,7% (2 soggetti)
BMD corpo completo minimo decremento 6% ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 soggetto)
Aumento % medio BMD spina lombare	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Aumento % medio BMD corpo intero	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = Non applicabile

^aZ-score della BMD non aggiustati per altezza e peso

^bEndpoint primario di sicurezza fino alla 72^a settimana

Nello studio GS-US-174-0144, 89 pazienti HBeAg negativi e HBeAg positivi, di età compresa tra 2 e < 12 anni, con epatite B cronica, hanno ricevuto tenofovir disoproxil in dose da 6,5 mg/kg, fino a una dose massima di 245 mg, (n = 60) o placebo (n = 29) una volta al giorno per 48 settimane. Al momento dello screening, i soggetti non dovevano essere stati esposti in precedenza (*naive*) a tenofovir disoproxil e dovevano avere HBV DNA > 10⁵ copie/mL (~ 4,2 log₁₀ UI/mL) e ALT > 1,5 × il limite superiore della norma (ULN). Alla 48^a settimana, nel 77% (46/60) dei pazienti del gruppo trattato con tenofovir disoproxil e nel 7% (2/29) dei pazienti del gruppo placebo, sono stati riscontrati valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Alla 48^a settimana, i livelli di ALT sono risultati normalizzati nel 66% (38/58) dei pazienti del gruppo tenofovir disoproxil e nel 15% (4/27) del gruppo placebo. Alla 48^a settimana, il 25% (14/56) dei pazienti del gruppo tenofovir disoproxil e il 24% (7/29) dei pazienti del gruppo placebo ha raggiunto la sierconversione HBeAg.

Alla 48^a settimana, la risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è stata comparabile nei pazienti non esposti in precedenza (*naive*) e nei pazienti esposti, con il 76% (38/50) dei soggetti non esposti e l'80% (8/10) dei pazienti esposti che ha raggiunto valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Alla 48^a settimana, la risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è stata simile anche nei soggetti HBeAg negativi e i soggetti HBeAg positivi al basale, con il 77% (43/56) dei soggetti HBeAg positivi e il 75,0% (3/4) dei soggetti HBeAg negativi che ha raggiunto valori di HBV DNA < 400 copie/mL

(69 UI/mL). Al basale, la distribuzione dei genotipi di HBV era simile tra il gruppo tenofovir disoproxil e il gruppo placebo. La maggior parte dei soggetti apparteneva al genotipo C (43,8%) o D (41,6%), mentre i genotipi A e B avevano una frequenza inferiore e paragonabile (6,7% ciascuno). Solo un soggetto randomizzato nel gruppo tenofovir disoproxil, al basale, presentava il genotipo E. In generale, le risposte al trattamento con tenofovir disoproxil sono state simili per i genotipi A, B, C ed E [alla 48^a settimana, il 75-100% dei soggetti ha raggiunto valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL)], con un tasso di risposta più basso nei soggetti con infezione da genotipo D (55%).

Dopo almeno 48 settimane di trattamento randomizzato in cieco, ogni soggetto poteva passare al trattamento in aperto con tenofovir disoproxil fino alla 192^a settimana. Dopo 48 settimane, la soppressione virologica è stata mantenuta per coloro che ricevevano tenofovir disoproxil in doppio cieco, seguito da tenofovir disoproxil in aperto (gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil / TDF-TDF): alla 192^a settimana, l'83,3% (50/60) dei soggetti del gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Tra i soggetti che hanno ricevuto il placebo durante il periodo in doppio cieco, la percentuale di soggetti con valori di HBV DNA < 400 copie/mL è salita bruscamente dopo aver ricevuto il trattamento in aperto con tenofovir disoproxil (gruppo PLB-tenofovir disoproxil): alla 192^a settimana, il 62,1% (18/29) dei soggetti del gruppo PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF) aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL. Alla 192^a settimana, nei gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil e PLB-tenofovir disoproxil, la percentuale di soggetti con i valori della ALT normalizzati era, rispettivamente, del 79,3% e 59,3% (sulla base dei criteri del laboratorio centrale). Alla 192^a settimana, nei gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil e PLB-tenofovir disoproxil, percentuali simili di soggetti hanno presentato sierconversione HBeAg (rispettivamente 33,9% e 34,5%). In entrambi i gruppi di trattamento, dopo 192 settimane, nessun soggetto ha presentato sierconversione HBsAg. Alla 192^a settimana, i tassi di risposta al trattamento con tenofovir disoproxil sono stati mantenuti per tutti i genotipi A, B e C (80-100%) nel gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF). Alla 192^a settimana, nei soggetti con infezione da genotipo D (77%), è stato ancora osservato un tasso di risposta più basso che, però, era migliorato rispetto ai risultati della 48^a settimana (55%).

I dati della densità minerale ossea (BMD) dello studio GS-US-174-0144 sono riassunti nella Tabella 9:

Tabella 9: Valutazione della densità minerale ossea, al basale, alla settimana 48 e alla settimana 192

	Basale		48 ^a settimana		192 ^a settimana	
	Tenofovir disoproxil	PLB	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF)	PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF)	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF)	PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF)
Z-score medio della BMD (SD) spina lombare	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) spina lombare	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Z-score medio della BMD (SD) corpo intero	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) corpo intero	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Diminuzione ≥ 4% dal basale dell'incidenza cumulativa della	NA	NA	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%

BMD spina lombare ^a						
Diminuzione \geq 4% dal basale dell'incidenza cumulativa della BMD corpo completo ^a	NA	NA	6,7%	0%	6,7%	0%
Aumento % medio BMD spina lombare	NA	NA	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Aumento % medio BMD corpo completo	NA	NA	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NA = Non applicabile

^a Nessun soggetto aggiuntivo ha avuto riduzioni \geq 4% della BMD oltre la 48^a settimana

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Viread 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 è un estere solubile in acqua, profarmaco che viene rapidamente convertito *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 μ g/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 μ mol/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 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 anni) infetti da HIV-1, con peso corporeo ≥ 35 kg. I valori medi (\pm DS) di C_{max} e AUC_{tau} sono, rispettivamente, $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/mL}$ e $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. L'esposizione a tenofovir ottenuta in pazienti adolescenti trattati con dosi orali giornaliere di tenofovir disoproxil 245 mg è stata simile all'esposizione ottenuta in adulti trattati con dosi giornaliere di tenofovir disoproxil 245 mg.

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

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni, con infezione da HBV e trattati con una dose orale giornaliera pari a 6,5 mg/kg di peso corporeo di tenofovir disoproxil (compressa o granulato), fino a una dose massima di 245 mg, l'esposizione a tenofovir è stata simile all'esposizione ottenuta nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni con infezione da HIV-1 trattati con una dose orale giornaliera di tenofovir disoproxil pari a 6,5 mg/kg di peso corporeo, fino a una dose massima di 245 mg.

Non sono stati ancora condotti studi farmacocinetici con compresse da 245 mg di tenofovir disoproxil in bambini di età inferiore a 12 anni o con compromissione renale.

Compromissione 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 non infetti da HIV né HBV con vari

gradi di deterioramento 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 severa 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 lieve, moderata e severa compromissione renale. Le raccomandazioni relative al dosaggio in pazienti con deterioramento renale, con aumentati intervalli di somministrazione, portano come risultato atteso a più alti livelli picchi di concentrazioni plasmatiche e più bassi livelli di C_{min} rispetto a quanto si osserva con normale funzione renale. Le implicazioni cliniche di tutto ciò sono sconosciute.

Nei pazienti con insufficienza renale all'ultimo stadio (end-stage renal disease, ESRD) (CrCl < 10 mL/min) che richiede emodialisi, le concentrazioni di tenofovir durante la dialisi sono sostanzialmente aumentate per 48 ore raggiungendo una C_{max} media di 1.032 ng/mL e una media AUC_{0-48h} di 42.857 ng·h/mL.

Si raccomanda che l'intervallo di somministrazione di tenofovir disoproxil 245 mg sia modificato in pazienti adulti con clearance della creatinina < 50 mL/min o in pazienti che già presentano ESRD che necessita di dialisi. (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 compromissione 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 non infetti da HIV né 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 compromissione epatica severa.

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 stimulate da fitoemagglutinina è stata riscontrata attorno alle 10 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici di sicurezza farmacologica 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.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental risk assessment, ERA)

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

Croscarmellosa sodica
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato (E572)
Cellulosa microcristallina (E460)
Amido pregelatinizzato

Film di rivestimento

Glicerolo triacetato (E1518)
Ipromellosa (E464)
Lacca alluminio indaco carminio (E132)
Lattosio monoidrato
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura in polipropilene a prova di bambino, contenente 30 compresse rivestite con film e gel di silice come essiccante.

Sono disponibili le seguenti confezioni: confezionamento esterno contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e confezionamento esterno contenente 90 (3 flaconi 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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/01/200/001
EU/1/01/200/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 febbraio 2002
Data del rinnovo più recente: 14 dicembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viread 33 mg/g granulato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni misurino eroga un grammo di granulato, che contiene 33 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).

Eccipiente con effetti noti

un grammo di granulato contiene 622 mg di mannitolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato.

Granulato rivestito bianco, dal gusto mascherato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezione da HIV-1

Viread 33 mg/g granulato è indicato, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di pazienti pediatriche di età compresa tra 2 e < 6 anni e di età superiore a 6 anni, per i quali una forma farmaceutica solida non è appropriata, infetti da HIV-1, resistenti agli NRTI o nei quali i medicinali di prima linea esercitino effetti tossici.

Viread 33 mg/g granulato è indicato anche in associazione con altri medicinali antiretrovirali in adulti infetti da HIV-1 per i quali una forma farmaceutica solida non è appropriata.

Negli adulti, la dimostrazione dei benefici di Viread nell'infezione da HIV-1 è fondata sui risultati di uno studio in pazienti non pretrattati, che ha incluso pazienti con un'alta carica virale (> 100.000 copie/mL) e studi in cui Viread è stato aggiunto alla terapia di base ottimizzata (principalmente triplice terapia) in pazienti precedentemente trattati con medicinali antiretrovirali che avevano dimostrato insufficiente risposta virologica precoce (< 10.000 copie/mL; la maggior parte dei pazienti aveva < 5.000 copie/mL).

La scelta di utilizzare Viread per trattare pazienti infetti da HIV-1 con precedenti esperienze di trattamento con antiretrovirali si deve basare sui risultati di test individuali di resistenza virale e/o sulle terapie pregresse.

Infezione da epatite B

Viread 33 mg/g granulato è indicato per il trattamento dell'epatite B cronica in adulti per i quali una forma farmaceutica solida non è appropriata, con:

- malattia epatica compensata, con evidenza di replicazione virale attiva, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica d'infiammazione attiva e/o di 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).

Viread 33 mg/g granulato è indicato anche nel trattamento dell'epatite B cronica nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 18 anni per i quali una forma farmaceutica solida non è appropriata, con:

- malattia epatica compensata ed evidenza di malattia immunitaria attiva, ovvero replicazione virale attiva e livelli sierici di ALT persistentemente elevati, oppure evidenza istologica d'inflammatione da moderata a grave e/o di fibrosi. Per quanto concerne la decisione di iniziare il trattamento nei pazienti pediatrici, vedere i paragrafi 4.2, 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 del campo dell'infezione da HIV e/o nel trattamento dell'epatite B cronica.

Posologia

HIV-1 ed epatite B cronica

Adulti e adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni con peso ≥ 35 kg:

La dose raccomandata di Viread per il trattamento dell'infezione da HIV o per il trattamento dell'epatite B cronica è di 245 mg, equivalenti a 7,5 misurini di granulato, una volta al giorno, assunta per via orale con il cibo.

Viread è disponibile anche sotto forma di compresse rivestite con film da 245 mg per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e dell'epatite B cronica nei pazienti adulti e adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni e peso corporeo ≥ 35 kg.

Bambini di età compresa tra 2 e < 12 anni:

La dose raccomandata è di 6,5 mg di tenofovir disoproxil per chilogrammo di peso corporeo una volta al giorno, assunta con il cibo. Fare riferimento alla Tabella 1.

Sono disponibili dati clinici limitati per quanto riguarda il dosaggio di 6,5 mg/kg del granulato. È quindi necessario monitorare attentamente l'efficacia e la sicurezza di tale dosaggio.

Tabella 1: Dosaggio per i bambini di età compresa tra 2 e < 12 anni

Peso corporeo (kg)	Una volta al giorno Misurini di granulato	Dose totale (mg) di tenofovir disoproxil
da 10 a < 12	2	65
da 12 a < 14	2,5	82
da 14 a < 17	3	98
da 17 a < 19	3,5	114
da 19 a < 22	4	131
da 22 a < 24	4,5	147
da 24 a < 27	5	163
da 27 a < 29	5,5	180
da 29 a < 32	6	196
da 32 a < 34	6,5	212
da 34 a < 35	7	229
≥ 35	7,5	245

Viread è disponibile anche sotto forma di compresse rivestite con film da 123 mg, 163 mg e 204 mg per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e dell'epatite B cronica nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e < 12 anni e peso corporeo compreso tra ≥ 17 e < 35 kg per i quali sia idonea una forma farmaceutica solida. Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi medicinali.

La decisione di trattare i pazienti pediatrici (adolescenti e bambini) deve essere basata su un'attenta considerazione delle necessità del singolo paziente e fare riferimento alle linee guida attuali relative al trattamento dei pazienti pediatrici inclusi i dati istologici basali. Devono essere considerati attentamente i benefici della soppressione virologica a lungo termine con una terapia prolungata rispetto ai rischi, tra cui la comparsa di un virus dell'epatite B resistente e le incertezze relative all'impatto nel lungo periodo in termini di tossicità ossea e renale (vedere paragrafo 4.4).

I livelli sierici di ALT devono essere persistentemente elevati per almeno 6 mesi prima di trattare i pazienti pediatrici con malattia epatica compensata dovuta a epatite B cronica HBeAg positiva, e per almeno 12 mesi nel caso dei pazienti con malattia HBeAg negativa.

Durata del trattamento negli adulti e nei pazienti pediatrici con 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 12 mesi dopo conferma di sieroconversione HBe (perdita di HBeAg e HBV DNA con rilevazione anti-HBe in due campioni consecutivi di siero ad almeno 3-6 mesi di distanza) o fino a sieroconversione HBs o in caso di perdita di efficacia (vedere paragrafo 4.4). Dopo l'interruzione del trattamento, i livelli sierici delle ALT e dell'HBV DNA devono essere monitorati regolarmente 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. L'interruzione del trattamento può essere presa in considerazione anche dopo il raggiungimento di una stabile soppressione virologica (per almeno 3 anni) purché, dopo l'interruzione del trattamento, i livelli sierici delle ALT e dell'HBV DNA siano monitorati regolarmente per rilevare recidive virologiche tardive. Con un trattamento prolungato oltre i 2 anni, si raccomanda di rivalutare con regolarità l'appropriatezza per il paziente della terapia applicata.

Nei pazienti adulti con malattia epatica scompensata o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata.

Dose dimenticata

Se il paziente dimentica una dose di Viread entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere Viread al più presto, con il cibo, e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di Viread 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 1 ora dall'assunzione di Viread, deve assumere un'altra dose. Se il paziente vomita oltre 1 ora dopo l'assunzione di Viread, non è necessario che assuma un'altra dose.

Popolazioni speciali

Anziani

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

Compromissione 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 compromissione renale moderata e severa (clearance della creatinina < 50 mL/min) sono limitati e i dati di sicurezza a lungo termine non sono stati valutati nei pazienti con lieve compromissione renale (clearance della creatinina tra 50 e 80 mL/min). Pertanto, nei pazienti adulti con problemi renali tenofovir disoproxil

deve essere utilizzato solo se i benefici potenziali del trattamento si possono considerare superiori ai rischi potenziali. Adattamenti della dose di tenofovir disoproxil 33 mg/g granulato sono raccomandati nei pazienti con clearance della creatinina < 50 mL/min.

Compromissione renale lieve (clearance della creatinina tra 50 e 80 mL/min)

Pochi dati da studi clinici supportano la somministrazione di una dose unica giornaliera di 245 mg di tenofovir disoproxil equivalenti a 7,5 misurini di granulato, nei pazienti con lieve compromissione renale.

Adattamenti della dose giornaliera di tenofovir disoproxil 33 mg/g granulato sono raccomandati nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina tra 30 e 49 mL/min) o severa (clearance della creatinina < 30 mL/min), 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 compromissione renale, incluse patologie renali all'ultimo stadio che richiedono emodialisi. Questi dati di modelli farmacocinetici non sono stati confermati 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).

Compromissione renale moderata (clearance della creatinina tra 30 e 49 mL/min)

Si raccomanda la somministrazione di 132 mg (4 misurini) di tenofovir disoproxil 33 mg/g granulato una volta al giorno.

Compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) e pazienti in emodialisi

Per i pazienti con clearance della creatinina di 20-29 mL/min: si raccomanda la somministrazione di 65 mg (2 misurini) di tenofovir disoproxil 33 mg/g granulato una volta al giorno.

Per i pazienti con clearance della creatinina di 10-19 mL/min: si raccomanda la somministrazione di 33 mg (1 misurino) di tenofovir disoproxil 33 mg/g granulato una volta al giorno.

Pazienti in emodialisi: 16,5 mg (0,5 misurini) di tenofovir disoproxil 33 mg/g granulato possono essere somministrati dopo il completamento di ogni seduta di emodialisi di 4 ore.

Questi adattamenti di dose non sono stati confermati in studi clinici. Pertanto, la risposta clinica al trattamento e la funzione renale devono essere strettamente monitorate (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

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 compromissione 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 Viread 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).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di tenofovir disoproxil nei bambini infetti da HIV-1 o con epatite B cronica sotto i 2 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Viread granulato deve essere dosato con il misurino dosatore fornito in dotazione. Un misurino raso eroga 1 g di granulato, che contiene 33 mg di tenofovir disoproxil. Viread granulato deve essere

miscelato in un recipiente con del cibo morbido che non debba essere masticato, ad esempio yogurt, purea di mele, omogeneizzati. Un misurino raso di granulato deve essere miscelato con un cucchiaino (15 mL) di cibo morbido. La miscela deve essere ingerita immediatamente e per intero. Viread granulato non deve essere miscelato con sostanze liquide.

Viread deve essere assunto una volta al giorno, per via orale, con il cibo.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In generale

Il test degli anticorpi HIV dovrebbe essere proposto a tutti i pazienti con infezione da HBV, prima d'iniziare la terapia con tenofovir disoproxil (vedere sotto il paragrafo *Co-infezione da HIV-1 ed epatite B*).

Epatite B

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

Co-somministrazione con altri medicinali

- Viread non deve essere co-somministrato con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide.
- Viread non deve essere co-somministrato con adefovir dipivoxil.
- La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Terapia tripla con nucleosidi/nucleotidi

Quando tenofovir disoproxil è stato somministrato a pazienti 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, compromissione renale, creatinina elevata, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (incluso sindrome di Fanconi) (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio della funzione renale

Si raccomanda la misurazione della clearance della creatinina in tutti i pazienti prima d'iniziare la terapia con tenofovir disoproxil, mentre la funzione renale (clearance della creatinina e fosfato sierico) deve essere monitorata 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 compromissione renale è necessario un controllo più frequente della funzione renale.

Gestione della funzione renale

Nel caso di concentrazioni di fosfato sierico < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) o clearance della creatinina 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). Va considerata anche la possibilità d'interrompere la terapia con tenofovir disoproxil nei pazienti adulti che presentano clearance della creatinina diminuita a < 50 mL/min o una diminuzione del fosfato sierico a < 1,0 mg/dL (0,32 mmol/L). 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.

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 compromissione 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 il trasportatore 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 disoproxil 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/min, inclusi i pazienti in emodialisi

I dati di sicurezza ed efficacia relativi a tenofovir disoproxil nei pazienti con compromissione 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 compromissione renale moderata o severa (clearance della creatinina < 50 mL/min), la dose giornaliera deve essere adattata e la funzione renale strettamente monitorata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Effetti a livello osseo

Le anomalie delle ossa, come l'osteomalacia che può manifestarsi come dolore osseo persistente o in peggioramento e raramente contribuire a fratture, possono essere associate a tubulopatia renale prossimale indotta da tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.8).

In studi clinici controllati randomizzati della durata massima di 144 settimane in pazienti infetti da HIV o HBV sono state osservate riduzioni della densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) con tenofovir disoproxil (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). Queste diminuzioni della BMD sono generalmente migliorate dopo l'interruzione del 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.

In generale, alla luce delle anomalie delle ossa associate a tenofovir disoproxil e delle limitazioni dei dati a lungo termine sull'impatto di tenofovir disoproxil sulla salute ossea e il rischio di fratture, per i pazienti con osteoporosi o con fratture ossee pregresse devono essere presi in considerazione regimi terapeutici alternativi.

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 d'integrazioni.

Effetti a livello renale

Nello studio clinico GS-US-104-0352 sono state segnalate reazioni indesiderate a livello renale coerenti con una tubulopatia renale prossimale in pazienti pediatriche infette 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.

Co-somministrazione e rischio di tossicità a livello renale

Sono valide le stesse raccomandazioni formulate per gli adulti (vedere sopra).

Compromissione renale

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

Effetti a livello osseo

Viread 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 sono incerti (vedere paragrafo 5.1).

Se si rilevano o si sospettano anomalie delle ossa nei pazienti pediatriche, deve essere richiesto un consulto con un endocrinologo e/o un nefrologo.

Malattia epatica

Nei pazienti con trapianto di fegato i dati di sicurezza ed efficacia sono limitati.

I dati di sicurezza ed efficacia di tenofovir disoproxil sono limitati nei pazienti infetti da HBV con malattia epatica scompensata e un punteggio di Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. Questi pazienti

possono essere a maggior rischio di reazioni indesiderate 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 severe, 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*).

Uso con determinati agenti antivirali del virus dell'epatite C

La co-somministrazione di tenofovir disoproxil con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ha dimostrato di aumentare le concentrazioni plasmatiche di tenofovir, specialmente se utilizzato in combinazione con un regime per HIV contenente tenofovir disoproxil e un potenziatore farmacocinetico (ritonavir o cobicistat). Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil nell'ambito della co-somministrazione con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir ed un potenziatore farmacocinetico. Devono essere considerati i potenziali rischi e benefici associati alla somministrazione contemporanea di ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e tenofovir disoproxil somministrati insieme ad un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato (ad es. atazanavir o darunavir), in particolare nei pazienti ad aumentato rischio di disfunzione renale. I pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir contemporaneamente a tenofovir disoproxil somministrati insieme ad un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato devono essere monitorati per reazioni indesiderate correlate al tenofovir disoproxil.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo

stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleos(t)idici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati 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 riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni indesiderate riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonica, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disordini neurologici sono transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleos(t)idici che presenta manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. 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 severa 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 instaurato un trattamento, se necessario.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); 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 severa, 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.

Anziani

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

Viread granulato contiene mannitolo, che può avere un lieve effetto lassativo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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, è basso il potenziale d'interazioni tra tenofovir ed altri medicinali mediate dal CYP450.

Terapie concomitanti non raccomandate

Viread non deve essere co-somministrato con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide.

Viread non deve essere co-somministrato con adefovir dipivoxil.

Didanosina

La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e Tabella 2).

Medicinali escreti per via renale

Dal momento che tenofovir viene principalmente eliminato dai reni, la co-somministrazione 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 co-somministrati.

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).

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

Altre interazioni

Le interazioni tra tenofovir disoproxil e altri medicinali sono riportate nella Tabella 2 sotto 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 2: Interazioni tra tenofovir disoproxil e altri medicinali

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Inibitori delle proteasi		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{max} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{max} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Nessun effetto significativo sui parametri farmacocinetici di lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, incluse patologie renali. La funzione renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Nessun effetto significativo sui parametri farmacocinetici di darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Non è raccomandato l'aggiustamento della dose. L'aumento dell'esposizione a tenofovir può potenziare gli eventi avversi associati, 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, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
NRTI		
Didanosina	La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina ha comportato un aumento pari al 40-60% dell'esposizione sistemica alla didanosina.	<p>Non è raccomandata la somministrazione contemporanea di tenofovir disoproxil e didanosina (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>L'aumento dell'esposizione alla didanosina può aumentare il rischio di reazioni indesiderate correlate alla didanosina. Raramente sono state riportate pancreatite e acidosi lattica, talvolta fatali. La co-somministrazione di tenofovir disoproxil e didanosina alla dose giornaliera di 400 mg è stata associata ad una diminuzione significativa della conta di cellule CD4, possibilmente dovuta ad un'interazione intracellulare che incrementa i livelli di didanosina fosforilata (attiva). La riduzione a 250 mg della dose di didanosina co-somministrata 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.</p>
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir disoproxil non deve essere co-somministrato con adefovir dipivoxil (vedere paragrafo 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Non si sono verificate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando tenofovir disoproxil è stato co-somministrato con entecavir.

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Agenti antivirali del virus dell'epatite C (HCV)		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C _{max} : ↑ 68% C _{min} : ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% C _{min} : ↑ 47%	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e atazanavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 37% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Darunavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 48% Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% C _{max} : ↑ 64% C _{min} : ↑ 59%	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con ledipasvir/sofosbuvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità 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, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Dolutegravir AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C _{max} : ↑ 61% C _{min} : ↑ 115%	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità 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, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e atazanavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% C _{max} : ↓ 41% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42% C _{min} : ↔	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e lopinavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%</p>	Si prevede che la co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir ed efavirenz diminuisca le concentrazioni plasmatiche di velpatasvir. La co-somministrazione di sofosbuvir/velpatasvir con regimi contenenti efavirenz non è raccomandata.

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni indesiderate associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità 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, C_{max}, C_{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunavir (800 mg q.d.) + ritonavir (100 mg q.d.) + emtricitabina/tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voxicilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir, derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir e darunavir/ritonavir, può aumentare le reazioni indesiderate legate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. Non è stata stabilita la sicurezza di tenofovir disoproxil quando viene utilizzato con sofosbuvir/velpatasvir/voxicilaprevir e un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat).</p> <p>L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).</p>

Medicinale per categoria terapeutica (dose in mg)	Effetti sui livelli del farmaco Variazione percentuale media di AUC, C _{max} , C _{min}	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con 245 mg di tenofovir disoproxil
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

¹ Dati generati da somministrazione simultanea con ledipasvir/sofosbuvir. Una somministrazione separata (a 12 ore di distanza) ha fornito risultati simili.

² Il principale metabolita circolante di sofosbuvir.

³ Studio condotto con aggiunta di voxilaprevir 100 mg per raggiungere l'esposizione prevista a voxilaprevir nei pazienti con infezione da HCV.

Studi condotti con altri medicinali

Non si sono verificate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando tenofovir disoproxil è stato co-somministrato 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 elevato numero di dati in donne in gravidanza (oltre 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.

In letteratura, è stato dimostrato che l'esposizione a tenofovir disoproxil nel terzo trimestre di gravidanza riduce il rischio di trasmissione di HBV dalla madre al figlio se alle madri viene somministrato tenofovir disoproxil, in aggiunta all'immunoglobulina contro l'epatite B e al vaccino anti-epatite B ai neonati.

In tre studi clinici controllati, a 327 donne in gravidanza con infezione da HBV cronica è stato somministrato tenofovir disoproxil (245 mg) una volta al giorno dalla settimana gestazionale 28-32 fino a 1-2 mesi dopo il parto; le donne e i neonati sono stati seguiti fino a 12 mesi dopo il parto. Non sono emersi segnali di rischi per la sicurezza da questi dati.

Allattamento

Generalmente, se il neonato viene gestito adeguatamente per la prevenzione dell'epatite B alla nascita, una madre con epatite B può allattare il proprio neonato.

Tenofovir è escreto nel latte materno a livelli molto bassi e l'esposizione dei neonati attraverso il latte materno è considerata trascurabile. Sebbene i dati a lungo termine siano limitati, non sono state riportate reazioni indesiderate nei neonati allattati al seno e le madri infette da HBV trattate con tenofovir disoproxil possono allattare.

Al fine di evitare la trasmissione dell'HIV al lattante, si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno.

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 di macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere informati che l'insorgenza di capogiri è stata osservata 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, quali eventi rari, compromissione renale, insufficienza renale ed eventi non comuni di 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 Viread (vedere paragrafo 4.4).

HIV-1: Si può prevedere che circa un terzo dei pazienti sarà soggetto a reazioni indesiderate 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.

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

Esacerbazioni acute dell'epatite sono state osservate 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 indesiderate

La valutazione delle reazioni indesiderate per tenofovir disoproxil si basa sui dati di sicurezza da studi clinici e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio. Tutte le reazioni indesiderate sono riportate nella Tabella 3.

Studi clinici sull'HIV-1: La valutazione delle reazioni indesiderate da studi clinici relativi a HIV-1 si basa sull'esperienza di due studi in cui 653 pazienti adulti, 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 adulti non esposti in precedenza 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 sull'epatite B: Da dati di studi clinici, la valutazione delle reazioni indesiderate si basa principalmente sull'esperienza di due studi comparativi controllati, in doppio cieco, su 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 indesiderate osservate durante il trattamento prolungato di 384 settimane sono state coerenti con il profilo di sicurezza di tenofovir disoproxil. Dopo le prime 4 settimane di trattamento e dopo un declino iniziale di circa -4,9 mL/min (utilizzando l'equazione di Cockcroft-Gault) o -3,9 mL/min/1,73 m² (utilizzando l'equazione di modifica della dieta nelle patologie renali [modification of diet in renal disease, MDRD]), la velocità di declino annuale post basale della funzione renale osservata 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 m² per anno (utilizzando l'equazione MDRD).

Pazienti con malattia epatica scompensata: Nei pazienti con malattia epatica scompensata, è stato valutato il profilo di sicurezza di tenofovir disoproxil 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).

Nelle 48 settimane, 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 $\geq 0,5$ mg/dL o un valore confermato di fosfato sierico < 2 mg/dL; 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 il fallimento relativo alla 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 manifestato un incremento confermato di creatinina sierica $\geq 0,5$ mg/dL o un valore confermato di fosfato sierico < 2 mg/dL.

Alla 168^a settimana, 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 indesiderate nuove a tenofovir disoproxil.

Le reazioni indesiderate 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 indesiderate sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) o raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabella 3: Tabella di sintesi delle reazioni indesiderate associate a tenofovir disoproxil sulla base degli studi clinici e dell'esperienza successiva all'immissione in commercio

Frequenza	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	
Molto comune:	ipofosfatemia ¹
Non comune:	ipokaliemia ¹
Raro:	acidosi lattica
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune:	capogiro
Comune:	cefalea
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto comune:	diarrea, vomito, nausea
Comune:	dolore addominale, distensione addominale, flatulenza
Non comune:	pancreatite
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Comune:	transaminasi aumentate
Raro:	steatosi epatica, epatite
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Molto comune:	eruzione cutanea
Raro:	angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Comune:	densità minerale ossea diminuita ³
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
<i>Patologie renali e urinarie:</i>	
Non comune:	creatinina aumentata, tubulopatia renale prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi)
Raro:	insufficienza renale acuta, insufficienza renale, necrosi tubulare acuta, nefrite (incluso nefrite interstiziale acuta) ² , diabete insipido nefrogenico
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Molto comune:	astenia
Comune:	stanchezza

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

² Questa reazione indesiderata è stata identificata tramite sorveglianza successiva all'immissione in commercio 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).

³ La frequenza di questa reazione indesiderata è stata valutata sulla base dei dati di sicurezza ottenuti da diversi studi clinici con TDF in pazienti infetti da HBV. Vedere anche i paragrafi 4.4 e 5.1.

Descrizione di reazioni indesiderate selezionate

HIV-1 ed epatite B:

Compromissione renale

Poiché Viread 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 compromissione 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).

Acidosi lattica

Sono stati riportati casi di acidosi lattica con la somministrazione di tenofovir disoproxil da solo o in combinazione con altri antiretrovirali. I pazienti con fattori predisponenti, come i pazienti con malattia epatica scompensata o pazienti che stanno assumendo medicinali concomitanti noti per indurre

l'acidosi lattica, sono a rischio maggiore di sviluppare acidosi lattica grave durante il trattamento con tenofovir disoproxil, inclusi esiti fatali.

HIV-1:

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa 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 e l'epatite autoimmune); 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 mai esposti ai 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 aveva una mediana del tempo di insorgenza di 8 settimane, si è risolto con il proseguimento della terapia, e, nella maggioranza dei casi, è stato associato ad una riduzione $\geq 2 \log_{10}$ 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 relative ad esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

HIV-1

La valutazione delle reazioni indesiderate 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) infetti 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 indesiderate 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 indesiderate* 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 infetti 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, 8 su 89 pazienti pediatrici (9,0%) trattati con tenofovir disoproxil (esposizione mediana a tenofovir disoproxil pari a 331 settimane) hanno interrotto il farmaco in studio a causa di eventi avversi renali. Cinque soggetti (5,6%) hanno avuto risultati delle analisi di laboratorio clinicamente coerenti con una tubulopatia renale prossimale, 4 dei quali hanno interrotto la terapia con tenofovir disoproxil. 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 m². Tra questi,

3 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 indesiderate 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, per 72 settimane, con tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) o placebo (n = 54), e su uno studio randomizzato (studio GS-US-174-0144), condotto su 89 pazienti con epatite B cronica (di età compresa tra 2 e < 12 anni), trattati, per 48 settimane, con tenofovir disoproxil (n = 60) o placebo (n = 29). Le reazioni indesiderate osservate nei pazienti pediatrici trattati con tenofovir disoproxil sono state coerenti con quelle osservate negli studi clinici condotti negli adulti con tenofovir disoproxil (vedere paragrafi 4.8 *Tabella riassuntiva delle reazioni indesiderate* e 5.1).

Nei pazienti pediatrici infetti da HBV di età compresa tra 2 e < 18 anni 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

Anziani

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 compromissione renale

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

Segnalazione delle reazioni indesiderate sospette

La segnalazione delle reazioni indesiderate 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 indesiderata sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

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 e effetti farmacodinamici

Tenofovir disoproxil fumarato è il sale fumarato 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 $\mu\text{mol/L}$.

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_{IIIIB} è 1-6 $\mu\text{mol/L}$ nelle linee di cellule linfoidi e 1,1 $\mu\text{mol/L}$ 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 $\mu\text{mol/L}$ 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} (DAVG_{24}) 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 (DAVG_{24}) 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/mm³, l'HIV-1 RNA plasmatico medio basale era 4,91 log₁₀ copie/mL, 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 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 log₁₀ copie/mL; +169 e 167 cellule/mm³ 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 log₁₀ copie/mL; +263 e +283 cellule/mm³ 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 studiata sulla linea cellulare HepG2 2.2.15. I valori di EC₅₀ per tenofovir erano nell'intervallo tra 0,14 e 1,5 µmol/L, con valori di CC₅₀ (50% della concentrazione citotossica) > 100 µmol/L.

Resistenza: Non sono state identificate mutazioni HBV associate alla 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 verso lamivudina e telbivudina, hanno mostrato suscettibilità a tenofovir nell'intervallo da 0,7 a 3,4 volte, rispetto al ceppo selvatico del virus. Ceppi HBV, che esprimono le mutazioni rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V e rtM250V, associati a resistenza verso entecavir, hanno mostrato suscettibilità a tenofovir in un intervallo da 0,6 a 6,9 volte rispetto al ceppo selvatico del virus. Ceppi HBV che esprimono le 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 ceppo selvatico del virus. I virus che contengono la mutazione rtA181T rimangono sensibili a tenofovir con valori di EC₅₀ 1,5 volte rispetto al ceppo selvatico del virus.

Efficacia e sicurezza clinica

Nella malattia compensata e scompensata, la dimostrazione dei benefici di tenofovir disoproxil 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 esposti in precedenza (*naive*, 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 nei pazienti compensati sono stati dimostrati anche sulla base di risposte istologiche.

Esperienza in pazienti con malattia epatica compensata alla 48^a settimana (studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103)

I risultati a 48 settimane su pazienti adulti con malattia epatica compensata, ottenuti da due studi randomizzati di fase III in doppio cieco di confronto tra tenofovir disoproxil e adefovir dipivoxil, sono presentati nella Tabella 4 sottostante. Lo studio GS-US-174-0103 è stato condotto su 266 pazienti HBeAg positivi (randomizzati e trattati), mentre lo studio GS-US-174-0102 è stato condotto su 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. Per quanto riguarda la risposta istologica (definita come miglioramento dell'indice necroinfiammatorio di Knodell di almeno 2 punti, senza peggioramento della fibrosi di Knodell), alla 48^a settimana entrambi i trattamenti hanno prodotto risultati simili (vedere la Tabella 4 sottostante).

Nello studio GS-US-174-0103, alla 48^a settimana, 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

Tabella 4: Parametri di efficacia a 48 settimane in pazienti compensati HBeAg negativi e HBeAg positivi

Parametro	Studio 174-0102 (HBeAg negativi)		Studio 174-0103 (HBeAg positivi)	
	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
Mediana della riduzione di HBV DNA rispetto al valore basale^c (log ₁₀ copie/mL)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 copie/mL (< 69 UI/mL)	93*	63	76*	13
ALT (%) ALT normalizzate ^d	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	0/0

* 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 valore 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 che, al basale, avevano ALT superiori ai livelli normali (ULN).

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 esposti in precedenza ai nucleosidi (n = 51), nei pazienti non esposti in precedenza ai nucleosidi (n = 375) e nei pazienti con ALT nella norma (n = 21) e non nella norma (n = 405) al basale. Quarantanove dei 51 pazienti esposti in precedenza ai nucleosidi erano stati precedentemente trattati con lamivudina. Il 73% dei pazienti esposti in precedenza ai nucleosidi e il 69% dei pazienti non esposti hanno raggiunto la risposta completa al trattamento; il 90% dei pazienti esposti ai nucleosidi e l'88% dei pazienti non esposti 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 negli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, oltre le 48 settimane

Negli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, i pazienti, dopo aver ricevuto il trattamento in doppio-cieco per 48 settimane (sia tenofovir disoproxil 245 mg, sia adefovir dipivoxil 10 mg), 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 5 e 6 sottostanti).

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

Parametro ^a	Studio 174-0102 (HBeAg negativi)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Settimana	96 ^b	144 ^c	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 UI/mL)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) ALT normalizzate ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
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) – Vengono inclusi nel denominatore i pazienti che hanno interrotto la terapia, in qualunque momento, prima della 384^a settimana, a causa di un definito obiettivo del protocollo, così come coloro che hanno completato la terapia fino alla 384^a settimana.

^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 che, al basale, avevano ALT superiori ai livelli normali.

^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 240^a settimana 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-tenofovir disoproxil).

^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 6: Parametri di efficacia a 96, 144, 192, 240, 288 e 384 settimane di trattamento, in aperto, in pazienti compensati HBeAg positivi

Parametro ^a	Studio 174-0103 (HBeAg positivi)											
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Settimana	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 copie/mL (< 69 UI/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) – Vengono inclusi nel denominatore i pazienti che hanno interrotto la terapia prima della 384^a settimana a causa di un definito obiettivo del protocollo, così come coloro che hanno completato la terapia fino alla 384^a settimana.

^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 che, al basale, avevano ALT superiori ai livelli normali.

^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-tenofovir disoproxil).

^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.

Per 331/489 pazienti che avevano proseguito gli studi GS-US-174-0102 e GS-US-174-0103, a 240 settimane erano disponibili dati accoppiati relativi alla biopsia epatica al basale e alla 240^a settimana (vedere Tabella 7 seguente). Il 95% (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 240^a settimana, con una riduzione del punteggio di fibrosi secondo Ishak di almeno 2 punti.

Tabella 7: Risposta istologica (%) alla 240^a settimana, 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 = 176 ^c	Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 90 ^d
Risposta istologica ^{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 240^a settimana. 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 log₁₀ copie/mL (n = 27). Il trattamento con tenofovir disoproxil 245 mg è stato associato ad un cambiamento medio di HBV DNA sierico, rispetto al basale, nei pazienti per i quali erano disponibili dati a 48 settimane, di -5,74 log₁₀ 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)

In uno studio randomizzato, in doppio cieco (studio GS-US-174-0106), su pazienti adulti HBeAg positivi e HBeAg negativi, con viremia persistente (HBV DNA ≥ 1.000 copie/mL) durante il trattamento con adefovir dipivoxil 10 mg per più di 24 settimane, è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di tenofovir disoproxil 245 mg o tenofovir disoproxil 245 mg più 200 mg di emtricitabina. Al basale, il 57% dei pazienti randomizzati nel braccio di trattamento con tenofovir disoproxil rispetto al 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), contro 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), contro il 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 d'intensificare il trattamento con emtricitabina più tenofovir disoproxil in aperto. Sono in corso studi a lungo termine, in pazienti HBV monoinfetti, per valutare il rapporto beneficio/rischio della bi-terapia con emtricitabina più tenofovir disoproxil.

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, condotto su pazienti con malattia epatica scompensata, al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia di tenofovir disoproxil (n = 45), emtricitabina più tenofovir disoproxil (n = 45), ed entecavir (n = 22). Nel braccio di trattamento con tenofovir disoproxil, i pazienti avevano, al basale, un punteggio CPT medio di 7,2, livelli medi di HBV DNA di 5,8 log₁₀ copie/mL e livelli medi plasmatici di ALT di 61 U/I. Il quarantadue per cento (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 pazienti su 45 (20%) avevano, al basale, mutazioni associate a resistenza a lamivudina e/o adefovir dipivoxil. Gli obiettivi (endpoint) co-primari di sicurezza erano costituiti dall'interruzione dovuta ad un evento

avverso e l'incremento confermato di creatinina plasmatica $\geq 0,5$ mg/dL o dalla conferma del valore 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 relative alla comparazione tra emtricitabina + tenofovir disoproxil *versus* tenofovir disoproxil (vedere la Tabella 8 sottoriportata).

Tabella 8: Parametri di sicurezza ed efficacia nei pazienti scompensati a 48 settimane

Parametro	Studio 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Emtricitabina 200 mg/ tenofovir disoproxil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0,5 mg o 1 mg) n = 22
Fallimento della tollerabilità (interruzione permanente del medicinale sperimentale dovuta ad un evento avverso emergente durante il trattamento) n (%) ^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Aumento confermato di creatinina sierica $\geq 0,5$ 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 (%) ALT normali	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
Diminuzione ≥ 2 punti in CPT rispetto al basale n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Cambiamento medio del punteggio CPT, rispetto al basale	-0,8	-0,9	-1,3
Cambiamento medio del punteggio MELD, rispetto al basale	-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 nello studio GS-US-174-0108, oltre le 48 settimane

All'analisi basata sull'equazione "soggetti che non hanno completato il trattamento/che hanno cambiato trattamento = fallimento", alla 168^a settimana, 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.

Esperienza in pazienti con HBV resistente alla lamivudina (studio GS-US-174-0121), dopo 240 settimane

L'efficacia e la sicurezza di 245 mg di tenofovir disoproxil sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco (GS-US-174-0121), condotto 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). Solamente cinque presentavano, al basale, mutazioni associate a resistenza verso 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 log₁₀ copie/mL e le ALT medie erano 79 U/L.

Dopo 240 settimane di trattamento, 117 soggetti su 141 (83%), randomizzati a tenofovir disoproxil, avevano HBV DNA < 400 copie/mL e 51 soggetti 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. Alla 240^a settimana, 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 sierconversione ad anti-HBe. Alla 240^a settimana, 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 sierconversione ad anti-HBe. Entro la 240^a settimana, due soggetti randomizzati a tenofovir disoproxil hanno presentato perdita di HBsAg, ma non sierconversione ad anti-HBs. Cinque soggetti randomizzati a emtricitabina più tenofovir disoproxil hanno presentato perdita di HBsAg e 2 di questi 5 soggetti hanno presentato sierconversione 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, in aperto, con tenofovir disoproxil, 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 dopo 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, in aperto, con tenofovir disoproxil, 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 dopo 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 che, al basale, presentavano mutazioni resistenti a lamivudina e/o adefovir dipivoxil) hanno assunto tenofovir disoproxil per un massimo di 168 settimane. Alla 48^a settimana, i dati genotipici da coppie di isolati HBV, al basale e in trattamento, erano disponibili per 6/8 pazienti con HBV DNA > 400 copie/mL. In questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil. Un'analisi genotipica è stata condotta dopo la 48^a settimana per 5 soggetti del braccio tenofovir disoproxil. In nessun soggetto sono state riscontrate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil.

Nello studio GS-US-174-0121, 141 pazienti che avevano, al basale, sostituzioni associate a resistenza a lamivudina, hanno assunto tenofovir disoproxil per un massimo di 240 settimane. Complessivamente, 4 pazienti hanno presentato un episodio viremico (HBV DNA > 400 copie/mL) all'ultimo intervallo di osservazione sotto trattamento con tenofovir disoproxil. Tra questi, i dati di sequenza da coppie di 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 che presentavano, al basale, mutazioni associate a resistenza a lamivudina), hanno inizialmente assunto tenofovir disoproxil, in cieco, per un massimo di 72 settimane e poi 51/52 pazienti sono passati a tenofovir disoproxil, in aperto (gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). Sono state eseguite valutazioni genotipiche in tutti i pazienti all'interno di questo gruppo con HBV DNA > 400 copie/mL dopo 48 (n = 6), 72 (n = 5), 96 (n = 4), 144 (n = 2) e 192 settimane (n = 3). Cinquantaquattro pazienti (inclusi 2 pazienti che presentavano, al basale, mutazioni di resistenza a lamivudina) avevano inizialmente ricevuto, in cieco, un trattamento placebo per 72 settimane e 52/54 pazienti avevano proseguito con tenofovir disoproxil (gruppo PLB-tenofovir disoproxil). Sono state eseguite valutazioni genotipiche in tutti i pazienti all'interno di questo gruppo con HBV DNA > 400 copie/mL dopo 96 (n = 17), 144 (n = 7) e 192 settimane (n = 8). In questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil.

In uno studio pediatrico (GS-US-174-0144), i dati genotipici ottenuti da coppie d'isolati HBV, al basale e in trattamento, di pazienti che avevano ricevuto tenofovir disoproxil in cieco, erano disponibili alla 48^a settimana per 9/10 pazienti con HBV DNA plasmatico > 400 copie/mL. I dati genotipici ottenuti da coppie di isolati HBV, al basale e durante il trattamento, di pazienti con HBV DNA plasmatico > 400 copie/mL che erano passati dal gruppo di trattamento, in cieco, con tenofovir disoproxil (gruppo TDF-TDF) o dal gruppo di trattamento con placebo (gruppo PLB-tenofovir disoproxil), al trattamento, in aperto, con tenofovir disoproxil, dopo almeno 48 settimane di trattamento, in cieco, erano disponibili per 12/16 pazienti alla 96^a settimana, per 4/6 pazienti alla 144^a settimana e per 4/4 pazienti alla 192^a settimana. Alla settimane 48^a, 96^a, 144^a o 192^a settimana, in questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza verso 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 d'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 pediatriche 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, 8 pazienti pediatriche su 89 (9,0%) esposti a tenofovir disoproxil hanno interrotto il farmaco in studio a causa di eventi avversi renali. Cinque soggetti (5,6%) hanno avuto risultati delle analisi di laboratorio clinicamente coerenti con una tubulopatia renale prossimale, 4 dei quali hanno interrotto la terapia con tenofovir disoproxil (esposizione mediana a tenofovir disoproxil: 331 settimane).

Epatite B cronica: Nello studio GS-US-174-0115, 106 pazienti HBeAg negativi e HBeAg positivi di età compresa tra 12 e < 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 245 mg di tenofovir disoproxil (n = 52) o placebo (n = 54) per 72 settimane. I pazienti non dovevano essere stati esposti in precedenza (*naive*) a 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 72^a settimana, 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 di ALT erano normalizzati alla 72^a settimana, in confronto al 31% (13/42) del gruppo placebo. La risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è stata comparabile nei pazienti non esposti in precedenza (*naive*) ai 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 72^a settimana, 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 72^a settimana, in confronto al 34% (11/32) del gruppo placebo.

Dopo 72 settimane di trattamento randomizzato, in cieco, ogni soggetto poteva passare al trattamento con tenofovir disoproxil, in aperto, fino alla settimana 192. Dopo 72 settimane, la soppressione virologica è stata mantenuta per coloro che ricevevano tenofovir disoproxil, in doppio cieco, seguito da tenofovir disoproxil, in aperto (gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): alla 192^a settimana, l'86,5% (45/52) dei soggetti del gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL. Tra i soggetti che hanno ricevuto il placebo durante il periodo in doppio cieco, la percentuale di soggetti con valori di HBV DNA < 400 copie/mL è salita bruscamente dopo aver iniziato il trattamento, in aperto, con tenofovir disoproxil (gruppo PLB-tenofovir disoproxil): alla 192^a settimana, il 74,1% (40/54) dei soggetti del gruppo PLB-tenofovir disoproxil

aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL. Alla 192^a settimana, nel gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil, la percentuale di soggetti con valori delle ALT normalizzati era del 75,8% (25/33) tra coloro che erano HBeAg positivi al basale e del 100,0% (2 su 2 soggetti) tra coloro che erano HBeAg negativi al basale. Alla 192^a settimana, si sono registrate percentuali simili di soggetti che hanno presentato sierconversione ad anti-HBe nei gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil e PLB-tenofovir disoproxil (rispettivamente, 37,5% e 41,7%).

I dati della densità minerale ossea (BMD) dello studio GS-US-174-0115 sono riassunti nella tabella 9:

Tabella 9: Valutazione della densità minerale ossea, al basale, dopo 72 e 192 settimane

	Basale		72 ^a settimana		192 ^a settimana	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	PLB-tenofovir disoproxil
Z-score medio della BMD (SD) spina lombare ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) spina lombare ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Z-score della BMD (SD) corpo intero ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) corpo intero ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
BMD spina lombare minimo decremento 6% ^b	NA	NA	1,9% (1 soggetto)	0%	3,8% (2 soggetti)	3,7% (2 soggetti)
BMD corpo completo minimo decremento 6% ^b	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 soggetto)
Aumento % medio BMD spina lombare	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Aumento % medio BMD corpo intero	NA	NA	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

NA = Non applicabile

^a Z-score della BMD non aggiustati per altezza e peso

^b Endpoint primario di sicurezza fino alla 72^a settimana

Nello studio GS-US-174-0144, 89 pazienti HBeAg negativi e HBeAg positivi, di età compresa tra 2 e < 12 anni, con epatite B cronica, hanno ricevuto tenofovir disoproxil in dose da 6,5 mg/kg, fino a una dose massima di 245 mg, (n = 60) o placebo (n = 29), una volta al giorno per 48 settimane. Al momento dello screening, i soggetti non dovevano essere stati esposti in precedenza (*naive*) a tenofovir disoproxil e dovevano avere HBV DNA > 10⁵ copie/mL (~ 4,2 log₁₀ UI/mL) e ALT > 1,5 × il limite superiore della norma (ULN). Alla 48^a settimana, nel 77% (46/60) dei pazienti del gruppo trattato con tenofovir disoproxil e nel 7% (2/29) dei pazienti del gruppo placebo sono stati riscontrati valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Alla 48^a settimana, i livelli di ALT sono risultati normalizzati nel 66% (38/58) dei pazienti del gruppo tenofovir disoproxil e nel 15% (4/27) del gruppo placebo. Alla 48^a settimana, il 25% (14/56) dei pazienti del gruppo tenofovir disoproxil e il 24% (7/29) dei pazienti del gruppo placebo ha raggiunto la sierconversione HBeAg.

Alla 48^a settimana, la risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è stata comparabile nei pazienti non esposti in precedenza (*naive*) e nei pazienti esposti, con il 76% (38/50) dei soggetti non esposti e l'80% (8/10) dei pazienti esposti che ha raggiunto valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL).

Alla 48^a settimana, la risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è stata simile anche nei soggetti HBeAg negativi e i soggetti HBeAg positivi, al basale, con il 77% (43/56) dei soggetti HBeAg positivi e il 75,0% (3/4) dei soggetti HBeAg negativi che ha raggiunto valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Al basale, la distribuzione dei genotipi di HBV era simile tra il gruppo tenofovir disoproxil e il gruppo placebo. La maggior parte dei soggetti apparteneva al genotipo C (43,8%) o D (41,6%), mentre i genotipi A e B avevano una frequenza inferiore e paragonabile (6,7% ciascuno). Solo un soggetto randomizzato nel gruppo tenofovir disoproxil al basale, presentava il genotipo E. In generale, le risposte al trattamento con tenofovir disoproxil sono state simili per i genotipi A, B, C ed E [alla 48^a settimana, il 75-100% dei soggetti ha raggiunto valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL)], con un tasso di risposta più basso nei soggetti con infezione da genotipo D (55%).

Dopo almeno 48 settimane di trattamento randomizzato in cieco, ogni soggetto poteva passare al trattamento in aperto con tenofovir disoproxil fino alla 192^a settimana. Dopo 48 settimane, la soppressione virologica è stata mantenuta per coloro che ricevevano tenofovir disoproxil in doppio cieco, seguito da tenofovir disoproxil in aperto (gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil / TDF-TDF): alla 192^a settimana, l'83,3% (50/60) dei soggetti del gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL (69 UI/mL). Tra i soggetti che hanno ricevuto il placebo durante il periodo in doppio cieco, la percentuale di soggetti con valori di HBV DNA < 400 copie/mL è salita bruscamente dopo aver ricevuto il trattamento in aperto con tenofovir disoproxil (gruppo PLB-tenofovir disoproxil): alla 192^a settimana, il 62,1% (18/29) dei soggetti del gruppo PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF) aveva valori di HBV DNA < 400 copie/mL. Alla 192^a settimana, nei gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil e PLB-tenofovir disoproxil, la percentuale di soggetti con i valori della ALT normalizzati era, rispettivamente, del 79,3% e 59,3% (sulla base dei criteri del laboratorio centrale). Alla 192^a settimana, nei gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil e PLB-tenofovir disoproxil, percentuali simili di soggetti hanno presentato sierconversione HBeAg (rispettivamente 33,9% e 34,5%). In entrambi i gruppi di trattamento, dopo 192 settimane, nessun soggetto ha presentato sierconversione HBsAg. Alla 192^a settimana, i tassi di risposta al trattamento con tenofovir disoproxil sono stati mantenuti per tutti i genotipi A, B e C (80-100%) nel gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF). Alla 192^a settimana, nei soggetti con infezione da genotipo D (77%), è stato ancora osservato un tasso di risposta più basso che, però, era migliorato rispetto ai risultati della 48^a settimana (55%).

I dati della densità minerale ossea (BMD) dello studio GS-US-174-0144 sono riassunti nella Tabella 10:

Tabella 10: Valutazione della densità minerale ossea, al basale, alla 48^a e alla 192^a settimana

	Basale		48 ^a settimana		192 ^a settimana	
	Tenofovir disoproxil	PLB	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF)	PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF)	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF)	PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF)
Z-score medio della BMD (SD) spina lombare	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) spina lombare	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Z-score medio della BMD (SD) corpo intero	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) corpo intero	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)

	Basale		48 ^a settimana		192 ^a settimana	
	Tenofovir disoproxil	PLB	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF)	PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF)	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil (TDF-TDF)	PLB-tenofovir disoproxil (PLB-TDF)
Diminuzione \geq 4% dal basale dell'incidenza cumulativa della BMD spina lombare ^a	NA	NA	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Diminuzione \geq 4% dal basale dell'incidenza cumulativa della BMD corpo completo ^a	NA	NA	6,7%	0%	6,7%	0%
Aumento % medio BMD spina lombare	NA	NA	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Aumento % medio BMD corpo completo	NA	NA	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

NA = Non applicabile

^a Nessun soggetto aggiuntivo ha avuto riduzioni \geq 4% della BMD oltre la 48^a settimana

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Viread 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 è un estere solubile in acqua, profarmaco che viene rapidamente convertito *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 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 anni) infetti da HIV-1, con peso corporeo ≥ 35 kg e in 23 bambini infetti da HIV-1 di età compresa tra 2 e < 12 anni (vedere la Tabella 11 sottostante). L'esposizione a tenofovir ottenuta in questi pazienti pediatrici trattati con dosi orali giornaliere di tenofovir disoproxil 245 mg o con 6,5 mg/kg di peso corporeo di tenofovir disoproxil fino a una dose massima di 245 mg è stata simile all'esposizione ottenuta in adulti trattati con dosi giornaliere di tenofovir disoproxil 245 mg.

Tabella 11: Parametri farmacocinetici medi (\pm DS) di tenofovir in rapporto alla fascia d'età nei pazienti pediatrici

Dose e forma farmaceutica	245 mg compresse rivestite con film da 12 a < 18 anni (n = 8)	6,5 mg/kg granulato da 2 a < 12 anni (n = 23)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0,38 \pm 0,13	0,24 \pm 0,13
AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

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

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni, con infezione da HBV e trattati con una dose orale giornaliera pari a 6,5 mg/kg di peso corporeo di tenofovir disoproxil (compressa o granulato), fino a una dose massima di 245 mg, l'esposizione a tenofovir è stata simile all'esposizione ottenuta nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e < 12 anni con infezione da HIV-1 trattati con una dose orale giornaliera di tenofovir disoproxil pari a 6,5 mg/kg di peso corporeo, fino a una dose massima di 245 mg.

Non sono stati ancora condotti studi farmacocinetici in bambini di età inferiore a 2 anni.

Compromissione 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 non infetti da HIV né HBV, con vari gradi di deterioramento renale definito in base alla clearance della creatinina (CrCl) negli adulti (funzione renale normale quando CrCl > 80 mL/min; media con CrCl = 50-79 mL/min; moderata con CrCl = 30-49 mL/min e severa 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 lieve, moderata e severa compromissione renale.

Modelli farmacocinetici elaborati da dati di farmacocinetica a dose singola in soggetti adulti non infetti da HIV e HBV con diversi livelli di compromissione renale sono stati utilizzati per formulare raccomandazioni sulla dose e gli intervalli di dosaggio per soggetti adulti con diversi livelli di compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

Per i pazienti adulti con clearance della creatinina (CrCl) calcolata di 30-49 mL/min, 20-29 mL/min o 10-19 mL/min si raccomanda, rispettivamente, la somministrazione di dosi da 132 mg, 65 mg e 33 mg di tenofovir disoproxil granulato una volta al giorno. Benché non si ritenga che tali dosi rispecchino esattamente il profilo farmacocinetico di tenofovir nei pazienti con funzione renale normale trattati con tenofovir disoproxil 245 mg compresse rivestite con film, si presume che rappresentino il miglior rapporto beneficio/rischio per i pazienti con compromissione renale.

Nei soggetti con insufficienza renale all'ultimo stadio (*end-stage renal disease, ESRD*) (CrCl < 10 mL/min) che richiede emodialisi, si prevede che una dose di 16,5 mg di tenofovir disoproxil dopo il termine dell'emodialisi limiti l'accumulo sistemico di tenofovir a esposizioni approssimativamente doppie rispetto a quelle osservate nei pazienti con funzione renale normale trattati con tenofovir disoproxil 245 mg compresse rivestite con film. Questa raccomandazione relativa al dosaggio tiene conto sia dell'esigenza di limitare l'accumulo del farmaco, sia dell'obiettivo di mantenere concentrazioni sufficienti di tenofovir nell'intervallo di somministrazione, simili alle concentrazioni minime osservate nei pazienti con funzione renale normale trattati con tenofovir disoproxil 245 mg compresse rivestite con film.

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 compromissione 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 non infetti 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 compromissione epatica severa.

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 stimulate da fitoemagglutinina è stata riscontrata attorno alle 10 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici di sicurezza farmacologica 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.

Valutazione del rischio ambientale (*Environmental risk assessment, ERA*)

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Etilcellulosa (E462)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Mannitolo (E421)
Diossido di silicio (E551)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura in polipropilene a prova di bambino, contenente 60 g di granulato e un misurino dosatore.

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/01/200/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 febbraio 2002
Data del rinnovo più recente: 14 dicembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Germania

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTATURA FLACONE E SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viread 123 mg compresse rivestite con film
tenofovir disoproxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 123 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film.

30 compresse.

90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

90 (3 flaconi da 30) compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/01/200/004 30 compresse rivestite con film.
EU/1/01/200/005 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viread 123 mg [Solo sull'imballaggio esterno]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. [Solo sull'imballaggio esterno]

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}
[Solo sull'imballaggio esterno]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTATURA FLACONE E SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viread 163 mg compresse rivestite con film
tenofovir disoproxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 163 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film.
30 compresse.

90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.
90 (3 flaconi da 30) compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/01/200/006 30 compresse rivestite con film.
EU/1/01/200/007 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viread 163 mg [Solo sull'imballaggio esterno]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. [Solo sull'imballaggio esterno]

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}
[Solo sull'imballaggio esterno]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTATURA FLACONE E SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viread 204 mg compresse rivestite con film
tenofovir disoproxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 204 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film.
30 compresse.

90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.
90 (3 flaconi da 30) compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/01/200/008 30 compresse rivestite con film.
EU/1/01/200/009 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viread 204 mg [Solo sull'imballaggio esterno]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. [Solo sull'imballaggio esterno]

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}
[Solo sull'imballaggio esterno]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTATURA FLACONE E SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viread 245 mg compresse rivestite con film
tenofovir disoproxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film.

30 compresse.

90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

90 (3 flaconi da 30) compresse.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/01/200/001 30 compresse rivestite con film.
EU/1/01/200/002 90 (3 flaconi da 30) compresse rivestite con film.

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viread 245 mg [Solo sull'imballaggio esterno]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. [Solo sull'imballaggio esterno]

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}
[Solo sull'imballaggio esterno]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTATURA FLACONE E SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viread 33 mg/g granulato
tenofovir disoproxil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni misurino eroga un grammo di granulato, che contiene 33 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene mannitolo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 g di granulato.

Utilizzare il misurino dosatore fornito in dotazione.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

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

EU/1/01/200/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viread granulato [Solo sull'imballaggio esterno]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. [Solo sull'imballaggio esterno]

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

[Solo sull'imballaggio esterno]

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Viread 123 mg compresse rivestite con film tenofovir disoproxil

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino prenda questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Viread e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino prenda Viread
3. Come prendere Viread
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viread
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Viread e a cosa serve

Viread contiene il principio attivo *tenofovir disoproxil*. Questo principio attivo è un medicinale *antiretrovirale* o antivirale che viene usato per il trattamento dell'infezione da HIV, o HBV, o entrambe. Tenofovir è un *inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa*, genericamente noto come NRTI ed agisce interferendo con la normale attività di enzimi (*trascrittasi inversa* in HIV; *DNA polimerasi* in epatite B) che sono essenziali perché i virus possano riprodursi. Viread per il trattamento dell'infezione da HIV deve essere sempre usato in associazione con altri medicinali.

Viread 123 mg compresse è un trattamento per l'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana).

Viread 123 mg compresse è destinato all'uso nei bambini. È indicato esclusivamente per:

- **bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni**
- **bambini con peso corporeo compreso tra 17 kg e meno di 22 kg**
- **bambini che sono già stati trattati** con altri medicinali contro l'HIV che, a causa dello sviluppo di resistenze, non sono più completamente efficaci che hanno causato effetti indesiderati.

Viread 123 mg compresse è anche utilizzato per il trattamento dell'epatite B cronica, un'infezione da HBV (virus dell'epatite B).

Viread 123 mg compresse è destinato all'uso nei bambini. È indicato esclusivamente per:

- **bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni**
- **bambini con peso corporeo compreso tra 17 kg e meno di 22 kg**

Il bambino non deve essere necessariamente infetto da HIV per ricevere una terapia con Viread per l'HBV.

Questo medicinale non è una cura per l'infezione da HIV. Mentre prende Viread, il bambino può comunque contrarre infezioni od altre malattie associate all'infezione da HIV. Il bambino può inoltre trasmettere il virus HBV ad altri, pertanto è importante che prenda precauzioni per evitare d'infettare altre persone.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino prenda Viread

Non dia Viread al bambino

- **Se il bambino è allergico** a tenofovir, tenofovir disoproxil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.

→ Se questo è il caso, **informi il medico immediatamente e non dia Viread al bambino.**

Avvertenze e precauzioni

- Nel trattamento dell'infezione da HIV, Viread 123 mg compresse è indicato esclusivamente **per i bambini che sono già stati trattati** con altri medicinali per l'HIV che non sono più completamente efficaci a causa dello sviluppo di resistenze, o che hanno causato effetti indesiderati.
- **Controlli l'età e il peso del bambino** per stabilire se Viread 123 mg compresse è indicato per lui, vedere *Bambini e adolescenti*.

Viread non riduce il rischio di trasmettere l'HBV ad altri attraverso il contatto sessuale o la contaminazione con il sangue. Deve continuare a prendere precauzioni per evitarlo.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di dare Viread al bambino.

- **Se il bambino ha avuto malattie renali, o se le analisi hanno mostrato problemi ai reni.** Viread non deve essere somministrato ai bambini che già soffrono di problemi renali. Viread può avere effetti a carico dei reni durante il trattamento. Prima d'iniziare il trattamento, il medico può prescrivergli degli esami del sangue atti a valutare la funzione renale. Il medico può anche prescrivergli degli esami del sangue durante il trattamento per monitorare il funzionamento dei reni.

Viread non dovrebbe essere preso con altri medicinali che possono danneggiare i reni (vedere *Altri medicinali e Viread*). Se questo è inevitabile, il medico monitorerà la funzione renale del bambino una volta alla settimana.

- **Se il bambino soffre di osteoporosi**, ha avuto fratture ossee in passato o ha problemi alle ossa.

Problemi alle ossa (che si manifestano come dolore osseo persistente o in peggioramento e talvolta risultanti in fratture) possono comparire anche a causa del danno alle cellule tubulari dei reni (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*). Informi il medico se il bambino ha dolore osseo o fratture.

Tenofovir disoproxil può anche causare perdita di massa ossea. La perdita di massa ossea più pronunciata è stata osservata negli studi clinici nei quali i pazienti sono stati trattati con tenofovir disoproxil in combinazione con un inibitore della proteasi boosterato.

In generale, gli effetti di tenofovir disoproxil sulla salute ossea a lungo termine e sul rischio di fratture future nei pazienti adulti e pediatrici sono incerti.

Alcuni pazienti adulti con HIV che assumono la terapia antiretrovirale di combinazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni,

fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

- **Informi il medico se il bambino ha avuto in passato problemi al fegato, inclusa l'epatite.** I pazienti con problemi al fegato, inclusa l'epatite B cronica o C, trattati con antiretrovirali, hanno un più alto rischio di complicazioni al fegato severe e potenzialmente fatali. Se il bambino è affetto da epatite B, il medico valuterà attentamente il migliore regime terapeutico per lui. Se il bambino ha avuto malattie del fegato o epatite B cronica, il medico potrebbe richiedere esami del sangue per monitorare la funzionalità del fegato.
- **Stia attento alle infezioni.** Se il bambino è affetto da HIV in fase avanzata (AIDS) e presenta un'infezione, può sviluppare sintomi di un'infezione e infiammazione o un peggioramento dei sintomi di un'infezione esistente quando inizia il trattamento con Viread. Questi sintomi possono indicare che il sistema immunitario del corpo sta combattendo l'infezione. Controlli i segni d'infiammazione o infezione subito dopo che il bambino ha iniziato l'assunzione di Viread. Se nota segni d'infiammazione o infezione, **informi subito il medico.**

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che il bambino ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota nel bambino qualsiasi sintomo d'infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

Bambini e adolescenti

Viread 123 mg compresse è **indicato esclusivamente** per:

- **bambini infetti da HIV, di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, con peso corporeo compreso tra 17 kg e meno di 22 kg, che sono già stati trattati** con altri medicinali contro l'HIV che, a causa dello sviluppo di resistenze, non sono più completamente efficaci o che hanno causato effetti indesiderati.
- **bambini infetti da HBV, di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, con peso corporeo compreso tra 17 kg e meno di 22 kg**

Viread 123 mg compresse **non** è indicato per le categorie seguenti:

- **non indicato in** bambini con peso corporeo inferiore a 17 kg oppure pari o superiore a 22 kg. Contatti il medico se il peso del bambino non rientra nei limiti consentiti.
- **non indicato in** bambini e adolescenti di età inferiore a 6 anni oppure pari o superiore a 12 anni.

Per la posologia vedere paragrafo 3, *Come prendere Viread.*

Altri medicinali e Viread

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Quando inizia la terapia con Viread, **il bambino non deve interrompere l'assunzione di alcun medicinale anti-HIV** prescritto dal medico, se ha l'infezione sia da HBV che da HIV.
- **Non deve somministrare Viread** se il bambino sta già prendendo altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide. Non somministri Viread insieme a medicinali contenenti adefovir dipivoxil (un medicinale utilizzato per il trattamento dell'epatite B cronica).

- **È particolarmente importante informare il medico se il bambino sta assumendo altri medicinali che possono danneggiare i reni.**

Questi includono:

- aminoglicosidi, pentamidina o vancomicina (per infezione batterica)
 - amfotericina B (per infezione fungina)
 - foscarnet, ganciclovir o cidofovir (per infezione virale)
 - interleukina-2 (per trattare il cancro)
 - adefovir dipivoxil (per l'HBV)
 - tacrolimus (per la soppressione del sistema immunitario)
 - farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, utilizzati per alleviare i dolori ossei o muscolari)
- **Altri medicinali che contengono didanosina (per infezione da HIV):** L'assunzione di Viread con altri medicinali antivirali che contengono didanosina può aumentare i livelli di didanosina nel sangue e può ridurre la conta delle cellule CD4. Quando medicinali contenenti tenofovir disoproxil e didanosina sono stati assunti insieme, raramente sono stati riportati casi d'infiammazione del pancreas e acidosi lattica (eccesso di acido lattico nel sangue), che talvolta hanno causato la morte. Il medico dovrà considerare con estrema cautela se trattare il bambino con tenofovir e didanosina in associazione.
 - **È inoltre importante avvertire il medico** se il bambino sta assumendo ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per trattare un'infezione da epatite C.

Viread con cibi e bevande

Viread deve essere somministrato con il cibo (per esempio un pasto o uno spuntino).

Gravidanza e allattamento

Se la bambina è incinta, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di dare alla bambina questo medicinale.

- **Se la bambina ha già assunto Viread** durante la gravidanza, il medico può richiedere regolarmente analisi del sangue e altri esami diagnostici per monitorare lo sviluppo del bambino. Nei bambini le cui madri hanno assunto medicinali come Viread (NRTI) durante la gravidanza, il beneficio della protezione contro il virus ha superato il rischio di effetti collaterali.
- Se la bambina ha l'HBV e il neonato ha ricevuto il trattamento per prevenire la trasmissione dell'epatite B alla nascita, la bambina potrebbe essere in grado di allattare al seno il neonato, ma occorre discuterne prima con il medico per ricevere maggiori informazioni.
- L'allattamento non è raccomandato per le madri sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno. Se la bambina sta allattando o sta pensando di allattare al seno **deve parlarne con il medico il prima possibile.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Viread può causare capogiri. Se compaiono capogiri durante l'assunzione di Viread, il bambino **non deve guidare o andare in bicicletta** e non deve usare strumenti o macchinari.

Viread contiene lattosio

Informi il medico prima di somministrare Viread. Se il medico ha diagnosticato al bambino una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima che prenda questo medicinale.

Viread contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Viread

Il bambino deve prendere questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è:

- **Bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni con peso corporeo compreso tra 17 kg e meno di 22 kg:**
1 compressa ogni giorno da assumere con del cibo (per esempio, un pasto o uno spuntino).

Il medico controllerà il peso del bambino.

Il bambino deve prendere sempre la dose raccomandata dal medico. Questo serve per essere sicuri che i medicinali siano completamente efficaci e per ridurre il rischio di sviluppare resistenza al trattamento. Non cambi la dose a meno che non sia il medico a dirglielo.

Nel trattamento dell'infezione da HIV, il medico prescriverà Viread insieme ad altri medicinali antiretrovirali.

Consulti il foglio illustrativo degli altri antiretrovirali come guida sull'assunzione di questi medicinali.

Se il bambino prende più Viread di quanto deve

Se il bambino accidentalmente prende troppe compresse di Viread potrebbe aumentare il rischio di sviluppare possibili effetti indesiderati a questo medicinale (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*). Contatti il medico o il più vicino centro di emergenza. Porti con sé il flacone di compresse in modo da poter descrivere facilmente cosa ha assunto il bambino.

Se il bambino dimentica di prendere Viread

È importante che non si dimentichi alcuna dose di Viread. Se il bambino dimentica una dose, calcoli quanto tempo è passato dalla mancata assunzione.

- **Se sono trascorse meno di 12 ore** dall'ora abituale di assunzione, il bambino deve prendere il medicinale il prima possibile e, quindi, prendere la dose successiva all'ora prevista.
- **Se sono trascorse più di 12 ore** dall'ora abituale di assunzione, il bambino non deve prendere la dose dimenticata. Attenda e somministri la dose successiva regolarmente. Non somministri una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

In caso di vomito verificatosi entro 1 ora dall'assunzione di Viread, somministri al bambino un'altra compressa. Il bambino non deve prendere un'altra compressa se ha vomitato più di un'ora dopo aver preso Viread.

Se il bambino interrompe il trattamento con Viread

Il bambino non deve interrompere l'assunzione di Viread senza consultare il medico. L'interruzione di Viread può ridurre l'efficacia della terapia prescritta dal medico.

Se il bambino ha un'infezione da epatite B, o da HIV ed epatite B insieme, (co-infezione), è particolarmente importante non interrompere il trattamento con Viread senza aver contattato prima il medico. Alcuni pazienti hanno riscontrato un peggioramento della loro epatite, come indicato dai sintomi o dalle analisi del sangue dopo aver interrotto Viread. Può essere necessario ripetere le analisi del sangue per diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. In pazienti con malattia avanzata del fegato o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto può portare ad un peggioramento dell'epatite in alcuni pazienti.

- Parli con il medico prima che il bambino interrompa l'assunzione di Viread per qualsiasi ragione, in particolar modo se ha riscontrato un effetto indesiderato o se ha un'altra malattia.
- Comunichi immediatamente al medico qualsiasi sintomo nuovo o insolito osservato dopo l'interruzione del trattamento, in particolare sintomi che sono normalmente associati alla infezione da epatite B.
- Contatti il medico prima che il bambino ricominci ad assumere le compresse di Viread.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà nel bambino tali cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possibili effetti indesiderati gravi: informi immediatamente il medico

- **L'acidosi lattica** (eccesso di acido lattico nel sangue) è un effetto indesiderato **raro** (può manifestarsi fino a 1 paziente su 1.000) ma grave, che può essere fatale. I seguenti effetti indesiderati possono essere segnali di acidosi lattica:
 - respirazione profonda e rapida
 - sonnolenza
 - sensazione di star male (nausea, vomito e dolore di stomaco)

→ Se pensa che il bambino abbia l'**acidosi lattica, contatti immediatamente il medico.**

Altri possibili effetti indesiderati gravi

I seguenti effetti indesiderati **non sono comuni** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 100 trattati):

- **dolore alla pancia** (addome) causato da infiammazione del pancreas
- danno a particolari cellule dei reni (cellule tubulari)

I seguenti effetti indesiderati sono **rari** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 1.000 trattati):

- infiammazione ai reni, **urine abbondanti e sete**
- **alterazioni delle urine e dolore alla schiena** causati da problemi ai reni, inclusa l'insufficienza renale
- rammollimento delle ossa (con **dolore osseo** e talvolta fratture), che può verificarsi per un danno alle cellule tubulari renali
- **fegato grasso**

→ Se pensa che il bambino presenti uno qualsiasi di questi effetti indesiderati gravi, si rivolga al medico.

Effetti indesiderati più frequenti

I seguenti effetti indesiderati sono **molto comuni** (si manifestano in almeno 10 pazienti ogni 100 trattati):

- diarrea, sensazione di star male (vomito, nausea), capogiri, eruzione cutanea, sensazione di debolezza

Gli esami di laboratorio hanno anche mostrato:

- riduzione di fosfato nel sangue

Altri possibili effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono **comuni** (si manifestano fino a 10 pazienti ogni 100 trattati):

- gas intestinali (flatulenza), perdita di massa ossea

Gli esami di laboratorio hanno anche mostrato:

- problemi al fegato

I seguenti effetti indesiderati sono **non comuni** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 100 trattati):

- rottura dei muscoli, dolore muscolare o debolezza muscolare

Gli esami di laboratorio hanno anche mostrato:

- riduzione del potassio nel sangue
- aumento della creatinina nel sangue
- problemi al pancreas

Rottura dei muscoli, rammollimento delle ossa (con dolore osseo e talvolta fratture), dolore muscolare, debolezza muscolare e riduzione di potassio o di fosfato nel sangue possono verificarsi per un danno alle cellule tubulari renali.

I seguenti effetti indesiderati sono **rari** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 1.000 trattati):

- dolore alla pancia (addome) causato da infiammazione del fegato

- gonfiore di viso, labbra, lingua o gola

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, **si rivolga al medico o al farmacista**. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Viread

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla confezione dopo {Scad.}. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Viread

- **Il principio attivo** è tenofovir. Ogni compressa di Viread contiene 123 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).
- **Gli altri componenti sono** cellulosa microcristallina (E460), amido pregelatinizzato, croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato e magnesio stearato (E572) che costituiscono il nucleo della compressa, e lattosio monoidrato, ipromellosa (E464), biossido di titanio (E171) e glicerolo triacetato (E1518) che compongono il rivestimento della compressa. Vedere paragrafo 2 "Viread contiene lattosio".

Descrizione dell'aspetto di Viread e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Viread 123 mg sono compresse rivestite con film di colore bianco, di forma triangolare, dal diametro di 8,5 mm, impresse da un lato con "GSI" e dall'altro lato con il numero "150". Le compresse rivestite con film di Viread 123 mg sono fornite in flaconi da 30 compresse. Ogni flacone contiene gel di silice come essiccante, che deve essere conservato nel flacone per proteggere le compresse. Il gel di silice è contenuto in una bustina o in un barattolino distinto e non deve essere ingerito.

Sono disponibili le seguenti confezioni: confezionamento esterno contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e 3 flaconi da 30 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Produttore:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Viread 163 mg compresse rivestite con film tenofovir disoproxil

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino prenda questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Viread e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino prenda Viread
3. Come prendere Viread
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viread
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Viread e a cosa serve

Viread contiene il principio attivo *tenofovir disoproxil*. Questo principio attivo è un medicinale *antiretrovirale* o antivirale che viene usato per il trattamento dell'infezione da HIV, o HBV, o entrambe. Tenofovir è un *inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa*, genericamente noto come NRTI ed agisce interferendo con la normale attività di enzimi (*trascrittasi inversa* in HIV; *DNA polimerasi* in epatite B) che sono essenziali perché i virus possano riprodursi. Viread per il trattamento dell'infezione da HIV deve essere sempre usato in associazione con altri medicinali.

Viread 163 mg compresse è un trattamento per l'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana).

Viread 163 mg compresse è destinato all'uso nei bambini. È indicato esclusivamente per:

- **bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni**
- **bambini con peso corporeo compreso tra 22 kg e meno di 28 kg**
- **bambini che sono già stati trattati** con altri medicinali contro l'HIV che, a causa dello sviluppo di resistenze, non sono più completamente efficaci, o che hanno causato effetti indesiderati.

Viread 163 mg compresse è anche utilizzato per il trattamento dell'epatite B cronica, un'infezione da HBV (virus dell'epatite B).

Viread 163 mg compresse è destinato all'uso nei bambini. È indicato esclusivamente per:

- **bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni**
- **bambini con peso corporeo compreso tra 22 kg e meno di 28 kg**

Il bambino non deve essere necessariamente infetto da HIV per ricevere una terapia con Viread per l'HBV.

Questo medicinale non è una cura per l'infezione da HIV. Mentre prende Viread, il bambino può comunque contrarre infezioni od altre malattie associate all'infezione da HIV. Il bambino può inoltre trasmettere il virus HBV ad altri, pertanto è importante che prenda precauzioni per evitare d'infettare altre persone.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino prenda Viread

Non dia Viread al bambino

- **Se il bambino è allergico** a tenofovir, tenofovir disoproxil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.

→ Se questo è il caso, **informi il medico immediatamente e non dia Viread al bambino.**

Avvertenze e precauzioni

- Nel trattamento dell'infezione da HIV, Viread 163 mg compresse è indicato esclusivamente **per i bambini che sono già stati trattati** con altri medicinali per l'HIV che non sono più completamente efficaci a causa dello sviluppo di resistenze, o che hanno causato effetti indesiderati.
- **Controlli l'età e il peso del bambino** per stabilire se Viread 163 mg compresse è indicato per lui, vedere *Bambini e adolescenti*.

Viread non riduce il rischio di trasmettere l'HBV ad altri attraverso il contatto sessuale o la contaminazione con il sangue. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di dare Viread al bambino.

- **Se il bambino ha avuto malattie renali, o se le analisi hanno mostrato problemi ai reni.** Viread non deve essere somministrato ai bambini che già soffrono di problemi renali. Viread può avere effetti a carico dei reni durante il trattamento. Prima d'iniziare il trattamento, il medico può prescrivergli degli esami del sangue atti a valutare la funzione renale. Il medico può anche prescrivergli degli esami del sangue durante il trattamento per monitorare il funzionamento dei reni.

Viread non dovrebbe essere preso con altri medicinali che possono danneggiare i reni (vedere *Altri medicinali e Viread*). Se questo è inevitabile, il medico monitorerà la funzione renale del bambino una volta alla settimana.

- **Se il bambino soffre di osteoporosi**, ha avuto fratture ossee in passato o ha problemi alle ossa.

Problemi alle ossa (che si manifestano come dolore osseo persistente o in peggioramento e talvolta risultanti in fratture) possono comparire anche a causa del danno alle cellule tubulari dei reni (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*). Informi il medico se il bambino ha dolore osseo o fratture.

Tenofovir disoproxil può anche causare perdita di massa ossea. La perdita di massa ossea più pronunciata è stata osservata negli studi clinici nei quali i pazienti sono stati trattati con tenofovir disoproxil in combinazione con un inibitore della proteasi boosterato.

In generale, gli effetti di tenofovir disoproxil sulla salute ossea a lungo termine e sul rischio di fratture future nei pazienti adulti e pediatrici sono incerti.

Alcuni pazienti adulti con HIV che assumono la terapia antiretrovirale di combinazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni,

fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

- **Informi il medico se il bambino ha avuto in passato problemi al fegato, inclusa l'epatite.** I pazienti con problemi al fegato, inclusa l'epatite B cronica o C, trattati con antiretrovirali, hanno un più alto rischio di complicazioni al fegato severe e potenzialmente fatali. Se il bambino è affetto da epatite B, il medico valuterà attentamente il migliore regime terapeutico per lui. Se il bambino ha avuto malattie del fegato o epatite B cronica, il medico potrebbe richiedere esami del sangue per monitorare la funzionalità del fegato.
- **Stia attento alle infezioni.** Se il bambino è affetto da HIV in fase avanzata (AIDS) e presenta un'infezione, può sviluppare sintomi di un'infezione e infiammazione o un peggioramento dei sintomi di un'infezione esistente quando inizia il trattamento con Viread. Questi sintomi possono indicare che il sistema immunitario del corpo sta combattendo l'infezione. Controlli i segni d'infiammazione o infezione subito dopo che il bambino ha iniziato l'assunzione di Viread. Se nota segni d'infiammazione o infezione, **informi subito il medico.**

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che il bambino ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota nel bambino qualsiasi sintomo d'infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

Bambini e adolescenti

Viread 163 mg compresse è **indicato esclusivamente** per:

- **bambini infetti da HIV-1 di età compresa tra 6 e meno di 12 anni con peso corporeo compreso tra 22 kg e meno di 28 kg che sono già stati trattati** con altri medicinali contro l'HIV che, a causa dello sviluppo di resistenze, non sono più completamente efficaci o che hanno causato effetti indesiderati
- **bambini infetti da HBV, di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, con peso corporeo compreso tra 22 kg e meno di 28 kg**

Viread 163 mg compresse **non** è indicato per le categorie seguenti:

- **non indicato in** bambini con peso corporeo inferiore a 22 kg oppure pari o superiore a 28 kg. Contatti il medico se il peso del bambino non rientra nei limiti consentiti.
- **non indicato in** bambini e adolescenti di età inferiore a 6 anni oppure pari o superiore a 12 anni.

Per la posologia vedere paragrafo 3, *Come prendere Viread.*

Altri medicinali e Viread

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Quando inizia la terapia con Viread, **il bambino non deve interrompere l'assunzione di alcun medicinale anti-HIV** prescritto dal medico, se ha l'infezione sia da HBV che da HIV.
- **Non deve somministrare Viread** se il bambino sta già prendendo altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide. Non somministri Viread insieme a medicinali contenenti adefovir dipivoxil (un medicinale utilizzato per il trattamento dell'epatite B cronica).

- **È particolarmente importante informare il medico se il bambino sta assumendo altri medicinali che possono danneggiare i reni.**

Questi includono:

- aminoglicosidi, pentamidina o vancomicina (per infezione batterica)
 - amfotericina B (per infezione fungina)
 - foscarnet, ganciclovir o cidofovir (per infezione virale)
 - interleukina-2 (per trattare il cancro)
 - adefovir dipivoxil (per l'HBV)
 - tacrolimus (per la soppressione del sistema immunitario)
 - farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, utilizzati per alleviare i dolori ossei o muscolari)
- **Altri medicinali che contengono didanosina (per infezione da HIV):** L'assunzione di Viread con altri medicinali antivirali che contengono didanosina può aumentare i livelli di didanosina nel sangue e può ridurre la conta delle cellule CD4. Quando medicinali contenenti tenofovir disoproxil e didanosina sono stati assunti insieme, raramente sono stati riportati casi d'infiammazione del pancreas e acidosi lattica (eccesso di acido lattico nel sangue), che talvolta hanno causato la morte. Il medico dovrà considerare con estrema cautela se trattare il bambino con tenofovir e didanosina in associazione.
 - **È inoltre importante avvertire il medico** se il bambino sta assumendo ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per trattare un'infezione da epatite C.

Viread con cibi e bevande

Viread deve essere somministrato con il cibo (per esempio un pasto o uno spuntino).

Gravidanza e allattamento

Se la bambina è incinta, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di dare questo medicinale alla bambina.

- **Se la bambina ha già assunto Viread** durante la gravidanza, il medico può richiedere regolarmente analisi del sangue e altri esami diagnostici per monitorare lo sviluppo del bambino. Nei bambini le cui madri hanno assunto medicinali come Viread (NRTI) durante la gravidanza, il beneficio della protezione contro il virus ha superato il rischio di effetti collaterali.
- Se la bambina ha l'HBV e il neonato ha ricevuto il trattamento per prevenire la trasmissione dell'epatite B alla nascita, la bambina potrebbe essere in grado di allattare al seno il neonato, ma occorre discuterne prima con il medico per ricevere maggiori informazioni.
- L'allattamento non è raccomandato per le madri sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno. Se la bambina sta allattando o sta pensando di allattare al seno **deve parlarne con il medico il prima possibile.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Viread può causare capogiri. Se compaiono capogiri durante l'assunzione di Viread, il bambino **non deve guidare o andare in bicicletta** e non deve usare strumenti o macchinari.

Viread contiene lattosio

Informi il medico prima di somministrare Viread. Se il medico ha diagnosticato al bambino una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima che prenda questo medicinale.

Viread contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Viread

Il bambino deve prendere questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è:

- **bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni con peso corporeo compreso tra 22 kg e meno di 28 kg:**
1 compressa ogni giorno da assumere con del cibo (per esempio, un pasto o uno spuntino).

Il medico controllerà il peso del bambino.

Il bambino deve prendere sempre la dose raccomandata dal medico. Questo serve per essere sicuri che i medicinali siano completamente efficaci e per ridurre il rischio di sviluppare resistenza al trattamento. Non cambi la dose a meno che non sia il medico a dirglielo.

Nel trattamento dell'infezione da HIV, il medico prescriverà Viread insieme ad altri medicinali antiretrovirali.

Consulti il foglio illustrativo degli altri antiretrovirali come guida sull'assunzione di questi medicinali.

Se il bambino prende più Viread di quanto deve

Se il bambino accidentalmente prende troppe compresse di Viread potrebbe aumentare il rischio di sviluppare possibili effetti indesiderati a questo medicinale (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*). Contatti il medico o il più vicino centro di emergenza. Porti con sé il flacone di compresse in modo da poter descrivere facilmente cosa ha assunto il bambino.

Se il bambino dimentica di prendere Viread

È importante che non si dimentichi alcuna dose di Viread. Se il bambino dimentica una dose, calcoli quanto tempo è passato dalla mancata assunzione.

- **Se sono trascorse meno di 12 ore** dall'ora abituale di assunzione, il bambino deve prendere il medicinale il prima possibile e, quindi, prendere la dose successiva all'ora prevista.
- **Se sono trascorse più di 12 ore** dall'ora abituale di assunzione, il bambino non deve prendere la dose dimenticata. Attenda e somministri la dose successiva regolarmente. Non somministri una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

In caso di vomito verificatosi entro 1 ora dall'assunzione di Viread, somministri al bambino un'altra compressa. Il bambino non deve prendere un'altra compressa se ha vomitato più di un'ora dopo aver preso Viread.

Se il bambino interrompe il trattamento con Viread

Il bambino non deve interrompere l'assunzione di Viread senza consultare il medico. L'interruzione di Viread può ridurre l'efficacia della terapia prescritta dal medico.

Se il bambino ha un'infezione da epatite B o da HIV ed epatite B insieme, (co-infezione), è particolarmente importante non interrompere il trattamento con Viread senza aver contattato prima il medico. Alcuni pazienti hanno riscontrato un peggioramento della loro epatite, come indicato dai sintomi o dalle analisi del sangue dopo aver interrotto Viread. Può essere necessario ripetere le analisi del sangue per diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. In pazienti con malattia avanzata del fegato o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto può portare ad un peggioramento dell'epatite in alcuni pazienti.

- Parli con il medico prima che il bambino interrompa l'assunzione di Viread per qualsiasi ragione, in particolar modo se ha riscontrato un effetto indesiderato o se ha un'altra malattia.
- Comunichi immediatamente al medico qualsiasi sintomo nuovo o insolito osservato dopo l'interruzione del trattamento, in particolare sintomi che sono normalmente associati alla infezione da epatite B.
- Contatti il medico prima che il bambino ricominci ad assumere le compresse di Viread.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà nel bambino tali cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possibili effetti indesiderati gravi: informi immediatamente il medico

- **L'acidosi lattica** (eccesso di acido lattico nel sangue) è un effetto indesiderato **raro** (può manifestarsi fino a 1 paziente su 1.000) ma grave, che può essere fatale. I seguenti effetti indesiderati possono essere segnali di acidosi lattica:
 - respirazione profonda e rapida
 - sonnolenza
 - sensazione di star male (nausea, vomito e dolore di stomaco)

→ Se pensa che il bambino abbia l'**acidosi lattica, contatti immediatamente il medico.**

Altri possibili effetti indesiderati gravi

I seguenti effetti indesiderati **non sono comuni** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 100 trattati):

- **dolore alla pancia** (addome) causato da infiammazione del pancreas
- danno a particolari cellule dei reni (cellule tubulari)

I seguenti effetti indesiderati sono **rari** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 1.000 trattati):

- infiammazione ai reni, **urine abbondanti e sete**
- **alterazioni delle urine e dolore alla schiena** del bambino causati da problemi ai reni, inclusa insufficienza renale
- rammollimento delle ossa (con **dolore osseo** e talvolta fratture), che può verificarsi per un danno alle cellule tubulari renali
- **fegato grasso**

→ Se pensa che il bambino presenti uno qualsiasi di questi effetti indesiderati gravi, si rivolga al medico.

Effetti indesiderati più frequenti

I seguenti effetti indesiderati sono **molto comuni** (si manifestano in almeno 10 pazienti su ogni 100 trattati):

- diarrea, sensazione di star male (vomito, nausea), capogiri, eruzione cutanea, sensazione di debolezza

Gli esami di laboratorio hanno anche mostrato:

- riduzione di fosfato nel sangue

Altri possibili effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono **comuni** (si manifestano fino a 10 pazienti ogni 100 trattati):

- gas intestinali (flatulenza), perdita di massa ossea

Gli esami di laboratorio hanno anche mostrato:

- problemi al fegato

I seguenti effetti indesiderati sono **non comuni** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 100 trattati):

- rottura dei muscoli, dolore muscolare o debolezza muscolare

Gli esami di laboratorio hanno anche mostrato:

- riduzione del potassio nel sangue
- aumento della creatinina nel sangue
- problemi al pancreas

Rottura dei muscoli, rammollimento delle ossa (con dolore osseo e talvolta fratture), dolore muscolare, debolezza muscolare e riduzione di potassio o di fosfato nel sangue possono verificarsi per un danno alle cellule tubulari renali.

I seguenti effetti indesiderati sono **rari** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 1.000 trattati):

- dolore alla pancia (addome) causato da infiammazione del fegato

- gonfiore del viso, labbra, lingua o gola

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Viread

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo {Scad.}. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Viread

- **Il principio attivo** è tenofovir. Ogni compressa di Viread contiene 163 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).
- **Gli altri componenti sono** cellulosa microcristallina (E460), amido pregelatinizzato, croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato e magnesio stearato (E572) che costituiscono il nucleo della compressa, e lattosio monoidrato, ipromellosa (E464), biossido di titanio (E171) e glicerolo triacetato (E1518) che compongono il rivestimento della compressa. Vedere paragrafo 2 "Viread contiene lattosio".

Descrizione dell'aspetto di Viread e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Viread 163 mg sono compresse rivestite con film di colore bianco, di forma rotonda, dal diametro di 10,7 mm, impresse da un lato con "GSI" e dall'altro lato con il numero "200". Le compresse rivestite con film di Viread 163 mg sono fornite in flaconi da 30 compresse. Ogni flacone contiene gel di silice come essiccante, che deve essere conservato nel flacone per proteggere le compresse. Il gel di silice è contenuto in una bustina o in un barattolino distinto e non deve essere ingerito.

Sono disponibili le seguenti confezioni: confezionamento esterno contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e 3 flaconi da 30 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Produttore:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Viread 204 mg compresse rivestite con film tenofovir disoproxil

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino prenda questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Viread e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino prenda Viread
3. Come prendere Viread
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viread
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Viread e a cosa serve

Viread contiene il principio attivo *tenofovir disoproxil*. Questo principio attivo è un medicinale *antiretrovirale* o antivirale che viene usato per il trattamento dell'infezione da HIV, o HBV, o entrambe. Tenofovir è un *inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa*, genericamente noto come NRTI ed agisce interferendo con la normale attività di enzimi (*trascrittasi inversa* in HIV; *DNA polimerasi* in epatite B) che sono essenziali perché i virus possano riprodursi. Viread per il trattamento dell'infezione da HIV deve essere sempre usato in associazione con altri medicinali.

Viread 204 mg compresse è un trattamento per l'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana).

Viread 204 mg compresse è destinato all'uso nei bambini. È indicato esclusivamente per:

- **bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni**
- **bambini con peso corporeo compreso tra 28 kg e meno di 35 kg**
- **bambini che sono già stati trattati** con altri medicinali contro l'HIV che, a causa dello sviluppo di resistenze, non sono più completamente efficaci, o che hanno causato effetti indesiderati.

Viread 204 mg compresse è anche utilizzato per il trattamento dell'epatite B cronica, un'infezione da HBV (virus dell'epatite B).

Viread 204 mg compresse è destinato all'uso nei bambini. È indicato esclusivamente per:

- **bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni**
- **bambini con peso corporeo compreso tra 28 kg e meno di 35 kg**

Il bambino non deve essere necessariamente infetto da HIV per ricevere una terapia con Viread per l'HBV.

Questo medicinale non è una cura per l'infezione da HIV. Mentre prende Viread, il bambino può comunque contrarre infezioni od altre malattie associate all'infezione da HIV. Il bambino può inoltre trasmettere il virus HBV ad altri, pertanto è importante che prenda precauzioni per evitare d'infettare altre persone.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino prenda Viread

Non dia Viread al bambino

- **Se il bambino è allergico** a tenofovir, tenofovir disoproxil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.

→ Se questo è il caso, **informi il medico immediatamente e non dia Viread al bambino.**

Avvertenze e precauzioni

- Nel trattamento dell'infezione da HIV, Viread 204 mg compresse è indicato esclusivamente **per i bambini che sono già stati trattati** con altri medicinali per l'HIV che non sono più completamente efficaci a causa dello sviluppo di resistenze, o che hanno causato effetti indesiderati.
- **Controlli l'età e il peso del bambino** per stabilire se Viread 204 mg compresse è indicato per lui, vedere *Bambini e adolescenti*.

Viread non riduce il rischio di trasmettere l'HBV ad altri attraverso il contatto sessuale o la contaminazione con il sangue. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di dare Viread al bambino.

- **Se il bambino ha avuto malattie renali, o se le analisi hanno mostrato problemi ai reni.** Viread non deve essere somministrato ai bambini che già soffrono di problemi renali. Viread può avere effetti a carico dei reni durante il trattamento. Prima d'iniziare il trattamento, il medico può prescrivere gli esami del sangue atti a valutare la funzione renale. Il medico può anche prescrivere gli esami del sangue durante il trattamento per monitorare il funzionamento dei reni.

Viread non dovrebbe essere preso con altri medicinali che possono danneggiare i reni (vedere *Altri medicinali e Viread*). Se questo è inevitabile, il medico monitorerà la sua funzione renale del bambino una volta alla settimana.

- **Se il bambino soffre di osteoporosi**, ha avuto fratture ossee in passato o ha problemi alle ossa.

Problemi alle ossa (che si manifestano come dolore osseo persistente o in peggioramento e talvolta risultanti in fratture) possono comparire anche a causa del danno alle cellule tubulari dei reni (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*). Informi il medico se il bambino ha dolore osseo o fratture.

Tenofovir disoproxil può anche causare perdita di massa ossea. La perdita di massa ossea più pronunciata è stata osservata negli studi clinici nei quali i pazienti sono stati trattati con tenofovir disoproxil in combinazione con un inibitore della proteasi boosterato.

In generale, gli effetti di tenofovir disoproxil sulla salute ossea a lungo termine e sul rischio di fratture future nei pazienti adulti e pediatrici sono incerti.

Alcuni pazienti adulti con HIV che assumono la terapia antiretrovirale di combinazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni,

fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

- **Informi il medico se il bambino ha avuto in passato problemi al fegato, inclusa l'epatite.** I pazienti con problemi al fegato, inclusa l'epatite B cronica o C, trattati con antiretrovirali, hanno un più alto rischio di complicazioni al fegato severe e potenzialmente fatali. Se il bambino è affetto da epatite B, il medico valuterà attentamente il migliore regime terapeutico per lui. Se il bambino ha avuto malattie del fegato o epatite B cronica, il medico potrebbe richiedere esami del sangue per monitorare la funzionalità del fegato.
- **Stia attento alle infezioni.** Se il bambino è affetto da HIV in fase avanzata (AIDS) e presenta un'infezione, può sviluppare sintomi di un'infezione e infiammazione o un peggioramento dei sintomi di un'infezione esistente quando inizia il trattamento con Viread. Questi sintomi possono indicare che il sistema immunitario del corpo sta combattendo l'infezione. Controlli i segni d'infiammazione o infezione subito dopo che il bambino ha iniziato l'assunzione di Viread. Se nota segni d'infiammazione o infezione, **informi subito il medico.**

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che il bambino ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota nel bambino qualsiasi sintomo d'infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

Bambini e adolescenti

Viread 204 mg compresse è **indicato esclusivamente** per:

- **bambini infetti da HIV-1 di età compresa tra 6 e meno di 12 anni con peso corporeo compreso tra 28 kg e meno di 35 kg che sono già stati trattati** con altri medicinali contro l'HIV che, a causa dello sviluppo di resistenze, non sono più completamente efficaci o che hanno causato effetti indesiderati
- **bambini infetti da HBV di età compresa tra 6 e meno di 12 anni con peso corporeo compreso tra 28 kg e meno di 35 kg**

Viread 204 mg compresse **non** è indicato per le categorie seguenti:

- **non indicato in** bambini con peso corporeo inferiore a 28 kg oppure pari o superiore a 35 kg. Contatti il medico se il peso del bambino non rientra nei limiti consentiti.
- **non indicato in** bambini e adolescenti di età inferiore a 6 anni oppure pari o superiore a 12 anni.

Per la posologia vedere paragrafo 3, *Come prendere Viread.*

Altri medicinali e Viread

Informi il medico o il farmacista se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Quando inizia la terapia con Viread, **il bambino non deve interrompere l'assunzione di alcun medicinale anti-HIV** prescritto dal medico, se ha l'infezione sia da HBV che da HIV.
- **Non deve somministrare Viread** se il bambino sta già prendendo altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide. Non somministri Viread insieme a medicinali contenenti adefovir dipivoxil (un medicinale utilizzato per il trattamento dell'epatite B cronica).

- **È particolarmente importante informare il medico se il bambino sta assumendo altri medicinali che possono danneggiare i suoi reni.**

Questi includono:

- aminoglicosidi, pentamidina o vancomicina (per infezione batterica)
 - amfotericina B (per infezione fungina)
 - foscarnet, ganciclovir o cidofovir (per infezione virale)
 - interleukina-2 (per trattare il cancro)
 - adefovir dipivoxil (per l'HBV)
 - tacrolimus (per la soppressione del sistema immunitario)
 - farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, utilizzati per alleviare i dolori ossei o muscolari)
- **Altri medicinali che contengono didanosina (per infezione da HIV):** L'assunzione di Viread con altri medicinali antivirali che contengono didanosina può aumentare i livelli di didanosina nel sangue e può ridurre la conta delle cellule CD4. Quando medicinali contenenti tenofovir disoproxil e didanosina sono stati assunti insieme, raramente sono stati riportati casi d'infiammazione del pancreas e acidosi lattica (eccesso di acido lattico nel sangue), che talvolta hanno causato la morte. Il medico dovrà considerare con estrema cautela se trattare il bambino con tenofovir e didanosina in associazione.
 - **È inoltre importante avvertire il medico** se il bambino sta assumendo ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per trattare un'infezione da epatite C.

Viread con cibi e bevande

Viread deve essere somministrato con il cibo (per esempio un pasto o uno spuntino).

Gravidanza e allattamento

Se la bambina è incinta, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di dare alla bambina questo medicinale.

- **Se la bambina ha già assunto Viread** durante la gravidanza, il medico può richiedere regolarmente analisi del sangue e altri esami diagnostici per monitorare lo sviluppo del bambino. Nei bambini le cui madri hanno assunto medicinali come Viread (NRTI) durante la gravidanza, il beneficio della protezione contro il virus ha superato il rischio di effetti collaterali.
- Se la bambina ha l'HBV e il neonato ha ricevuto il trattamento per prevenire la trasmissione dell'epatite B alla nascita, la bambina potrebbe essere in grado di allattare al seno il neonato, ma occorre discuterne prima con il medico per ricevere maggiori informazioni.
- L'allattamento non è raccomandato per le madri sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno. Se la bambina sta allattando o sta pensando di allattare al seno **deve parlarne con il medico il prima possibile.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Viread può causare capogiri. Se compaiono capogiri durante l'assunzione di Viread, il bambino **non deve guidare o andare in bicicletta** e non deve usare strumenti o macchinari.

Viread contiene lattosio

Informi il medico prima di somministrare Viread. Se il medico ha diagnosticato al bambino una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti o prima che prenda questo medicinale.

Viread contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Viread

Il bambino deve prendere questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è:

- **bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni con peso corporeo compreso tra 28 kg e meno di 35 kg:**
1 compressa ogni giorno da assumere con del cibo (per esempio, un pasto o uno spuntino).

Il medico controllerà il suo peso.

Il bambino deve prendere sempre la dose raccomandata dal medico. Questo serve per essere sicuri che i medicinali siano completamente efficaci e per ridurre il rischio di sviluppare resistenza al trattamento. Non cambi la dose a meno che non sia il medico a dirglielo.

Nel trattamento dell'infezione da HIV, il medico prescriverà Viread insieme ad altri medicinali antiretrovirali.

Consulti il foglio illustrativo degli altri antiretrovirali come guida sull'assunzione di questi medicinali.

Se il bambino prende più Viread di quanto deve

Se il bambino accidentalmente prende troppe compresse di Viread potrebbe aumentare il rischio di sviluppare possibili effetti indesiderati a questo medicinale (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*). Contatti il medico o il più vicino centro di emergenza. Porti con sé il flacone di compresse in modo da poter descrivere facilmente cosa ha assunto il bambino.

Se il bambino dimentica di prendere Viread

È importante che non si dimentichi alcuna dose di Viread. Se il bambino dimentica una dose, calcoli quanto tempo è passato dalla mancata assunzione.

- **Se sono trascorse meno di 12 ore** dall'ora abituale di assunzione, il bambino deve prendere il medicinale il prima possibile e, quindi, prendere la dose successiva all'ora prevista.
- **Se sono trascorse più di 12 ore** dall'ora abituale di assunzione, il bambino non deve prendere la dose dimenticata. Attenda e somministri la dose successiva regolarmente. Non somministri una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

In caso di vomito verificatosi entro 1 ora dall'assunzione di Viread, somministri a il bambino un'altra compressa. Il bambino non deve prendere un'altra compressa se ha vomitato più di un'ora dopo aver preso Viread.

Se il bambino interrompe il trattamento con Viread

Il bambino non deve interrompere l'assunzione di Viread senza consultare il medico. L'interruzione di Viread può ridurre l'efficacia della terapia prescritta dal medico.

Se il bambino ha un'infezione da epatite B o da HIV ed epatite B insieme, (co-infezione), è particolarmente importante non interrompere il trattamento con Viread senza aver contattato prima il medico. Alcuni pazienti hanno riscontrato un peggioramento della loro epatite, come indicato dai sintomi o dalle analisi del sangue dopo aver interrotto Viread. Può essere necessario ripetere le analisi del sangue per diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. In pazienti con malattia avanzata del fegato o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto può portare ad un peggioramento dell'epatite in alcuni pazienti.

- Parli con il medico prima che il bambino interrompa l'assunzione di Viread per qualsiasi ragione, in particolar modo se ha riscontrato un effetto indesiderato o se ha un'altra malattia.
- Comunichi immediatamente al medico qualsiasi sintomo nuovo o insolito osservato dopo l'interruzione del trattamento, in particolare sintomi che sono normalmente associati alla infezione da epatite B.
- Contatti il medico prima che il bambino ricominci ad assumere le compresse di Viread.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà nel bambino tali cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possibili effetti indesiderati gravi: informi immediatamente il medico

- **L'acidosi lattica** (eccesso di acido lattico nel sangue) è un effetto indesiderato **raro** (può manifestarsi fino a 1 paziente su 1.000) ma grave, che può essere fatale. I seguenti effetti indesiderati possono essere segnali di acidosi lattica:
 - respirazione profonda e rapida
 - sonnolenza
 - sensazione di star male (nausea, vomito e dolore di stomaco)

→ Se pensa che il bambino abbia l'**acidosi lattica**, **contatti immediatamente il medico**.

Altri possibili effetti indesiderati gravi

I seguenti effetti indesiderati **non sono comuni** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 100 trattati):

- **dolore alla pancia** (addome) causato da infiammazione del pancreas
- danno a particolari cellule dei reni (cellule tubulari)

I seguenti effetti indesiderati sono **rari** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 1.000 trattati):

- infiammazione ai reni, **urine abbondanti e sete**
- **alterazioni delle urine e dolore alla schiena** del bambino causati da problemi ai reni, inclusa l'insufficienza renale
- rammollimento delle ossa (con **dolore osseo** e talvolta fratture), che può verificarsi per un danno alle cellule tubulari renali
- **fegato grasso**

→ Se pensa che il bambino presenti uno qualsiasi di questi effetti indesiderati gravi, si rivolga al medico.

Effetti indesiderati più frequenti

I seguenti effetti indesiderati sono **molto comuni** (si manifestano in almeno 10 pazienti su ogni 100 trattati):

- diarrea, sensazione di star male (vomito, nausea), capogiri, eruzione cutanea, sensazione di debolezza

Gli esami di laboratorio hanno anche mostrato:

- riduzione di fosfato nel sangue

Altri possibili effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono **comuni** (si manifestano fino a 10 pazienti ogni 100 trattati):

- gas intestinali (flatulenza), perdita di massa ossea

Gli esami di laboratorio hanno anche mostrato:

- problemi al fegato

I seguenti effetti indesiderati sono **non comuni** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 100 trattati):

- rottura dei muscoli, dolore muscolare o debolezza muscolare

Gli esami di laboratorio hanno anche mostrato:

- riduzione del potassio nel sangue
- aumento della creatinina nel sangue
- problemi al pancreas

Rottura dei muscoli, rammollimento delle ossa (con dolore osseo e talvolta fratture), dolore muscolare, debolezza muscolare e riduzione del potassio o di fosfato nel sangue possono verificarsi per un danno alle cellule tubulari renali.

I seguenti effetti indesiderati sono **rari** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 1.000 trattati):

- dolore alla pancia (addome) causato da infiammazione del fegato

- gonfiore del viso, labbra, lingua o gola

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Viread

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla confezione dopo {Scad.}. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Viread

- **Il principio attivo** è tenofovir. Ogni compressa di Viread contiene 204 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).
- **Gli altri componenti sono** cellulosa microcristallina (E460), amido pregelatinizzato, croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato e magnesio stearato (E572) che costituiscono il nucleo della compressa, e lattosio monoidrato, ipromellosa (E464), biossido di titanio (E171) e glicerolo triacetato (E1518) che compongono il rivestimento della compressa. Vedere paragrafo 2 "Viread contiene lattosio".

Descrizione dell'aspetto di Viread e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Viread 204 mg sono compresse rivestite con film di colore bianco, a forma di capsula, di dimensioni 15,4 mm x 7,3 mm, impresse da un lato con "GSI" e dall'altro lato con il numero "250". Le compresse rivestite con film di Viread 204 mg sono fornite in flaconi da 30 compresse. Ogni flacone contiene gel di silice come essiccante, che deve essere conservato nel flacone per proteggere le compresse. Il gel di silice è contenuto in una bustina o in un barattolino distinto e non deve essere ingerito.

Sono disponibili le seguenti confezioni: confezionamento esterno contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e 3 flaconi da 30 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Produttore:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Viread 245 mg compresse rivestite con film tenofovir disoproxil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Viread e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Viread
3. Come prendere Viread
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viread
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Se Viread è stato prescritto al bambino, tutte le informazioni contenute in questo foglio illustrativo si riferiscono al bambino (in tal caso si intende “il bambino” anziché “lei”).

1. Cos'è Viread e a cosa serve

Viread contiene il principio attivo *tenofovir disoproxil*. Questo principio attivo è un medicinale *antiretrovirale* o antivirale che viene usato per il trattamento dell'infezione da HIV, o HBV, o entrambe. Tenofovir è un *inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa*, genericamente noto come NRTI ed agisce interferendo con la normale attività di enzimi (*trascrittasi inversa* in HIV; *DNA polimerasi* in epatite B) che sono essenziali perché i virus possano riprodursi. Viread per il trattamento dell'infezione da HIV deve essere sempre usato in associazione con altri medicinali.

Viread 245 mg compresse è un trattamento per l'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana). Le compresse sono indicate per:

- **adulti**
- **adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni che sono già stati trattati** con altri medicinali contro l'HIV che, a causa dello sviluppo di resistenze, non sono più completamente efficaci, o che hanno causato effetti indesiderati.

Viread 245 mg compresse è anche utilizzato per il trattamento dell'epatite B cronica, un'infezione da HBV (virus dell'epatite B). Le compresse sono indicate per:

- **adulti**
- **adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni.**

Non deve avere l'infezione da HIV per essere trattato con Viread per l'HBV.

Questo medicinale non è una cura per l'infezione da HIV. Mentre prende Viread lei può comunque contrarre infezioni od altre malattie associate all'infezione da HIV. Lei può inoltre trasmettere il virus HBV ad altri, pertanto è importante che prenda precauzioni per evitare d'infettare altre persone.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Viread

Non prenda Viread

- Se è **allergico** a tenofovir, tenofovir disoproxil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.

→ Se questo è il suo caso, **informi il medico immediatamente e non assuma Viread.**

Avvertenze e precauzioni

Viread non riduce il rischio di trasmettere l'HBV ad altri attraverso il contatto sessuale o la contaminazione con il sangue. Deve continuare a prendere precauzioni per evitarlo.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Viread.

- **Se ha avuto malattie renali, o se le analisi hanno mostrato problemi ai reni.** Viread non deve essere somministrato agli adolescenti che già soffrono di problemi renali. Prima d'iniziare il trattamento, il medico può prescrivere degli esami del sangue atti a valutare la funzione renale. Viread può avere effetti a carico dei reni durante il trattamento. Il medico può prescrivere degli esami del sangue durante il trattamento per monitorare il funzionamento dei reni. Se lei è un adulto, il medico potrebbe consigliarle di prendere le compresse meno frequentemente. Non riduca la dose prescritta se non le è stato richiesto dal medico.

Viread non dovrebbe essere preso con altri medicinali che possono danneggiare i reni (vedere *Altri medicinali e Viread*). Se questo è inevitabile, il medico monitorerà la funzione renale del bambino una volta alla settimana.

- **Se soffre di osteoporosi**, ha avuto fratture ossee in passato o ha problemi alle ossa.

Problemi alle ossa (che si manifestano come dolore osseo persistente o in peggioramento e talvolta risultanti in fratture) possono comparire anche a causa del danno alle cellule tubulari dei reni (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*). Informi il medico se ha dolore osseo o fratture.

Tenofovir disoproxil può anche causare perdita di massa ossea. La perdita di massa ossea più pronunciata è stata osservata negli studi clinici nei quali i pazienti sono stati trattati con tenofovir disoproxil in combinazione con un inibitore della proteasi boosterato.

In generale, gli effetti di tenofovir disoproxil sulla salute ossea a lungo termine e sul rischio di fratture future nei pazienti adulti e pediatrici sono incerti.

Alcuni pazienti adulti con HIV che assumono la terapia antiretrovirale di combinazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

- **Informi il medico se ha avuto in passato problemi al fegato, inclusa l'epatite.** I pazienti con problemi al fegato, inclusa l'epatite B cronica o C, trattati con antiretrovirali, hanno un più alto rischio di complicazioni al fegato severe e potenzialmente fatali. Se è affetto da epatite B, il medico valuterà attentamente il migliore regime terapeutico per lei. Se ha avuto malattie del fegato o epatite B cronica, il medico potrebbe richiedere esami del sangue per monitorare la funzionalità del fegato.

- **Stia attento alle infezioni.** Se è affetto da HIV in fase avanzata (AIDS) e presenta un'infezione, può sviluppare sintomi di un'infezione e infiammazione o un peggioramento dei sintomi di un'infezione esistente quando inizia il trattamento con Viread. Questi sintomi possono indicare che il sistema immunitario del corpo sta combattendo l'infezione. Controlli i segni d'infiammazione o infezione subito dopo aver iniziato l'assunzione di Viread. Se nota segni d'infiammazione o infezione, **informi subito il medico.**

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo d'infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

- **Informi il medico o il farmacista se ha più di 65 anni.** Viread non è stato studiato in pazienti con età superiore a 65 anni. Se lei ha più di questa età e le è stato prescritto Viread, il medico la monitorerà attentamente.

Bambini e adolescenti

Viread 245 mg compresse è **indicato** per:

- **adolescenti infetti da HIV-1 di età compresa tra 12 e meno di 18 anni con peso corporeo di almeno 35 kg e che sono già stati trattati** con altri medicinali contro l'HIV che, a causa dello sviluppo di resistenze, non sono più completamente efficaci o che hanno causato effetti indesiderati.
- **adolescenti infetti da HBV, di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, con peso corporeo di almeno 35 kg.**

Viread 245 mg compresse **non è indicato** per le categorie seguenti:

- **non indicato in bambini infetti da HIV-1** di età inferiore a 12 anni
- **non indicato in bambini infetti da HBV** di età inferiore a 12 anni.

Per la posologia vedere paragrafo 3, *Come prendere Viread.*

Altri medicinali e Viread

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Quando inizia la terapia con Viread **non interrompa l'assunzione di alcun medicinale anti-HIV** prescritto dal medico, se ha l'infezione sia da HBV che da HIV.
- **Non deve assumere Viread** se sta già prendendo altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide. Non assuma Viread insieme a medicinali contenenti adefovir dipivoxil (un medicinale utilizzato per il trattamento dell'epatite B cronica).
- **È particolarmente importante informare il medico se sta assumendo altri medicinali che possono danneggiare i suoi reni.**

Questi includono:

- aminoglicosidi, pentamidina o vancomicina (per infezione batterica)
- amfotericina B (per infezione fungina)
- foscarnet, ganciclovir o cidofovir (per infezione virale)
- interleukina-2 (per trattare il cancro)

- adefovir dipivoxil (per l'HBV)
 - tacrolimus (per la soppressione del sistema immunitario)
 - farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, utilizzati per alleviare i dolori ossei o muscolari)
- **Altri medicinali che contengono didanosina (per infezione da HIV):** L'assunzione di Viread con altri medicinali antivirali che contengono didanosina può aumentare i livelli di didanosina nel sangue e può ridurre la conta delle cellule CD4. Quando medicinali contenenti tenofovir disoproxil e didanosina sono stati assunti insieme, raramente sono stati riportati casi d'infiammazione del pancreas e acidosi lattica (eccesso di acido lattico nel sangue), che talvolta hanno causato la morte. Il medico dovrà considerare con estrema cautela se trattarla con tenofovir e didanosina in associazione.
 - **È inoltre importante avvertire il medico** se sta assumendo ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per trattare un'infezione da epatite C.

Viread con cibi e bevande

Viread deve essere assunto con il cibo (per esempio un pasto o uno spuntino).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

- **Se ha già assunto Viread** durante la gravidanza, il medico può richiedere regolarmente analisi del sangue e altri esami diagnostici per monitorare lo sviluppo del bambino. Nei bambini le cui madri hanno assunto NRTI durante la gravidanza, il beneficio della protezione contro l'HIV ha superato il rischio di effetti collaterali.
- Se è una madre con l'HBV e il neonato ha ricevuto il trattamento per la prevenzione della trasmissione dell'epatite B alla nascita, lei potrebbe essere in grado di allattare al seno il neonato, ma occorre discuterne prima con il medico per ricevere maggiori informazioni.
- L'allattamento non è raccomandato per le donne sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno. Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno **deve parlarne con il medico il prima possibile.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Viread può causare capogiri. Se compaiono capogiri durante l'assunzione di Viread, **non guidi o non vada in bicicletta** e non usi strumenti o macchinari.

Viread contiene lattosio

Informi il medico prima di prendere Viread. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Viread contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Viread

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è:

- **Adulti:** 1 compressa ogni giorno da assumere con del cibo (per esempio, un pasto o uno spuntino).
- **Adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni con peso corporeo di almeno 35 kg:** 1 compressa ogni giorno da assumere con del cibo (per esempio, un pasto o uno spuntino).

Se ha particolare difficoltà nel deglutire, può usare l'estremità di un cucchiaino per frantumare la compressa. Poi misceli la polvere in circa 100 mL (metà bicchiere) d'acqua, succo d'arancia o succo d'uva e beva immediatamente.

- **Prenda sempre la dose raccomandata dal medico.** Questo serve per essere sicuri che i medicinali siano completamente efficaci e per ridurre il rischio di sviluppare resistenza al trattamento. Non cambi la dose a meno che non sia il medico a dirglielo.
- **Se lei è un adulto e ha problemi ai reni,** il medico può prescriverle di prendere Viread meno frequentemente.
- Se ha l'HBV il medico può proporle un test HIV per vedere se ha sia l'HBV che l'HIV.

Consulti il foglio illustrativo degli altri antiretrovirali come guida sull'assunzione di questi medicinali.

Se prende più Viread di quanto deve

Se accidentalmente prende troppe compresse di Viread potrebbe aumentare il rischio di sviluppare possibili effetti indesiderati a questo medicinale (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*). Contatti il medico o il più vicino centro di emergenza. Porti con sé il flacone di compresse in modo da poter descrivere facilmente cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Viread

È importante che non si dimentichi alcuna dose di Viread. Se dimentica una dose, calcoli quanto tempo è passato dalla mancata assunzione.

- **Se sono trascorse meno di 12 ore** dall'ora abituale di assunzione, la prenda il prima possibile e, quindi, prenda la dose successiva all'ora prevista.
- **Se sono trascorse più di 12 ore** dall'ora abituale di assunzione, non prenda la dose dimenticata. Attenda e prenda la dose successiva regolarmente. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

In caso di vomito verificatosi entro 1 ora dall'assunzione di Viread, prenda un'altra compressa. Non deve prendere un'altra compressa se ha vomitato più di un'ora dopo aver preso Viread.

Se interrompe il trattamento con Viread

Non interrompa l'assunzione di Viread senza consultare il medico. L'interruzione di Viread può ridurre l'efficacia della terapia prescritta dal medico.

Se lei ha un'infezione da epatite B o da HIV ed epatite B insieme (co-infezione), è particolarmente importante non interrompere il trattamento con Viread senza aver contattato prima il medico. Alcuni pazienti hanno riscontrato un peggioramento della loro epatite, come indicato dai sintomi o dalle analisi del sangue dopo aver interrotto Viread. Può essere necessario ripetere le analisi del sangue per

diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. In pazienti con malattia avanzata del fegato o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto può portare ad un peggioramento dell'epatite in alcuni pazienti.

- Parli con il medico prima d'interrompere l'assunzione di Viread per qualsiasi ragione, in particolar modo se ha riscontrato un effetto indesiderato o se ha un'altra malattia.
- Comunichi immediatamente al medico qualsiasi sintomo nuovo o insolito osservato dopo l'interruzione del trattamento, in particolare sintomi che sono normalmente associati alla infezione da epatite B.
- Contatti il medico prima di ricominciare ad assumere le compresse di Viread.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possibili effetti indesiderati gravi: informi immediatamente il medico

- **L'acidosi lattica** (eccesso di acido lattico nel sangue) è un effetto indesiderato **raro** (può manifestarsi fino a 1 paziente su 1.000) ma grave, che può essere fatale. I seguenti effetti indesiderati possono essere segnali di acidosi lattica:
 - respirazione profonda e rapida
 - sonnolenza
 - sensazione di star male (nausea, vomito e dolore di stomaco)

→ Se pensa di avere **l'acidosi lattica, contatti immediatamente il medico.**

Altri possibili effetti indesiderati gravi

I seguenti effetti indesiderati **non sono comuni** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 100 trattati):

- **dolore alla pancia** (addome) causato da infiammazione del pancreas
- danno a particolari cellule dei reni (cellule tubulari)

I seguenti effetti indesiderati sono **rari** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 1.000 trattati):

- infiammazione ai reni, **urine abbondanti e sete**
- **alterazioni delle urine e dolore alla schiena** causati da problemi ai reni, inclusa l'insufficienza renale
- rammollimento delle ossa (con **dolore osseo** e talvolta fratture), che può verificarsi per un danno alle cellule tubulari renali

- **fegato grasso**

→ Se pensa di presentare uno qualsiasi di questi effetti indesiderati gravi, si rivolga al medico.

Effetti indesiderati più frequenti

I seguenti effetti indesiderati sono **molto comuni** (si manifestano in almeno 10 pazienti su ogni 100 trattati):

- diarrea, sensazione di star male (vomito, nausea), capogiri, eruzione cutanea, sensazione di debolezza

Gli esami di laboratorio hanno anche mostrato:

- riduzione di fosfato nel sangue

Altri possibili effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono **comuni** (si manifestano fino a 10 pazienti ogni 100 trattati):

- mal di testa, dolore allo stomaco, stanchezza, sensazione di sazietà, gas intestinali (flatulenza), perdita di massa ossea

Gli esami di laboratorio hanno anche mostrato:

- problemi al fegato

I seguenti effetti indesiderati sono **non comuni** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 100 trattati):

- rottura dei muscoli, dolore muscolare o debolezza muscolare

Gli esami di laboratorio hanno anche mostrato:

- riduzione del potassio nel sangue
- aumento della creatinina nel sangue
- problemi al pancreas

Rottura dei muscoli, rammollimento delle ossa (con dolore osseo e talvolta fratture), dolore muscolare, debolezza muscolare e riduzione del potassio o di fosfato nel sangue possono verificarsi per un danno alle cellule tubulari renali.

I seguenti effetti indesiderati sono **rari** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 1.000 trattati):

- dolore alla pancia (addome) causato da infiammazione del fegato
- gonfiore del viso, labbra, lingua o gola

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, **si rivolga** al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Viread

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla confezione dopo {Scad.}. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Viread

- **Il principio attivo** è tenofovir. Ogni compressa di Viread contiene 245 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).
- **Gli altri componenti** sono cellulosa microcristallina (E460), amido pregelatinizzato, croscarmellosa sodica, lattosio monoidrato e magnesio stearato (E572) che costituiscono il nucleo della compressa, e lattosio monoidrato, ipromellosa (E464), biossido di titanio (E171), glicerolo triacetato (E1518) e lacca alluminio indaco carminio (E132) che compongono il rivestimento della compressa. Vedere paragrafo 2 "Viread contiene lattosio".

Descrizione dell'aspetto di Viread e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Viread 245 mg sono compresse rivestite con film azzurro, a forma di mandorla, di dimensioni 16,8 mm x 10,3 mm, impresse da un lato con "GILEAD" e "4331" e dall'altro lato con il numero "300". Le compresse rivestite con film di Viread 245 mg sono fornite in flaconi da 30 compresse. Ogni flacone contiene gel di silice come essiccante, che deve essere conservato nel flacone per proteggere le compresse. Il gel di silice è contenuto in una bustina o in un barattolino distinto e non deve essere ingerito.

Sono disponibili le seguenti confezioni: confezionamento esterno contenente 1 flacone da 30 compresse rivestite con film e 3 flaconi da 30 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Produttore:

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Germania

o

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Viread 33 mg/g granulato tenofovir disoproxil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Viread e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Viread
3. Come prendere Viread
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viread
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Se Viread è stato prescritto al bambino, tutte le informazioni contenute in questo foglio illustrativo si riferiscono al bambino (in tal caso si intende “il bambino” anziché “lei”).

1. Cos'è Viread e a cosa serve

Viread contiene il principio attivo *tenofovir disoproxil*. Questo principio attivo è un medicinale *antiretrovirale* o antivirale che viene usato per il trattamento dell'infezione da HIV, o HBV, o entrambe. Tenofovir è un *inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa*, genericamente noto come NRTI ed agisce interferendo con la normale attività di enzimi (*trascrittasi inversa* in HIV; *DNA polimerasi* in epatite B) che sono essenziali perché i virus possano riprodursi. Viread per il trattamento dell'infezione da HIV deve essere sempre usato in associazione con altri medicinali.

Viread 33 mg/g granulato è un trattamento per l'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana). È indicato per:

- **adulti**
- **bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e meno di 18 anni che sono già stati trattati** con altri medicinali contro l'HIV che, a causa dello sviluppo di resistenze, non sono più completamente efficaci, o che hanno causato effetti indesiderati

Viread 33 mg/g granulato è anche un trattamento per l'epatite B cronica, un'infezione da HBV (virus dell'epatite B). È indicato per:

- **adulti**
- **bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e meno di 18 anni**

Non deve avere l'infezione da HIV per essere trattato con Viread per l'HBV.

Questo medicinale non è una cura per l'infezione da HIV. Mentre prende Viread lei può comunque contrarre infezioni od altre malattie associate all'infezione da HIV. Lei può inoltre trasmettere il virus HBV ad altri, pertanto è importante che prenda precauzioni per evitare d'infettare altre persone.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Viread

Non prenda Viread

- Se è **allergico** a tenofovir, tenofovir disoproxil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.

→ Se questo è il suo caso, **informi il medico immediatamente e non assuma Viread.**

Avvertenze e precauzioni

Viread non riduce il rischio di trasmettere l'HBV ad altri attraverso il contatto sessuale o la contaminazione con il sangue. Deve continuare a prendere precauzioni per evitarlo.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Viread.

- **Se ha avuto malattie renali, o se le analisi hanno mostrato problemi ai reni.** Viread non deve essere somministrato ai bambini che già soffrono di problemi renali. Prima d'iniziare il trattamento, il medico può prescrivere degli esami del sangue atti a valutare la funzione renale. Durante il trattamento, Viread può avere effetti a carico dei reni. Il medico può prescrivere degli esami del sangue durante il trattamento per monitorare il funzionamento dei reni. Se lei è un adulto, il medico può prescrivere di ridurre la dose giornaliera di granulato. Non riduca la dose prescritta se non le è stato richiesto dal medico.

Viread non dovrebbe essere preso con altri medicinali che possono danneggiare i reni (vedere *Altri medicinali e Viread*). Se questo è inevitabile, il medico monitorerà la funzione renale del bambino una volta alla settimana.

- **Se soffre di osteoporosi**, ha avuto fratture ossee in passato o ha problemi alle ossa.

Problemi alle ossa (che si manifestano come dolore osseo persistente o in peggioramento e talvolta risultanti in fratture) possono comparire anche a causa del danno alle cellule tubulari dei reni (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*). Informi il medico se ha dolore osseo o fratture.

Tenofovir disoproxil può anche causare perdita di massa ossea. La perdita di massa ossea più pronunciata è stata osservata negli studi clinici nei quali i pazienti sono stati trattati con tenofovir disoproxil in combinazione con un inibitore della proteasi boosterato.

In generale, gli effetti di tenofovir disoproxil sulla salute ossea a lungo termine e sul rischio di fratture future nei pazienti adulti e pediatrici sono incerti.

Alcuni pazienti adulti con HIV che assumono la terapia antiretrovirale di combinazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di combinazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

- **Informi il medico se ha avuto in passato problemi al fegato, inclusa l'epatite.** I pazienti con problemi al fegato, inclusa l'epatite B cronica o C, trattati con antiretrovirali, hanno un più alto rischio di complicazioni al fegato severe e potenzialmente fatali. Se è affetto da epatite B, il medico valuterà attentamente il migliore regime terapeutico per lei. Se ha avuto malattie del fegato o epatite B cronica, il medico potrebbe richiedere esami del sangue per monitorare la funzionalità del fegato.

- **Stia attento alle infezioni.** Se è affetto da HIV in fase avanzata (AIDS) e presenta un'infezione, può sviluppare sintomi di un'infezione e infiammazione o un peggioramento dei sintomi di un'infezione esistente quando inizia il trattamento con Viread. Questi sintomi possono indicare che il sistema immunitario del corpo sta combattendo l'infezione. Controlli i segni d'infiammazione o infezione subito dopo aver iniziato l'assunzione di Viread. Se nota segni d'infiammazione o infezione, **informi subito il medico.**

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo d'infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

- **Informi il medico o il farmacista se ha più di 65 anni.** Viread non è stato studiato in pazienti con età superiore a 65 anni. Se lei ha più di questa età e le è stato prescritto Viread, il medico la monitorerà attentamente.

Bambini e adolescenti

Viread 33 mg/g granulato è **indicato esclusivamente** per:

- **bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e meno di 18 anni, infetti da HIV-1, che sono già stati trattati** con altri medicinali contro l'HIV che, a causa dello sviluppo di resistenze, non sono più completamente efficaci o che hanno causato effetti indesiderati
- **bambini e adolescenti, di età compresa tra 2 e meno di 18 anni, infetti da HBV**

Viread 33 mg/g granulato **non** è indicato per le categorie seguenti:

- **non indicato in** bambini di età inferiore a 2 anni **infetti da HIV**
- **non indicato in** bambini di età inferiore a 2 anni **infetti da HBV** (virus dell'epatite B)

Per la posologia vedere paragrafo 3, *Come prendere Viread.*

Altri medicinali e Viread

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Quando inizia la terapia con Viread **non interrompa l'assunzione di alcun medicinale anti-HIV** prescritto dal medico, se ha l'infezione sia da HBV che da HIV.
- **Non deve assumere Viread** se sta già prendendo altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamide. Non assuma Viread insieme a medicinali contenenti adefovir dipivoxil (un medicinale utilizzato per il trattamento dell'epatite B cronica).
- **È particolarmente importante informare il medico se sta assumendo altri medicinali che possono danneggiare i suoi reni.**

Questi includono:

- aminoglicosidi, pentamidina o vancomicina (per infezione batterica)
- amfotericina B (per infezione fungina)
- foscarnet, ganciclovir o cidofovir (per infezione virale)
- interleukina-2 (per trattare il cancro)
- adefovir dipivoxil (per l'HBV)
- tacrolimus (per la soppressione del sistema immunitario)

- farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, utilizzati per alleviare i dolori ossei o muscolari)
- **Altri medicinali che contengono didanosina (per infezione da HIV):** L'assunzione di Viread con altri medicinali antivirali che contengono didanosina può aumentare i livelli di didanosina nel sangue e può ridurre la conta delle cellule CD4. Quando medicinali contenenti tenofovir disoproxil e didanosina sono stati assunti insieme, raramente sono stati riportati casi d'infiammazione del pancreas e acidosi lattica (eccesso di acido lattico nel sangue), che talvolta hanno causato la morte. Il medico dovrà considerare con estrema cautela se trattarla con tenofovir e didanosina in associazione.
- **È inoltre importante avvertire il medico** se sta assumendo ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per trattare un'infezione da epatite C.

Viread con cibi e bevande

Viread granulato deve essere miscelato con un po' di cibo morbido che non debba essere masticato (ad esempio yogurt, purea di mele, omogeneizzati). Se viene masticata, la miscela contenente il granulato ha un sapore fortemente amaro.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

- **Se ha già assunto Viread** durante la gravidanza, il medico può richiedere regolarmente analisi del sangue e altri esami diagnostici per monitorare lo sviluppo del bambino. Nei bambini le cui madri hanno assunto NRTI durante la gravidanza, il beneficio della protezione contro l'HIV ha superato il rischio di effetti collaterali.
- Se è una madre con l'HBV e il neonato ha ricevuto il trattamento per la prevenzione della trasmissione dell'epatite B alla nascita, lei potrebbe essere in grado di allattare al seno il neonato, ma occorre discuterne prima con il medico per ricevere maggiori informazioni.
- L'allattamento non è raccomandato per le donne sieropositive poiché l'infezione da HIV può essere trasmessa al bambino con il latte materno. Se sta allattando o sta pensando di allattare al seno **deve parlarne con il medico il prima possibile.**

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Viread può causare capogiri. Se compaiono capogiri durante l'assunzione di Viread, **non guidi o non vada in bicicletta** e non usi strumenti o macchinari.

Viread granulato contiene mannitolo.

Il mannitolo può avere un lieve effetto lassativo.

3. Come prendere Viread

- **Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista.** Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è:

- **Adulti e adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, che pesano almeno 35 kg:** 245 mg, equivalenti a 7,5 misurini di granulato, una volta al giorno.
- **Bambini di età compresa tra 2 e meno di 12 anni:** la dose giornaliera nei bambini dipende dal peso corporeo. Il medico stabilirà la dose corretta di Viread granulato sulla base del peso del bambino.

Viread granulato deve essere dosato con il misurino dosatore fornito in dotazione (vedere Figura A):

Ogni misurino dosatore raso eroga 1 g di granulato, che contiene 33 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).



Figura A

- Riempire il misurino dosatore fino all'orlo.
- Servirsi della lama di un coltello pulito per livellare il granulato in eccesso (vedere Figura B).



Figura B

- Per $\frac{1}{2}$ misurino:
 - Riempire il misurino dosatore fino alla tacca " $\frac{1}{2}$ " situata di lato (vedere Figura C).

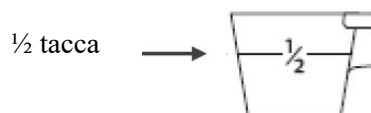


Figura C

- Versare il numero corretto di misurini rasi di granulato in un recipiente.
- Il granulato deve essere miscelato con del cibo morbido che non debba essere masticato, ad esempio yogurt, purea di mele, omogeneizzati. Un misurino raso di granulato deve essere miscelato con un cucchiaio (15 mL) di cibo morbido. Non miscelare il granulato con sostanze liquide.
- Il granulato miscelato con il cibo deve essere ingerito immediatamente.
- Ogni volta, tutta la miscela che è stata preparata deve essere assunta.
- **Prenda sempre la dose raccomandata dal medico.** Questo serve per essere sicuri che i medicinali siano completamente efficaci e per ridurre il rischio di sviluppare resistenza al trattamento. Non cambi la dose a meno che non sia il medico a dirglielo.
- **Se lei è un adulto e ha problemi ai reni,** il medico può prescrivere di ridurre la dose giornaliera di granulato.
- Se ha l'HBV il medico può proporle un test HIV per vedere se ha sia l'HBV che l'HIV.

Consulti il foglio illustrativo degli altri antiretrovirali come guida sull'assunzione di questi medicinali.

Se prende più Viread di quanto deve

Se accidentalmente prende troppo Viread potrebbe aumentare il rischio di sviluppare possibili effetti indesiderati a questo medicinale (vedere paragrafo 4, *Possibili effetti indesiderati*). Contatti il medico o il più vicino centro di emergenza. Porti con sé il flacone di granulato in modo da poter descrivere facilmente cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Viread

È importante che non si dimentichi alcuna dose di Viread. Se dimentica una dose, calcoli quanto tempo è passato dalla mancata assunzione.

- **Se sono trascorse meno di 12 ore** dall'ora abituale di assunzione, la prenda il prima possibile e, quindi, prenda la dose successiva all'ora prevista.
- **Se sono trascorse più di 12 ore** dall'ora abituale di assunzione, non prenda la dose dimenticata. Attenda e prenda la dose successiva regolarmente. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

In caso di vomito verificatosi entro 1 ora dall'assunzione di Viread, prenda un'altra dose. Non deve prendere un'altra dose se ha vomitato più di un'ora dopo aver preso Viread.

Se interrompe il trattamento con Viread

Non interrompa l'assunzione di Viread senza consultare il medico. L'interruzione di Viread può ridurre l'efficacia della terapia prescritta dal medico.

Se lei ha un'infezione da epatite B o da HIV ed epatite B insieme (co-infezione), è particolarmente importante non interrompere il trattamento con Viread senza aver contattato prima il medico. Alcuni pazienti hanno riscontrato un peggioramento della loro epatite, come indicato dai sintomi o dalle analisi del sangue dopo aver interrotto Viread. Può essere necessario ripetere le analisi del sangue per diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. In pazienti con malattia avanzata del fegato o cirrosi, l'interruzione del trattamento non è raccomandata in quanto può portare ad un peggioramento dell'epatite in alcuni pazienti.

- Parli con il medico prima d'interrompere l'assunzione di Viread per qualsiasi ragione, in particolar modo se ha riscontrato un effetto indesiderato o se ha un'altra malattia.
- Comunichi immediatamente al medico qualsiasi sintomo nuovo o insolito osservato dopo l'interruzione del trattamento, in particolare sintomi che sono normalmente associati alla infezione da epatite B.
- Contatti il medico prima di ricominciare ad assumere Viread granulato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possibili effetti indesiderati gravi: informi immediatamente il medico

- **L'acidosi lattica** (eccesso di acido lattico nel sangue) è un effetto indesiderato **raro** (può interessare fino a 1 paziente su 1.000) ma grave, che può essere fatale. I seguenti effetti indesiderati possono essere segnali di acidosi lattica:
 - respirazione profonda e rapida
 - sonnolenza
 - sensazione di star male (nausea, vomito) e dolore di stomaco

→ Se pensa di avere **l'acidosi lattica, contatti immediatamente il medico.**

Altri possibili effetti indesiderati gravi

I seguenti effetti indesiderati **non sono comuni** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 100 trattati):

- **dolore alla pancia** (addome) causato da infiammazione del pancreas
- danno a particolari cellule dei reni (cellule tubulari)

I seguenti effetti indesiderati sono **rari** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 1.000 trattati):

- infiammazione ai reni, **urine abbondanti e sete**
- **alterazioni delle urine e dolore alla schiena** causati da problemi ai reni, inclusa l'insufficienza renale
- rammollimento delle ossa (con **dolore osseo** e talvolta fratture), che può verificarsi per un danno alle cellule tubulari renali
- **fegato grasso**

→ Se pensa di presentare uno qualsiasi di questi effetti indesiderati gravi, si rivolga al medico.

Effetti indesiderati più frequenti

I seguenti effetti indesiderati sono **molto comuni** (si manifestano in almeno 10 pazienti su ogni 100 trattati):

- diarrea, sensazione di star male (vomito, nausea), capogiri, eruzione cutanea, sensazione di debolezza

Gli esami di laboratorio hanno anche mostrato:

- riduzione di fosfato nel sangue

Altri possibili effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono **comuni** (si manifestano fino a 10 pazienti ogni 100 trattati):

- mal di testa, dolore allo stomaco, stanchezza, sensazione di sazietà, gas intestinali (flatulenza), perdita di massa ossea

Gli esami di laboratorio hanno anche mostrato:

- problemi al fegato

I seguenti effetti indesiderati sono **non comuni** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 100 trattati):

- rottura dei muscoli, dolore muscolare o debolezza muscolare

Gli esami di laboratorio hanno anche mostrato:

- riduzione del potassio nel sangue
- aumento della creatinina nel sangue
- problemi al pancreas

Rottura dei muscoli, rammollimento delle ossa (con dolore osseo e talvolta fratture), dolore muscolare, debolezza muscolare e riduzione del potassio o di fosfato nel sangue possono verificarsi per un danno alle cellule tubulari renali.

I seguenti effetti indesiderati sono **rari** (si manifestano fino a 1 paziente ogni 1.000 trattati):

- dolore alla pancia (addome) causato da infiammazione del fegato
- gonfiore del viso, labbra, lingua o gola

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, **si rivolga** al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Viread

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla confezione dopo {Scad.}. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Viread

- **Il principio attivo** è tenofovir. Un grammo di Viread granulato contiene 33 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato).
- **Gli altri componenti sono** etilcellulosa (E462), idrossipropilcellulosa (E463), mannitolo (E421) e diossido di silicio (E551). Vedere paragrafo 2 "Viread granulato contiene mannitolo".

Descrizione dell'aspetto di Viread e contenuto della confezione

Questo medicinale consiste in un granulato rivestito bianco. Il granulato è fornito in un flacone contenente 60 g di granulato, con un misurino dosatore fornito in dotazione alla confezione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanda

Produttore:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB

Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.

Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB

Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELLA/DELLE AUTORIZZAZIONE/I ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del/dei Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per tenofovir disoproxil, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla riduzione della densità minerale ossea derivati dagli studi clinici, dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee e considerando il meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione causale tra tenofovir disoproxil e la riduzione della densità minerale ossea sia quanto meno una ragionevole possibilità. Il PRAC ritiene inoltre che l'attuale avvertenza/precauzione relativa agli effetti a livello osseo debba essere ulteriormente rafforzata. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti tenofovir disoproxil debbano essere modificate di conseguenza.

Dopo aver esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le conclusioni generali e le motivazioni per la raccomandazione del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su tenofovir disoproxil il CHMP ritiene che il rapporto rischio/beneficio del/dei medicinale/i contenente/i tenofovir disoproxil sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini della/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio.