

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	TENOFOVIR DISOPROXILO
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida
<b>Fortaleza:</b>	300 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco de PEAD con 30 tabletas revestidas.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	AUROBINDO PHARMA LIMITED, HYDERABAD, INDIA.
<b>Fabricante, país:</b>	AUROBINDO PHARMA LIMITED (UNIT III), HYDERABAD, INDIA. AUROBINDO PHARMA LIMITED (UNIT VII), MAHBOOBNAGAR, INDIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-12-046-J05
<b>Fecha de Inscripción:</b>	27 de marzo de 2012.
<b>Composición:</b>	
Cada tableta revestida contiene:	
Tenofovir disoproxilo (eq. a 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo)	245,0 mg
Lactosa monohidratada	110,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Fumarato de Tenofovir Disoproxilo está indicado para el tratamiento de adultos infectados por VIH-1. Esta indicación se basa en estudios en pacientes antirretrovirales *naïve* (no previamente tratados con antirretrovirales).

También está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Hepatitis B Crónica con enfermedad hepática compensada.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Tenofovir, Fumarato de Tenofovir Disoproxilo o a cualquiera de los excipientes de la tableta.

Contiene Lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

### Precauciones:

Ver Advertencias.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

**Insuficiencia Renal:** Los parámetros farmacocinéticos del Tenofovir fueron determinados después de la administración de una dosis simple de Tenofovir Disoproxilo 245 mg (como Fumarato) en 40 voluntarios no infectados por VIH y no infectados por HBV, que tenían diferente grado de insuficiencia renal (según aclaramiento creatinina (CrCl), la función “normal” se estimó cuando  $CrCl > 80 \text{ ml/min}$ ; la insuficiencia “media” cuando  $CrCl = 50\text{--}79 \text{ ml/min}$ , la insuficiencia “moderada” cuando  $CrCl = 30\text{--}49 \text{ ml/min}$  y la insuficiencia “severa” cuando  $CrCl = 10\text{--}29 \text{ ml/min}$ ). En comparación con pacientes con función renal normal, los valores %CV del Tenofovir expresaron incremento (pacientes con insuficiencia “media” = 3,064 (30%) ng/ml; con insuficiencia “moderada” = 6,009 (42%) ng/ml y con insuficiencia “severa” = 15,985 (45%) ng/ml). La dosificación recomendada en pacientes con insuficiencia renal, con el intervalo de la dosificación aumentado (más espaciado), se espera que resulten altos picos de concentración plasmática y en bajos niveles de  $C_{\min}$  (en comparación con sujetos con función “normal”). Las implicaciones clínicas de este fenómeno son desconocidas.

En la práctica clínica, el uso de Fumarato de Tenofovir Disoproxilo se ha asociado a insuficiencia renal, a elevada creatinina, a hipofosfatemia y a tubulopatía proximal (incluyendo Síndrome Fanconi). La seguridad renal del Tenofovir ha sido estudiada solamente en un número limitado de pacientes con insuficiencia renal ( $CrCl < 80 \text{ ml/min}$ ), por lo que se recomienda que el aclaramiento creatinina sea calculado en todos los pacientes antes del tratamiento con Fumarato de Tenofovir Disoproxilo, y luego sea calculado cada 4 semanas durante el primer año, y después cada 3 meses.

En pacientes con enfermedad renal avanzada (ESRD) ( $CrCl < 10 \text{ ml/min}$ ) que requirieron hemodiálisis, entre cada hemodiálisis las concentraciones de Tenofovir se incrementaron sustancialmente a las 48 horas con una  $C_{\max}$  de 1,032 ng/ml y una  $AUC_{0\text{--}48h}$  de 42,87 ng/ml. Se recomienda que el intervalo de la dosificación para el Tenofovir Disoproxilo 245 mg (como Fumarato) sea modificado en pacientes con aclaramiento creatinina  $< 50 \text{ ml/min}$  o en pacientes en hemodiálisis.

No debe usarse Fumarato de Tenofovir Disoproxilo en pacientes con aclaramiento creatinina  $< 30 \text{ ml/min}$ ; en caso extremo será necesario ajustar la dosificación y monitorear al paciente de cerca durante el tratamiento.

**Insuficiencia Hepática:** Una dosis simple de Tenofovir Disoproxilo 245 mg (como Fumarato) fue administrada en voluntarios no infectados VIH, no infectados HBV, con grado variable de insuficiencia hepática (definida de acuerdo a la clasificación CPT-Child-Pugh-Turcotte). La farmacocinética del Tenofovir no se vio afectada en sujetos con insuficiencia hepática, sugiriendo que no se requiere un ajuste de la dosificación en tales casos.

Los valores  $C_{\max}$  y AUC fueron: 223 (34,8%) ng/ml y 2,050 (50,8%) ng/ml, respectivamente, en sujetos normales, en comparación con 289 (46,0%) ng/ml y 2,310 (43,5) ng/ml en sujetos con moderada insuficiencia hepática y 305 (24,8%) ng/ml y 2,740 (44,0%) ng/ml en sujetos con insuficiencia hepática severa.

**En pacientes con VIH y hepatitis B o C:** En los pacientes que presentan hepatitis B o C y que son tratados con terapia antirretroviral se incrementa el riesgo de padecer reacciones adversas en forma de fallo renal severo o fatal. Por tanto, tales pacientes deben ser tratados con mucho cuidado.

**Cirrosis hepática:** Los pacientes con cirrosis hepática sí pueden descompensarse seriamente durante la terapia con Tenofovir, por lo que deben ser monitoreados de cerca.

**Efecto sobre los huesos:** Estudios preclínicos llevados a cabo con ratas, ratones, perros y monos de laboratorio mostraron que hubo efecto del medicamento sobre determinados órganos (tracto digestivo, riñones y médula ósea), así como una disminución del fosfato sérico. La toxicidad ósea fue diagnosticada como osteomalacia (en monos) y como densidad ósea disminuida (en ratas y ratones). Se registró baja absorción intestinal de fosfato, resultando en reducción de la densidad mineral ósea. No obstante, no se observaron

fracturas o anomalías óseas clínicamente relevantes que invaliden el uso de este producto en humanos.

**Acidosis láctica:** La acidosis láctica, usualmente asociada con steatosis hepática, ha sido reportada durante el uso de análogos sintéticos del nucleósido. Síntomas tempranos (hiperlactatemia sintomática) incluyen problemas digestivos (nausea, vómito y dolor abdominal), pérdida del apetito, pérdida de peso, problemas respiratorios (respiración rápida o profunda), problemas neurológicos (debilidad motora). En presencia de estos síntomas, el personal médico especializado debe evaluar el abandono del tratamiento. La acidosis láctica tiene una alta mortalidad y puede estar asociada con pancreatitis, fallo hepático o insuficiencia renal. Cuando ocurre, lo hace al cabo de varios meses de tratamiento.

**Lipodistrofia:** En general, la terapia atirretroviral combinada ha sido asociada con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH. Las consecuencias a largo plazo de estos eventos son poco conocidas. Un alto riesgo de lipodistrofia se ha asociado con factores individuales como edad avanzada, drogas y desórdenes metabólicos. Por tanto, en los pacientes tratados se recomienda una evaluación de la distribución de la grasa corporal. Se deben realizar análisis a los pacientes para conocer previamente el nivel de lípidos y de glucosa en sangre. Los desórdenes hallados deben tratarse tempranamente. No obstante, un ensayo clínico de 144 semanas demostró que los pacientes tratados con Fumarato de Tenofovir Disoproxilo tienen menos riesgo de padecer lipodistrofia que los pacientes tratados con Stavudina (ambos en terapia combinada con Lamivudina y Efavirenz).

**Disfunción mitocondrial:** En general, en ensayos *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado que los análogos sintéticos del nucleósido pueden provocar daño mitocondrial de grado variable. Existen reportes de disfunción mitocondrial en pacientes VIH negativo expuestos al nucleósido *in utero* y en etapa posnatal. Los principales efectos adversos reportados fueron desórdenes hematológicos (anemia, neutropenia) y metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Normalmente tales eventos son transitorios. Se reportaron también algunos desórdenes neurológicos tardíos (hipertonía, convulsión, conducta anormal); no se pudo conocer si son transitorios o permanentes. Por tanto, los infantes expuestos al medicamento deben ser monitoreados aunque sean VIH negativos por riesgo de padecer disfunción mitocondrial. Este riesgo no debe invalidar el uso de esta terapia para evitar la transmisión del VIH al feto en la mujer embarazada VIH positiva.

**Osteonecrosis:** Aunque este padecimiento es considerado de causa multifactorial (por uso de corticosteroides, consumo de alcohol, severa inmunodepresión y alto índice de masa corporal), se puede presentar en pacientes con VIH avanzado o en pacientes que han estado expuestos por largo tiempo a la terapia CART. Por tanto, se recomienda que estos pacientes deban ser alertados para que le informen a su médico si comienzan a presentar dolores en las articulaciones, rigidez muscular o dificultad de movimiento.

Pacientes con diabetes mellitus.

**PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Estudios reproductivos llevados a cabo con ratas y conejos de laboratorio no reportaron efectos sobre los parámetros de fertilidad. No hubo crecimiento fetal anormal. El Fumarato de Tenofovir Disoproxilo redujo el índice de disponibilidad y el peso de algunos animales juveniles, según estudios de toxicidad pre y posnatales.

El Fumarato de Tenofovir Disoproxilo resultó positivo en dos de tres ensayos de genotoxicidad *in vitro*, pero negativo en los ensayos micronucleus *in vivo*.

El Fumarato de Tenofovir Disoproxilo no mostró ningún potencial carcinogénico en las ratas de laboratorio después de una administración oral a largo plazo. En los ratones se observaron algunos pocos tumores duodenales, los cuales se cree que se relacionaron con la alta dosis (600 mg/Kg/día) mantenida en el tracto intestinal.

Fumarato de Tenofovir Disoproxilo resultó positivo en un ensayo *in vitro* de linfoma llevado a cabo en ratones. La combinación *Emtricitabina / Fumarato de tenofovir disoproxilo* resultó negativa en el ensayo bacteriano Ames.

En un estudio de un mes de duración, llevado a cabo en perros de laboratorio, se usó *Emtricitabina / Fumarato de Tenofovir Disoproxilo* y estos componentes por separado. La comparación de los grupos de estudio no reveló la exacerbación de efectos toxicológicos.

Niños y adolescentes: No se recomienda el uso de Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg *Tabletas* en menores de 18 años debido a falta de información sobre su uso

Ancianos: Hay falta de información sobre su uso en personas mayores de 65 años. No obstante, puede usarse siempre y cuando no haya síntomas de insuficiencia renal.

### **Efectos indeseables:**

#### **EN PACIENTES CON VIH:**

La información acerca de las reacciones adversas del Fumarato de Tenofovir Disoproxilo en pacientes con VIH-1 proviene de dos estudios clínicos que involucraron a un total de 653 pacientes. Estos pacientes recibieron Fumarato de Tenofovir Disoproxilo (n=443) o Placebo (n=210), en combinación con otros anirretrovirales durante 24 semanas.

Otra información proviene de un estudio clínico doble ciego comparativo que involucró a un total de 600 pacientes antirretrovirales *naïve*. Estos pacientes recibieron Fumarato de Tenofovir Disoproxilo (n=299) o Stavudina (n=301) en combinación con Lamivudina y Efavirenz durante 144 semanas. Se reportaron algunas reacciones adversas (de medias a moderadas) en la tercera parte de estos pacientes, casi todas fueron desórdenes gastrointestinales.

Clasificación de las reacciones adversas por frecuencia de aparición: Muy Común ( $\geq 1/10$ ), Común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):

Desórdenes en metabolismo:

Muy Común: Hipofosfatemia.

Desórdenes en Sistema Nervioso:

Muy Común: Mareo.

Desórdenes gastrointestinales:

Muy Común: Diarrea, vómito, náusea.

Común: Flatulencia.

(El 1% de los pacientes abandonó el tratamiento debido a estos efectos gastrointestinales)

La terapia antirretroviral también se ha asociado con anomalías tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia insulina, hiperglucemia, hiperlactatemia y lipodistrofia. Los pacientes VIH con severa inmunodeficiencia pueden presentar reacciones inflamatorias o infecciones oportunistas durante la terapia, también pueden presentar osteonecrosis.

#### **EN PACIENTES CON HEPATISIS B:**

La información acerca de las reacciones adversas del Fumarato de Tenofovir Disoproxilo en pacientes con Hepatitis B proviene de un estudio clínico que involucró a un total de 641 pacientes (con Hepatitis B y enfermedad hepática compensada). Los pacientes recibieron tratamiento con Tenofovir Disoproxilo 245 mg (como Fumarato) en dosis diaria (n=426) o con Adefovir Dipivoxil 10 mg en dosis diari (n=215) durante 48 semanas. Las reacciones adversas fueron las siguientes:

Desórdenes en Sistema Nervioso:

Común: Dolor de cabeza.

Desórdenes gastrointestinales:

Común: Diarrea, vómito, náusea, dolor abdominal, distensión abdominal y flatulencia.

Desórdenes hepatobiliares:

Común: ALT aumentado.

Desórdenes generales:

Común: Fatiga.

Exacerbaciones durante el tratamiento:

En estudios llevados a cabo con pacientes nucleósidos *naïve* se determinó que las elevaciones ALT > 10 veces ULN (el límite superior normal) y > 2 veces el nivel de base ocurrieron en un 2,6% de pacientes en el grupo del Fumarato de Tenofovir Disoproxil versus un 1,9 % de pacientes en el grupo del Adefovir Dipivoxil. Por tanto, se recomienda el monitoreo de estos pacientes durante el tratamiento con Fumarato de Tenofovir Disoproxil.

**REACCIONES ADVERSAS REPORTADAS EN EXPERIENCIA POS COMERCIALIZACION:**

(La información que sigue ha sido recopilada con ayuda de voluntarios)

Clasificación de las reacciones adversas por frecuencia de aparición: Raras ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); Muy Raras ( $< 1/10000$ ):

Desórdenes en metabolismo:

Rara: Acidosis láctica.

Desórdenes respiratorios:

Muy Rara: Disnea.

Desórdenes gastrointestinales:

Rara: Pancreatitis.

Desórdenes hepatobiliares:

Rara: Transaminasa incrementada.

Muy Rara: Hepatitis.

Desórdenes en piel y tejidos:

Rara: Rash cutáneo.

Desórdenes músculo esquelético:

(Se desconoce la frecuencia): Rabdomiolisis, osteomalacia manifestada como dolor en huesos, debilidad muscular, miopatía.

Desórdenes renales y urinarios:

Rara: Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, tubulopatía renal proximal (incluyendo Síndrome de Fanconi), creatinina incrementada.

Muy Rara: Necrosis tubular aguda.

(Se desconoce la frecuencia): Nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda), diabetes nefrogénica.

Otros desórdenes:

Muy Rara: Astenia.

**Posología y método de administración:**

Adultos: La dosis recomendada de *Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas* es de 1 tableta una vez al día. Para optimizar la absorción de Tenofovir, se recomienda que la tableta se tome con alimento.

(Para los pacientes que no puedan tragar bien la tableta, esta se puede desintegrar en aproximadamente 100 ml de agua, jugo de naranja o de toronja y tomar inmediatamente).

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

(Los estudios sobre interacción medicamentosa se han llevado a cabo solamente en pacientes adultos)

Fumarato de Tenofovir Disoproxilo no debe ser administrado con combinaciones medicamentosas que contengan Fumarato de tenofovir disoproxilo.

Fumarato de Tenofovir Disoproxilo no debe ser administrado con Adefovir Dipivoxil.

No se recomienda la administración de Fumarato de Tenofovir Disoproxilo con Didanosina porque puede provocar incremento en la exposición sistémica a la Didanosina, lo cual incrementa el riesgo de padecer sus efectos adversos. En relación a esta combinación, se han reportado raros casos de pancreatitis y acidosis láctica mortal.

Después de la administración de las combinaciones Fumarato de Tenofovir Disoproxilo + Lamivudina + Abacavir y Fumarato de Tenofovir Disoproxilo + Lamivudina + Didanosina se ha reportado resistencia en los pacientes con VIH.

Fumarato de Tenofovir Disoproxilo no debe ser administrado en pacientes que recibieron recientemente medicamentos nefrotóxicos (por ejemplo, Aminoglucósidos, Anfotericina B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidina, Vancomicina, Cidofovir o Interleukin-2). En caso extremo será necesario ajustar la dosificación y monitorear al paciente de cerca durante el tratamiento.

Fumarato de Tenofovir Disoproxilo no debe ser administrado con medicamentos que usen la misma vía de eliminación renal (por anión transportador hOAT 1 y 3 (por ejemplo, Cidofovir), porque la farmacocinética de ambos medicamentos puede verse alterada.

Fumarato de Tenofovir Disoproxilo no debe ser administrado con Tacrolimus (puede usarse en caso extremo, pero los pacientes deben ser monitoreados de cerca en cuanto a función renal).

Las siguientes combinaciones no deben usarse porque aumentan la exposición al Tenofovir, y por tanto el riesgo de padecer sus efectos adversos:

Fumarato de Tenofovir Disoproxilo + Atazanavir + Ritonavir.

Fumarato de Tenofovir Disoproxilo + Lopinavir + Ritonavir

Fumarato de Tenofovir Disoproxilo + Darunavir + Ritonavir

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

No se tiene suficiente información acerca del uso de Fumarato de Tenofovir Disoproxilo 300 mg Tabletas en mujeres embarazadas. Los estudios efectuados en animales hembras no han indicado ningún efecto dañino después del uso de Fumarato de Tenofovir Disoproxilo. No obstante, se estima que no debe usarse en mujeres embarazadas, a menos que no exista otra alternativa.

El Fumarato de Tenofovir Disoproxilo es excretado en la leche materna. Por tanto, este medicamento no debe usarse en el período de lactancia materna. Además, se recomienda que las embarazadas con VIH no lacten a sus hijos.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

**Sobredosis:**

Si ocurre una sobredosificación, los pacientes deben ser monitoreados para buscar evidencias de toxicidad y en casos positivos aplicar el tratamiento paliativo adecuado.

Por hemodiálisis puede ser removido hasta un 10% del Tenofovir ingerido.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Fumarato de Tenofovir Disoproxilo es la sal fumarato del Tenofovir Disoproxil. Una vez administrado, este es absorbido y convertido en principio activo Tenofovir, que es un nucleósido análogo monofosfatado (un nucleótido).

Un nucleósido es una molécula monomérica orgánica que integra las macromoléculas de ácidos nucleicos que resultan de la unión covalente entre una base heterocíclica con una pentosa que puede ser ribosa o desoxirribosa. Ejemplos de nucleósidos son la citidina, uridina, adenosina, guanosina, timidina y la inosina. Los nucleósidos pueden combinarse con un grupo fosfórico (ácido fosfórico:  $H_3PO_4$ ) mediante determinadas quinasas de la célula, produciendo nucleótidos, que son los componentes moleculares básicos del ADN y el ARN.

Los nucleótidos, por razón de que sus grupos de fosfato le confieren un enlace de alta energía, son fuentes preferidas en las células para la transferencia de energía. Los nucleótidos se encuentran en un estado estable cuando poseen un solo grupo fosfato. Cada grupo de fosfato adicional que posea un nucleótido se encuentra en un estado más inestable y el enlace del fosfato tiende, cuando se rompe por hidrólisis, a liberar la energía que lo une al nucleótido. Las células poseen enzimas cuya función es precisamente hidrolizar nucleótidos para extraer el potencial energético almacenado en sus enlaces. Por tal razón un nucleótido de trifosfato es la fuente más utilizada de energía en la célula. De ellos, el ATP (un nucleótido de adenina con tres grupos de fosfato ricos en energía), es el eje central en las reacciones celulares para la transferencia de la energía demandada.

El Tenofovir principio activo es convertido seguidamente en metabolito activo Tenofovir Difosfato el cual posee una vida media intracelular de 10 horas en activo y de 50 horas en el interior de las células mononucleares sanguíneas periféricas (PBMCs). Este Tenofovir Difosfato inhibe la transcriptasa reversa VIH-1 y la polimerasa HBV.

La transcriptasa reversa o retrotranscriptasa es una enzima de tipo ADN-polimerasa, que tiene como función sintetizar ADN utilizando como molde ARN. Esta enzima se encuentra presente en los retrovirus.

Tenofovir Difosfato también es un inhibidor débil de las polimerasas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . En ensayos *in vitro*, en concentraciones hasta 300  $\mu\text{mol/l}$ , el Tenofovir ha mostrado no poseer efecto sobre la síntesis de ADN mitocondrial o sobre la producción de ácido láctico.

Actividad antiviral VIH *in vitro*: La concentración de Tenofovir requerida para una inhibición del 50 % ( $EC_{50}$ ) de la cepa de laboratorio VIH<sub>III</sub>B fue de 1 a 6  $\mu\text{mol/l}$  en líneas celulares linfoides, y de 1,1  $\mu\text{mol/l}$ , en muestras de VIH-1 subtipo B aislados en PBMCs. Tenofovir también resultó activo contra VIH-1 primario subtipos A, C, D, E, F, G y O, y contra VIH<sub>Bal</sub> en células primarias monocito / macrofagas. Tenofovir mostró actividad *in vitro* contra VIH-2, con una  $EC_{50}$  de 4,9  $\mu\text{mol/l}$  en células MT-4.

Resistencia: Cepas de VIH-1 con susceptibilidad reducida al Tenofovir, y con mutación K65R en transcriptasa reversa, han sido colectadas *in vitro* y en algunos pacientes. Fumarato de Tenofovir Disoproxilo debe ser evitado en pacientes con cepas con dicha mutación K65R.

Estudios clínicos con pacientes tratados han valorado la actividad anti VIH del Tenofovir Disoproxilo 245 mg (Fumarato) contra cepas de VIH-1 con resistencia a inhibidores nucleósidos. Los resultados indicaron que los pacientes en los que el VIH expresó 3 o más mutaciones asociadas al análogo Timidina (TAMs), que incluyó las mutaciones transcriptasa

M41L y L210W, mostraron una reducida respuesta a la terapia con Tenofovir Disoproxilo 245 mg (Fumarato).

Resultados clínicos: Los efectos del Tenofovir Disoproxilo 245 mg (Fumarato) en el tratamiento de pacientes adultos *naïve*, infectados por VIH-1, han sido estudiados en ensayos clínicos de 48 semanas de duración. En el estudio GS-99-907, un total de 550 pacientes fueron tratados con Placebo o con Tenofovir Disoproxilo 245 mg (como Fumarato) durante 24 semanas. El valor de conteo celular CD4 fue de 427 células/mm<sup>3</sup>, el valor del VIH-1 ARN plasmático fue de 3,4 log<sub>10</sub> copias/ml (el 78 % de los pacientes tuvieron una carga viral de < 5000 copias/ml) y el valor duración del tratamiento fue de 5,4 años. El análisis del genotipo VIH, que incluyó a un total de 253 pacientes, reveló que el 94 % de estos pacientes presentaron resistencias VIH-1 asociadas con inhibidores nucleósidos, el 58 % presentaron resistencias VIH-1 asociadas con inhibidores proteasa y el 48 % presentaron resistencias VIH-1 asociadas con inhibidores no nucleósidos transcriptasa reversa. En la semana 24, el porcentaje de cambio en los niveles plasmáticos VIH-1 ARN (DAVG<sub>24</sub>) fue de -0,03 log<sub>10</sub> copias/ml, y de -0,61 log<sub>10</sub> copias/ml para el grupo que recibió Placebo o Tenofovir Disoproxilo 245 mg (Fumarato), para p<0,0001. Una diferencia significativa a favor del Tenofovir Disoproxilo 245 mg (Fumarato) radicó en el porcentaje de cambio en la semana 24 (DAVG<sub>24</sub>) para el conteo CD4 (+13 células/mm<sup>3</sup> para el Tenofovir Disoproxilo 245 mg (Fumarato) *versus* -11 células/mm<sup>3</sup> para el placebo, con un valor de p = 0,0008. La respuesta antiviral del Tenofovir Disoproxilo 245 mg (Fumarato) fue perdurable a lo largo de 48 semanas (DAVG<sub>48</sub> de -0,57 log<sub>10</sub> copias/ml, la proporción de pacientes con VIH-1 ARN < 400 copias/ml fue del 41 %; y la proporción de pacientes con VIH-1 ARN < 50 copias/ml fue del 18 %. Un total de 8 pacientes (el 2%) tratados con Tenofovir Disoproxilo 245 mg (Fumarato) desarrollaron la mutación resistencia K65R en las primeras 48 semanas.

El estudio GS-99-903 (de 144 semanas, de tipo doble ciego y de fase activa) evaluó la eficacia y la seguridad del Tenofovir Disoproxilo 245 mg (Fumarato) *versus* Stavudina, cuando se usó en combinación antirretroviral con Lamivudina y Efavirenz, en pacientes antirretrovirales *naïve* con VIH-1. El valor CD4 fue de 279 células/mm<sup>3</sup>, mientras que el valor VIH ARN plasmático fue de 4,91 log<sub>10</sub> copias/ml. El 19 % de los pacientes presentaron sintomática infección VIH-1 y el 18 % presentaron SIDA. Los pacientes fueron estratificados mediante los valores VIH-1 ARN y CD4. El 43 % de los pacientes presentaron cargas virales > 100 000 copias/ml, y el 39 % presentaron conteo CD4 < 200 células/ml.

Un análisis comparativo se efectuó con dos grupos de pacientes; el Grupo 1 incluyó a pacientes tratados con Tenofovir Disoproxilo 245 mg (Fumarato) y el Grupo 2 incluyó a pacientes tratados con Stavudina (se tuvo en cuenta valores VIH-1 ARN). Resultados: En la semana 48:

Grupo 1: pacientes con VIH-1 ARN < 400 copias/ml: 80 %; pacientes con VIH-1 ARN < 50 copias/ml: 76 %;

Grupo 2: pacientes con VIH-1 ARN < 400 copias/ml: 84 %; pacientes con VIH-1 ARN < 80 copias/ml: 80 %

En la semana 144:

Grupo 1: pacientes con VIH-1 ARN < 400 copias/ml: 71 %; pacientes con VIH-1 ARN < 50 copias/ml: 68 %;

Grupo 2: pacientes con VIH-1 ARN < 400 copias/ml: 64 %; pacientes con VIH-1 ARN < 80 copias/ml: 63 %.

El promedio de cambio en la semana 48 fue similar en ambos grupos (-3,09 y -3,09 log<sub>10</sub> copias/ml; +169 y 167 células/mm<sup>3</sup>). En la semana 144 permanecieron similares (-3,07 y -3,03 log<sub>10</sub> copias/ml; +263 y 283 células/mm<sup>3</sup>). La mutación resistencia K65R se presentó más en pacientes del Grupo 1 a la semana 48 (2,7% *versus* 0,7%). Un paciente del Grupo 1 presentó dicha mutación en la semana 96, mientras que ya en la semana 144 ninguna mutación K65R fue observada.



Actividad antiviral HBV *in vitro*: La actividad antiviral HBV *in vitro* fue evaluada en el estudio G22.2.15. La EC<sub>50</sub> para el Tenofovir se comportó en el rango 0,14-1,5 µmol/l, con valores CC<sub>50</sub> (concentración citotoxicidad 50%) > 100 µmol/l.

Resistencia: Ninguna mutación resistencia HBV ha sido observada asociada con el Fumarato de tenofovir disoproxilo.

Resultados clínicos: El beneficio del Fumarato de Tenofovir Disoproxilo se basa en respuestas histológicas, virológicas, bioquímicas y serológicas que han sido observadas principalmente en pacientes antirretrovirales *naïve* adultos con hepatitis (HBeAg positiva o HBeAg negativa) con enfermedad hepática compensada. Los resultados de un estudio comparativo que incluyó a pacientes con enfermedad hepática compensada que recibieron tratamiento con Fumarato de Tenofovir Disoproxilo y con Adefovir Dipivoxil se muestran en la Tabla siguiente.

El estudio GS-US-174-0103 incluyó a 266 pacientes HBeAg positivos. El estudio GS-US-174-0102 incluyó a 375 pacientes HBeAg negativos y HbeAb positivos. En ambos grupos el Fumarato de Tenofovir Disoproxilo (245 mg) fue significativamente mejor que el Adefovir Dipivoxil (10 mg) en cuanto a eficacia primaria (definida como niveles HBV ADN < 400 copias/ml y mejora necro - inflamatoria). Ambos tratamientos produjeron similares resultados con respecto a respuesta histológica en la semana 48. También en el grupo del Fumarato de Tenofovir Disoproxilo se registraron más pacientes con ALT normalizada y pérdida de HbsAg en la semana 48.

**Tabla: Parámetros de eficacia en pacientes *naïve* HBeAg positivos y HBeAg negativos (en semana 48).**

PARAMETRO	Estudio 174-0102 (HBeAg negativa)		Estudio 174-0103 (HBeAg positiva)	
	Tenofovir Disoproxilo 245 mg (Fumarato) N = 250	Adefovir Dipivoxil 10 mg N = 125	Tenofovir Disoproxilo 245 mg (Fumarato) N = 176	Adefovir Dipivoxil 10 mg N = 90
Respuesta completa (%)	71*	49	67*	12
Respuesta histológica (%)	72	69	74	68
Valor HBV ADN (reducción) (log <sub>10</sub> copias/ml)	- 4,7*	- 4,0	- 6,4*	1 3,7
Valor HBV ADN (%) <400 copias/ml (<69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) ALT <sup>d</sup> normalizada	76	77	68*	54
Serología <sup>a</sup> (%) HBeAg Pérdida/sero conversión	0/0	0/0	3*/1	0/0

\*valor de p versus Adefovir Dipivoxil < 0,05

(Las respuestas son mayores en el caso del Fumarato de Tenofovir Disoproxilo)

El Fumarato de Tenofovir Disoproxilo se asoció con una significativa proporción de pacientes con HBV ADN no detectable, al ser comparado con el Adefovir Dipivoxil (por ejemplo, un 91% contra un 69%, en el estudio GS-US-174-0102).

La respuesta al tratamiento con Fumarato de Tenofovir Disoproxilo fue comparable con el tratamiento con Lamivudina (en pacientes que no habían recibido tratamiento nucleósido, es decir en pacientes nucleósidos *naive*).

Experiencia en pacientes con persistente réplica viral: Parámetros como eficacia y seguridad del Tenofovir Disoproxilo 245 mg (Fumarato), sólo o combinado con Emtricitabina 200 mg, fueron evaluados en un estudio (estudio GS-US-174-0106) que incluyó pacientes HBeAg positivos y pacientes HBeAg negativos que tuvieron persistente anemia viral (HBV ADN  $\geq$  1000 copias/ml). Se comparó con la combinación Adefovir Dipivoxil 10 mg. Hubo más respuestas en el grupo del Fumarato de Tenofovir Disoproxilo.

Resistencia clínica: Un total de 426 pacientes (pacientes HBeAg negativos en el estudio GS-US-174-0102, n=250, y HBeAg positivos en el estudio GS-US-174-0103, n=176) fueron evaluados con respecto a cambios genotípicos en polimerasa HBV. Las evaluaciones se llevaron a cabo en todos los pacientes con HBA ADN > 400 copias/ml en la semana 48. Ninguna mutación asociada con el Fumarato de Tenofovir Disoproxilo fue identificada.

#### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Fumarato de Tenofovir Disoproxilo es un éster soluble en agua el cual es rápidamente convertido *in vivo* a Tenofovir. Tenofovir es convertido de manera intracelular a Tenofovir Monofosfato y al componente activo Tenofovir Difosfato.

Absorción: Después de la administración oral de Fumarato de Tenofovir Disoproxilo a un paciente con VIH, el Fumarato de Tenofovir Disoproxilo es rápidamente absorbido y convertido en Tenofovir. La administración de dosis múltiples de Fumarato de Tenofovir Disoproxilo con alimento arrojó los siguientes valores:  $C_{\text{máx}} = 326$  (36,6%) ng/ml,  $AUC_{0-\text{infinito}} = 3,324$  (41,2%) ngh/ml,  $C_{\text{min}} = 64,4$  (39,4%) ng/ml.

Las concentraciones máximas de Tenofovir sérico fueron observadas 1 hora después de la administración (estando el paciente en ayuno), y 2 horas después de la administración (con alimento).

La biodisponibilidad del Tenofovir a partir del Fumarato de Tenofovir Disoproxilo fue de aproximadamente un 25 % en ayuno; la biodisponibilidad mejoró con alimento, con un incremento en AUC del 40%, y una  $C_{\text{máx}}=14\%$  (todo sin afectar la farmacocinética del Tenofovir).

Distribución: Después de la administración intravenosa de Tenofovir, su distribución fue estimada en aproximadamente 800ml/Kg. Después de la administración oral de Fumarato de Tenofovir Disoproxilo, el Tenofovir se distribuyó por todos los tejidos, presentándose elevadas concentraciones del mismo en hígado, riñones y tracto intestinal. En ensayos *in vitro*, se determinó que su **unión a las proteínas plasmáticas** fue menor del 0,7 y del 7,2%, respectivamente, sobre concentraciones de Tenofovir en el rango 0,01 – 25 µg/ml.

Biotransformación: En concentraciones sustancialmente elevadas (aproximadamente 300 veces) que aquellas observadas *in vivo*, el Tenofovir no inhibió *in vitro* el metabolismo mediado por cualquiera de las principales enzimas humanas CYP450 involucradas en la biotransformación del medicamento (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 o CYP1A1/2). El Fumarato de Tenofovir Disoproxilo, en concentraciones de 100µm/l, no tuvo efecto sobre las enzimas CYP450, exceptuando la CYP1A1/2, donde se observó una pequeña (6%) pero estadísticamente significativa reducción en el metabolismo. En base a esta información, es

improbable que ocurran interacciones clínicamente significativas que involucren al Fumarato de Tenofovir Disoproxilo y a medicamentos asociados a CYP450.

**Eliminación:** El Tenofovir es excretado de forma primaria por los riñones, vía filtrado y vía transporte tubular activo (involucrando a aniones humanos hOAT 1 y 3 y a la proteína MRP4), con aproximadamente un 70 – 80% de la dosis sin cambio excretada por la orina (después de una administración intravenosa). El aclaramiento total fue estimado en 230 ml/h/Kg (aproximadamente 300 ml/min.). El aclaramiento renal fue estimado en 160 ml/h/Kg (aproximadamente 210 ml/min.). Esto indica que la secreción activa tubular es parte importante de la eliminación del Tenofovir. Después de una administración oral, la vida media del Tenofovir fue de aproximadamente 12 – 18 horas.

La farmacocinética del Tenofovir resultó ser independiente de la dosis de Fumarato de Tenofovir Disoproxilo, en el rango 75 – 600 mg, y no se vio afectada por repetición de dosis.

En células PBMC (mononucleares humanas), la vida media del Tenofovir Disoproxilo fue de 50 horas.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de mayo de 2017.