ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tenofovir disoproxil Mylan 245 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 155 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse azzurre, rotonde, biconvesse, rivestite con film, di 12,20 ± 0,20 mm di diametro, con impresso 'TN245' su un lato e 'M' sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezione da HIV-1

Tenofovir disoproxil Mylan 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 tenofovir disoproxil 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 tenofovir disoproxil 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).

Tenofovir disoproxil Mylan 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 tenofovir disoproxil 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

Tenofovir disoproxil Mylan 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

- evidenza di virus dell'epatite B resistente alla lamivudina (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

- malattia epatica scompensata (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Tenofovir disoproxil Mylan 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, ovvero replicazione virale attiva e livelli sierici persistentemente elevati di ALT, 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 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

Adulti
La dose raccomandata di tenofovir disoproxil 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.

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. I benefici della soppressione virologica a lungo termine con una terapia prolungata devono essere soppesati rispetto ai rischi, tra i quali, 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 costantemente 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 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). I livelli sierici delle ALT e dell'HBV DNA devono essere monitorati regolarmente dopo l'interruzione del trattamento per rilevare recidive virologiche tardive.

- Nei pazienti HBeAg negativi senza cirrosi, il trattamento deve essere somministrato almeno fino a sieroconversione HBs o in caso di evidenza di perdita di efficacia. 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 selezionata.

'L'interruzione del trattamento non è raccomandata nei pazienti adulti con malattia epatica scompensata o cirrosi

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e dell'epatite B cronica in pazienti adulti, per i quali non è appropriata una forma farmaceutica solida, può essere verificata la disponibilità di altre formulazioni idonee.

Tenofovir disoproxil Mylan è disponibile solo come compresse da 245 mg rivestite con film. Può essere verificata la disponibilità di altre formulazioni idonee.

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

Per il trattamento di pazienti pediatrici (età da 2 anni a < 12 anni) con infezione da HIV-1 sono utilizzate dosi ridotte di tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil Mylan è disponibile solo in compresse da 245 mg rivestite con film, pertanto non è adatto per l'uso in pazienti pediatrici con età compresa tra 2 anni e < 12 anni. Può essere verificata la disponibilità di altre formulazioni idonee.

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

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

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

Per il trattamento dell'infezione da HIV-1 e dell'epatite B cronica in pazienti adolescenti (età da 12 anni a < 18 anni), per i quali non è appropriata una forma farmaceutica solida, può essere verificata la disponibilità di altre formulazioni idonee.

Dose dimenticata
Se il paziente dimentica una dose di tenofovir disoproxil entro 12 ore dall'ora abituale di assunzione, deve assumere tenofovir disoproxil al più presto, con il cibo, e proseguire con lo schema di dosaggio abituale. Se il paziente dimentica una dose di tenofovir disoproxil 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 tenofovir disoproxil, deve assumere un'altra compressa. Se il paziente vomita oltre 1 ora dopo l'assunzione di tenofovir disoproxil, 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 grave (clearance della creatinina < 50 ml/min) sono limitati e i dati di sicurezza a lungo termine non sono stati valutati nei pazienti con lieve compromissione renale (clearance della

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 tenofovir disoproxil 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.

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)
Dal momento che non è possibile la somministrazione di una dose inferiore con la compressa da 245 mg, è possibile prolungare gli intervalli tra le dosi usando le 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 grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) e pazienti in emodialisi
Non è possibile apportare aggiustamenti di dose adeguati a causa della mancanza di compresse a dosaggi alternativi, pertanto non si raccomanda l'uso in questo gruppo di pazienti. Se non sono disponibili trattamenti alternativi, possono essere adottati intervalli prolungati tra le somministrazioni, come segue:

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

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

Questi adattamenti dell'intervallo tra le somministrazioni non sono stati confermati in studi clinici. Le simulazioni suggeriscono che il prolungamento degli intervalli tra le somministrazioni di tenofovir disoproxil Mylan 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.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Modo di somministrazione

Le compresse di Tenofovir disoproxil Mylan devono essere assunte una volta al giorno, per via orale, con il cibo.

In casi eccezionali, tuttavia, Tenofovir disoproxil Mylan 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*).

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

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

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

Triplice terapia 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

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) e nei pazienti che necessitano di emodialisi l'impiego di tenofovir disoproxil non è raccomandato. Se non sono disponibili trattamenti alternativi, l'intervallo tra le dosi deve essere adattato e la funzione renale strettamente monitorata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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).

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

In altri studi (prospettici e trasversali), le diminuzioni più marcate della BMD sono state osservate in pazienti trattati con tenofovir disoproxil come parte di un regime contenente un inibitore della proteasi boosterato.

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 che presentano un alto rischio di fratture devono essere presi in considerazione regimi terapeutici alternativi.

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

<u>Effetti a livello renale e osseo nella popolazione pediatrica</u>

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 avverse a livello renale coerenti con una tubulopatia renale prossimale in pazienti pediatrici infetti 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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
Tenofovir disoproxil 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 pediatrici, 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 avverse epatiche o renali. Pertanto, in questa popolazione di pazienti, i parametri epatobiliari e renali devono essere strettamente monitorati.

Esacerbazioni dell'epatite
Riacutizzazione durante il trattamento: Esacerbazioni spontanee dell'epatite B cronica sono relativamente comuni e sono caratterizzate da incrementi transitori delle ALT sieriche. Dopo l'inizio della terapia antivirale, le ALT sieriche possono aumentare in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con malattia epatica compensata, questi incrementi di ALT sieriche generalmente non si accompagnano ad un aumento delle concentrazioni sieriche di bilirubina o a scompenso epatico. I pazienti con cirrosi possono essere a più alto rischio di scompenso epatico in seguito ad esacerbazione dell'epatite e, pertanto, devono essere strettamente monitorati durante la terapia.

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

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 co-somministrazione 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 avverse 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 avverse 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 grave al momento della istituzione della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Osteonecrosi

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

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.

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

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

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

Tenofovir disoproxil 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.").

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.	Non è raccomandata la somministrazione contemporanea di tenofovir disoproxil e didanosina (vedere paragrafo 4.4). L'aumento dell'esposizione sistemica alla didanosina può aumentare il rischio di reazioni avverse 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.
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 osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative, quando tenofovir disoproxil è stato co-somministrato con entecavir.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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%	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e atazanavir/ritonavir può aumentare le reazioni avverse 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). L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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%	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir e darunavir/ritonavir può aumentare le reazioni avverse 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). L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente, se non sono disponibili altre alternative (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	Non è raccomandato alcun aggiustamento di dose. La maggior esposizione al tenofovir potrebbe aumentare le reazioni avverse associate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere monitorata con attenzione (vedere paragrafo 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabina/Rilpivirina/ Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Non è raccomandato alcun aggiustamente di dose. La maggior esposizione al tenofovir potrebbe aumentare le reazioni avverse associate al tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere monitorata con attenzione (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 avverse associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivanti dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e atazanavir/ritonavir possono aumentare le reazioni avverse 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). L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% C_{max}: ↓ 38% GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24% C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivanti dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e darunavir/ritonavir possono aumentare le reazioni avverse 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). L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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}: ↔	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivanti dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir e lopinavir/ritonavir possono aumentare le reazioni avverse 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). L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. L'aumentata esposizione a tenofovir potrebbe potenziare le reazioni avverse 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.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% C_{max}: ↓ 47% C_{min}: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% C_{max}: ↑ 77% C_{min}: ↑ 121%	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.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 avverse associate con tenofovir disoproxil, incluse le patologie renali. La funzionalità renale deve essere strettamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-331007[2]: AUC: ↔ C_{max}:↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}:↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	L'aumento delle concentrazioni plasmatiche di tenofovir derivante dalla co-somministrazione di tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir e darunavir/ritonavir può aumentare le reazioni avverse legate a 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). L'associazione deve essere usata con cautela con un monitoraggio renale frequente (vedere paragrafo 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 richiesto alcun aggiustamento di 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 ampio 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'immunogloblina 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 avverse nei neonati allattati al seno e le madri infette da HBV trattate con tenofovir disoproxil possono allattare.

Come regola generale, si raccomanda che le madri infette da HIV non allattino i propri neonati, per evitare la trasmissione del virus HIV al neonato.

Fertilità

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

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso 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 tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

600 pazienti non pretrattati sono stati trattati con tenofovir disoproxil 245 mg (n = 299) o stavudina (n = 301) in combinazione con lamivudina ed efavirenz per 144 settimane.

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

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

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

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

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

[1] Questa reazione avversa può comparire come conseguenza di una tubulopatia renale prossimale. In assenza di tale condizione non viene considerata correlata a tenofovir disoproxil.
[2] Questa reazione avversa è stata identificata tramite sorveglianza post-marketing ma non è stata osservata durante gli studi clinici randomizzati controllati o i programmi di accesso allargato con tenofovir disoproxil. La frequenza è stata valutata mediante un calcolo statistico basato sul numero totale di pazienti esposti a tenofovir disoproxil negli studi clinici randomizzati controllati e i programmi di accesso allargato (n = 7319).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

HIV-1 ed epatite B:
Compromissione renale
Poiché tenofovir disoproxil può causare un danno renale, si raccomanda il monitoraggio della funzione renale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 *Sintesi del profilo di sicurezza*). La tubulopatia renale prossimale si è generalmente risolta o è migliorata in seguito a interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil. In alcuni pazienti, tuttavia, la riduzione della clearance della creatinina non si è risolta completamente malgrado l'interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil. Nei pazienti a rischio di 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

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 grave al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves 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 non pretrattati con nucleosidi, durante il trattamento si è verificato un aumento delle ALT > 10 volte rispetto al limite superiore della norma, ULN e > 2 volte rispetto al basale, nel 2,6% dei pazienti trattati con tenofovir disoproxil. L'aumento delle ALT ha avuto una durata media di 8 settimane, si è risolto con il proseguimento della terapia, e, nella maggioranza dei casi, è stato associato ad una riduzione $\geq 2 \log_{10}$ 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 di esacerbazioni dell'epatite (vedere paragrafo 4.4).

<u>Popolazione pediatrica</u>
HIV-1
La valutazione delle reazioni avverse si basa su due studi randomizzati (studi GS-US-104-0321 e GS-US-104-0352) condotti su 184 pazienti pediatrici (di età compresa tra 2 e < 18 anni) 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 avverse osservate nei pazienti pediatrici trattati con tenofovir disoproxil sono state analoghe a quelle osservate negli studi clinici condotti con tenofovir disoproxil negli adulti (vedere paragrafo 4.8 *Tabella riassuntiva delle reazioni avverse* e 5.1).

Nei pazienti pediatrici sono state segnalate riduzioni della BMD. In adolescenti infetti da HIV-1, gli Z-score della BMD osservati in soggetti che assumevano tenofovir disoproxil erano inferiori a quelli osservati in soggetti che assumevano placebo. Nei bambini 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 m^2. Tra questi,

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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 Tenofovir disoproxil Mylan (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 avverse sospette

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

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 transcrittasi inversa, codice ATC: J05AF07

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Meccanismo d'azione e effetti farmacodinamici

Tenofovir disoproxil maleato è il sale maleato 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 transcrittasi inversa HIV-1 e le HBV polimerasi virali legandosi in diretta competizione con il substrato naturale deossiribonucleotide e mediante la catena terminale del DNA dopo essersi incorporato nel DNA stesso. Tenofovir difosfato è un debole inibitore delle polimerasi cellulari α, β e γ. Tenofovir non ha dimostrato alcun effetto sulla sintesi del DNA mitocondriale o sulla produzione di acido lattico in test *in vitro*, a concentrazioni fino a 300 µmol/l.

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

Resistenza: Sono stati selezionati *in vitro* e in alcuni pazienti (vedere Efficacia e sicurezza clinica) ceppi di HIV-1 aventi suscettibilità al tenofovir inferiore e una mutazione K65R nella transcrittasi 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 transcrittasi 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 transcrittasi 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 transcrittasi inversa, il 58% dimostrava mutazioni associate a inibitori della proteasi ed il 48% dimostrava mutazioni associate a inibitori non nucleosidici di transcrittasi inversa.

Alla 24ª 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 24ª 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

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

stata -0,57 log_{10} copie/ml, la proporzione di pazienti con HIV-1 RNA al di sotto di 400 o 50 copie/ml era rispettivamente 41% e 18%). Otto pazienti (2%) trattati con 245 mg di tenofovir disoproxil hanno sviluppato la mutazione K65R entro le prime 48 settimane.

La fase dello studio GS-99-903 della durata di 144 settimane, in doppio cieco, controllato, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di tenofovir disoproxil 245 mg *versus* stavudina, quando utilizzata in combinazione con lamivudina e efavirenz in pazienti adulti infetti da HIV-1 non precedentemente trattati con terapia antiretrovirale. La conta media basale di cellule CD4 era 279 cellule/mm^3, 1'HIV-1 RNA plasmatico medio basale era 4,91 log_{10} copie/ml, 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 144ª 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 48ª settimana di trattamento era simile in entrambi i gruppi (-3,09 e -3,09 log_{10} copie/ml; +169 e 167 cellule/mm^3 rispettivamente nel gruppo trattato con tenofovir disoproxil 245 mg e nel gruppo trattato con stavudina). A 144 settimane di trattamento, la variazione mediana dal basale è rimasta simile in entrambi i gruppi (-3,07 e -3,03 log_{10} copie/ml; +263 e +283 cellule/mm^3 rispettivamente nei gruppi trattati con tenofovir disoproxil e stavudina). Una risposta consistente al trattamento con tenofovir disoproxil 245 mg è stata vista indipendentemente dai valori dell'HIV-1 RNA e della conta di CD4 al basale.

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

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	Studio 174-0102 (HBeAg negativi)		Studio 174-0103 (HBeAg positivi)	
Parametro	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
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 basale di HBV DNA riflette meramente la differenza tra l'HBV DNA al basale e il limite d'identificazione (*Limit of Detection*, LOD) del test.
[d] La popolazione impiegata per le analisi della normalizzazione delle ALT includeva solo pazienti con ALT superiori ai livelli normali (ULN) al basale.
n/a = non applicabile.

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

	Studio 174-0102 (HBeAg negativi)											
Parametro[a]	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250						Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 125					
Settimana	96[b]	144[e]	192[g]	240[i]	288[l]	384[o]	96[c]	144[f]	192[h]	240[j]	288[m]	384[p]
HBV DNA (%) < 400 copie/ml (< 69 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) - I pazienti che hanno interrotto la terapia prima della settimana 384 a causa di un definito obbiettivo del protocollo, cosi come coloro che hanno completato la terapia fino alla settimana 384, vengono inclusi nel denominatore.
[b] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 48 settimane in aperto.
[c] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 48 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[d] La popolazione impiegata per le analisi della normalizzazione delle ALT includeva solo pazienti con ALT superiori ai livelli normali al basale.
[e] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 96 settimane in aperto.
[f] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 96 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[g] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 144 settimane in aperto.
[h] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 144 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[i] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 192 settimane in aperto.
[j] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 192 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[k] Un paziente di questo gruppo è diventato HBsAg negativo per la prima volta alla visita eseguita alla settimana 240 e stava ancora partecipando allo studio al momento del cut-off dei dati. La perdita di HBsAg del soggetto, tuttavia, è stata confermata in modo definitivo alla visita successiva.
[l] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 240 settimane in aperto.
[m] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 240 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[n] I numeri riportati si riferiscono a percentuali cumulative basate sull'analisi di Kaplan Meier, escludendo i dati raccolti dopo l'aggiunta di emtricitabina a tenofovir disoproxil in aperto (KM-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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

	Studio 174-0103 (HBeAg positivi)											
Parametro[a]	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 176						Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 90					
Settimana	96[b]	144[e]	192[h]	240[j]	288[m]	384[o]	96[c]	144[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) - I pazienti che hanno interrotto la terapia prima della settimana 384 a causa di un definito obbiettivo del protocollo, cosi come coloro che hanno completato la terapia fino alla settimana 384, vengono inclusi nel denominatore.
[b] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 48 settimane in aperto.
[c] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 48 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[d] La popolazione impiegata per le analisi della normalizzazione delle ALT includeva solo pazienti con ALT superiori ai livelli normali al basale.
[e] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 96 settimane in aperto.
[f] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 96 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[g] I numeri riportati si riferiscono a percentuali cumulative basate sull'analisi di Kaplan Meier, includendo i dati raccolti dopo l'aggiunta di emtricitabina a tenofovir disoproxil in aperto (KM-ITT).
[h] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 144 settimane in aperto.
[i] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 144 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[j] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da 192 settimane in aperto.
[k] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da 192 settimane di tenofovir disoproxil in aperto.
[l] I numeri riportati si riferiscono a percentuali cumulative basate sull'analisi di Kaplan Meier, escludendo i dati raccolti dopo l'aggiunta di emtricitabina a tenofovir disoproxil, in aperto (KM-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.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

	Studio 174-0102 (HBeAg negativi)		**Studio 174-0103 (HBeAg positivi)**	
	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 250[c]	Adefovir dipivoxil 10 mg con passaggio a tenofovir disoproxil 245 mg n = 125[d]	Tenofovir disoproxil 245 mg n = 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 settimana 240. La risposta dopo l'aggiunta di emtricitabina è esclusa (totale di 17 soggetti in entrambi gli studi).
[b] Miglioramento dell'indice necroinfiammatorio di Knodell di almeno 2 punti senza peggioramento dell'indice di Knodell della fibrosi.
[c] 48 settimane di tenofovir disoproxil in doppio cieco seguite da un massimo di 192 settimane in aperto.
[d] 48 settimane di adefovir dipivoxil in doppio cieco seguite da un massimo di 192 settimane con tenofovir disoproxil in aperto.

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

sicurezza erano l'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 sul confronto tra emtricitabina + tenofovir disoproxil *versus* tenofovir disoproxil (vedere la Tabella 7 sottoriportata).

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

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

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

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

Esperienza a 240 settimane in pazienti con HBV resistente alla lamivudina (studio GS-US-174-0121)
L'efficacia e la sicurezza di tenofovir disoproxil 245 mg sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco (GS-US-174-0121) su pazienti HBeAg positivi e HBeAg negativi (n = 280) con malattia epatica compensata, viremia (HBV DNA ≥ 1.000 UI/ml), ed evidenza genotipica di resistenza alla lamivudina (rtM204I/V +/- rtL180M). Solo cinque presentavano al basale

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

mutazioni associate a resistenza ad adefovir. Centoquarantuno e 139 soggetti adulti sono stati randomizzati, rispettivamente, ai bracci di trattamento con tenofovir disoproxil e con emtricitabina più tenofovir disoproxil. Le caratteristiche demografiche al basale erano simili tra i due bracci di trattamento: al basale, il 52,5% dei soggetti era HBeAg negativo, il 47,5% era HBeAg positivo, il livello medio di HBV DNA era rispettivamente di 6,5 $\log_{10}$ copie/ml e le ALT medie erano 79 U/l.

Dopo 240 settimane di trattamento, 117 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. 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 sieroconversione ad anti-HBe fino alla settimana 240. Nei soggetti HBeAg positivi randomizzati a emtricitabina più tenofovir disoproxil, 13 su 68 (19%) hanno presentato perdita di HBeAg e 7 su 68 (10%) hanno presentato sieroconversione ad anti-HBe fino alla settimana 240. Due soggetti randomizzati a tenofovir disoproxil hanno presentato perdita di HBsAg entro la settimana 240, ma non sieroconversione ad anti-HBs. Cinque soggetti randomizzati a emtricitabina più tenofovir disoproxil hanno presentato perdita di HBsAg e 2 di questi 5 soggetti hanno presentato sieroconversione ad anti-HBs.

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

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

Nello studio GS-US-174-0108, 45 pazienti (inclusi i 9 pazienti con mutazioni associate a resistenza a lamivudina e/o adefovir dipivoxil al basale) hanno assunto tenofovir disoproxil per un massimo di 168 settimane. I dati genotipici da coppie d'isolati HBV, al basale e in trattamento, erano disponibili per 6/8 pazienti con HBV DNA > 400 copie/ml alla settimana 48. In questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil. Un'analisi genotipica è stata condotta per 5 soggetti del braccio tenofovir disoproxil dopo la settimana 48. In nessun soggetto sono state riscontrate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil.

Nello studio GS-US-174-0121, 141 pazienti con sostituzioni associate a resistenza a lamivudina al basale hanno assunto tenofovir disoproxil per un massimo di 240 settimane. 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 d'isolati HBV, al basale e in trattamento, erano disponibili per 2 pazienti su 4. In questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil.

In uno studio pediatrico (GS-US-174-0115), 52 pazienti (inclusi 6 pazienti con mutazioni associate a resistenza a lamivudina al basale) inizialmente hanno assunto tenofovir disoproxil in cieco per un massimo di 72 settimane e poi 51 su 52 pazienti sono passati a tenofovir disoproxil in aperto (gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil). Sono state eseguite valutazioni genotipiche su tutti i

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

pazienti di questo gruppo con HBV DNA > 400 copie/ml alle settimane 48 (n = 6), 72 (n = 5), 96 (n = 4), 144 (n = 2) e 192 (n = 3). Cinquantaquattro (54) pazienti (tra cui 2 pazienti con mutazioni associate alla resistenza alla lamivudina al basale) inizialmente hanno ricevuto il trattamento con placebo in cieco per 72 settimane e 52 su 54 pazienti sono passati a tenofovir disoproxil (gruppo PLB-tenofovir disoproxil). Sono state eseguite \ su tutti i pazienti di questo gruppo con HBV DNA > 400 copie/ml alle settimane 96 (n = 17), 144 (n = 7) e 192 (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 erano disponibili per 9/10 pazienti con HBV DNA plasmatico > 400 copie/mL. Alla 48ª settimana, in questi isolati non sono state identificate sostituzioni di aminoacidi associate a resistenza a tenofovir disoproxil.

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 ≥ 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 tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) o placebo (n = 54) per 72 settimane. I pazienti non dovevano essere stati pretrattati con tenofovir disoproxil, ma potevano avere ricevuto regimi a base d'interferone (> 6 mesi prima dello screening) o qualsiasi altra terapia nucleosidica/nucleotidica orale anti-HBV non contenente tenofovir disoproxil (> 16 settimane prima dello screening). In totale, alla settimana 72, 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 ALT sono risultati normalizzati alla settimana 72, in confronto al 31% (13/42) del gruppo placebo. La risposta al trattamento con tenofovir disoproxil è stata comparabile nei pazienti non pretrattati con nucleosidi/nucleotidi (n = 20) e nei pazienti pretrattati con nucleosidi/nucleotidi (n = 32), compresi i pazienti resistenti alla lamivudina (n = 6). Nel 95% dei pazienti non pretrattati con nucleosidi/nucleotidi, nell'84% dei pazienti pretrattati con nucleosidi/nucleotidi e nell'83% dei pazienti resistenti alla lamivudina sono stati raggiunti valori di HBV DNA < 400 copie/ml alla settimana 72. Trentuno pazienti su 32 pretrattati con nucleosidi/nucleotidi avevano avuto un precedente trattamento con lamivudina. Alla settimana 72, nel 96% (27/28) dei pazienti con attività immunologica (HBV DNA ≥ 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 settimana 72, 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 al massimo fino alla settimana 192. Dopo la settimana 72 la soppressione virologica era stata mantenuta per quei pazienti che ricevevano tenofovir disoproxil in doppio cieco seguito da tenofovir disoproxil in aperto (gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil): l'86,5% (45/52) dei soggetti nel gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil presentava livelli di HBV DNA < 400 copie/ml alla settimana 192. Tra i soggetti che ricevevano il placebo durante il periodo in doppio cieco, la proporzione di soggetti con HBV DNA < 400 copie/ml aumentava bruscamente dopo aver iniziato il trattamento con tenofovir disoproxil in aperto (gruppo PLB-tenofovir disoproxil): il 74,1% (40/54) dei soggetti nel gruppo PLB-tenofovir disoproxil presentava livelli di HBV DNA < 400 copie/ml alla settimana 192. La proporzione di soggetti con normalizzazione di ALT alla settimana 192 nel gruppo tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxilera il 75,8% (25/33) tra coloro che erano HBeAg positivi al basale e il 100,0% (2 soggetti su 2) tra coloro che erano HBeAg negativi al basale. Percentuali simili di soggetti nei gruppi tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxile PLB-tenofovir disoproxil (37,5% e 41,7%, rispettivamente) sperimentavano sieroconversione ad anti-HBe alla settimana 192.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

	Basale		**Settimana 72**		**Settimana 192**	
	Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil	**PLB-tenofovir disoproxil**	**Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil**	**PLB-tenofovir disoproxil**	**Tenofovir disoproxil-tenofovir disoproxil**	**PLB-tenofovir disoproxil**
Z-score medio (DS) della BMD della colonna 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 dello Z-score medio (DS) della BMD della colonna lombare rispetto al basale[a]	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Z-score medio della BMD totale (DS)[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 dello Z-score medio della BMD totale rispetto al basale[a]	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Riduzione di almeno il 6% della BMD della colonna lombare[b]	NA	NA	1,9% (1 soggetto)	0%	3,8% (2 soggetti)	3,7% (2 soggetti)
Riduzione di almeno il 6% della BMD totale[b]	NA	NA	0%	0%	0%	1,9% (1 soggetto)
Aumento % medio della BMD della colonna lombare	NA	NA	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Aumento % medio della BMD totale	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 per la sicurezza alla settimana 72

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 > 10^5 copie/mL (~ 4,2 $\log_{10}$ UI/mL) e ALT > 1,5 × il limite superiore della norma (ULN). Alla 48ª 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 48ª 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 48ª settimana, il 25% (14/56) dei pazienti del gruppo tenofovir disoproxil e il 24% (7/29) dei pazienti del gruppo placebo ha raggiunto la sieroconversione HBeAg.

Alla 48ª 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 48ª 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

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

generale, le risposte al trattamento con tenofovir disoproxil sono state simili per i genotipi A, B, C ed E [alla 48ª 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%).

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, e 48ª alla settimana 48

	Basale		**48ª settimana**	
	Tenofovir disoproxil	**PLB**	**Tenofovir disoproxil**	**PLB**
Z-score medio della BMD (SD) spina lombare[a]	0,02 (0,977)	-0,29 (1,229)	-0,11 (0,983)	-0,11 (1,234)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) spina lombare[a]	NA	NA	-0,12 (0,411)	-0,14 (0,330)
Z-score medio della BMD (SD) corpo intero[a]	0,11 (0,743)	-0,05 (1,497)	-0,34 (0,939)	0,20 (1,299)
Variazione media dal basale Z-score della BMD (SD) corpo intero[a]	NA	NA	-0,18 (0,334)	0,22 (0,446)
BMD spina lombare minimo decremento 4%[b]	NA	NA	18,3% (11 soggetti)	6,9% (2 soggetti)
BMD corpo completo minimo decremento 4%	NA	NA	6,7% (4 soggetti)	0%
Aumento % medio BMD spina lombare[b]	NA	NA	3,8%	7,6%
Aumento % medio BMD corpo completo	NA	NA	4,5%	8,9%

NA = Non applicabile
[a] Z-score della BMD, disponibili solo per un gruppo limitato di soggetti con dati di riferimento corrispondenti.
[b] *Endpoint* secondario fino alla 48ª settimana

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Tenofovir disoproxil 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

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 (± DS) di C_{max} e AUC_{tau} sono, rispettivamente, 0,38 ± 0,13 µg/ml e 3,39 ± 1,22 µg·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: L'esposizione a tenofovir allo stato stazionario ottenuta in pazienti adolescenti (di età compresa tra 12 e < 18 anni) infetti da HBV e trattati con una dose orale giornaliera di tenofovir disoproxil 245 mg è stata simile all'esposizione ottenuta in adulti trattati con dosi giornaliere di tenofovir disoproxil 245 mg.

Non sono stati ancora condotti studi 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 e 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 grave con CrCl = 10-29 ml/min). In confronto a pazienti con funzione renale normale, la concentrazione media (%CV) è aumentata da 2.185 (12%) ng·h/ml nei soggetti con CrCl > 80 ml/min a 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng·h/ml e 15.985 (45%) ng·h/ml rispettivamente in pazienti con lieve, moderata e grave 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 Cmin 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 e HBV con vari gradi di compromissione epatica come definito dalla classificazione di

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Farmacocinetica intracellulare

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Idrossipropilcellulosa basso sostituita
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Film di rivestimento

Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Biossido di titanio (E171)
Triacetina
Lacca alluminio indaco carminio (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Solo per i flaconi:
Dopo la prima apertura, usare entro 90 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino, con tampone in alluminio sigillato a induzione ed essiccante (gel di silice), disponibile nelle seguenti confezioni:

30 compresse rivestite con film e multipack contenenti 90 compresse rivestite con film (3 confezioni da 30).

Confezioni in blister OPA/Al/PE/Esiccante/PE-Al contenenti 10 o 30 compresse rivestite con film.
Confezioni in blister perforati a dose unitaria OPA/Al/PE/Esiccante/PE-Al contenenti 30 x 1 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

MYLAN S.A.S
117 Allée des parcs
69800 Saint Priest
Francia

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

EU/1/16/1129/001
EU/1/16/1129/002

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

EU/1/16/1129/003
EU/1/16/1129/004
EU/1/16/1129/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08 dicembre 2016
Data del rinnovo più recente:

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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13,
Irlanda

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komarom, 2900,
Ungheria

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Germania

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 europeo 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 concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve garantire che tutti i medici che potrebbero prescrivere/usare Tenofovir disoproxil Mylan in pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni siano dotati di un pacchetto informativo per il medico contenente il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e un appropriato opuscolo educativo, come descritto sotto:

- Opuscolo educativo sugli effetti dell'HIV in pazienti di età compresa tra i 12 e < 18 anni
- Opuscolo educativo sugli effetti dell'HBV in pazienti di età compresa tra i 12 e < 18 anni

Gli opuscoli educativi sugli effetti dell'HIV e dell'HBV nei pazienti di età compresa tra i 12 e i< 18 anni devono contenere i seguenti messaggi chiave:

- Raccomandazione sull'utilizzo di un approccio multidisciplinare per la gestione dei pazienti di età compresa tra i 12 e i< 18 anni
- Il rischio di malattie renali nei pazienti infetti da HIV e HBV è maggiore in caso di assunzione di medicinali contenenti tenofovir disoproxil, come Tenofovir disoproxil Mylan
- L'uso di Tenofovir disoproxil Mylan non è raccomandato nei pazienti di età compresa tra i 12 e i< 18 anni con compromissione renale
- L'uso di Tenofovir disoproxil Mylan deve essere evitato se il paziente è in trattamento o ha recentemente assunto medicinali nefrotossici. Se Tenofovir disoproxil Mylan è usato insieme a medicinali nefrotossici, la funzione renale deve essere monitorata con attenzione in base allo schema raccomandato
- Prima d'iniziare il trattamento con Tenofovir disoproxil Mylan deve essere valutata la funzione renale basale dei pazienti
- Importanza del monitoraggio regolare della funzione renale durante il trattamento con Tenofovir disoproxil Mylan
- Schema raccomandato di monitoraggio della funzione renale che tenga conto della presenza o dell'assenza di fattori di rischio aggiuntivi per la compromissione renale
- Nel caso di concentrazioni di fosfato sierico confermate < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) in qualsiasi paziente di età compresa tra i 12 e i< 18 anni che assume tenofovir disoproxil, la funzione renale deve essere riesaminata entro una settimana. Se si sospettano o si rilevano anomalie renali deve essere richiesto un consulto nefrologico per valutare la possibile interruzione del trattamento con tenofovir disoproxil. L'interruzione del trattamento con Tenofovir disoproxil Mylan deve essere presa in considerazione anche in caso di declino progressivo della funzione renale qualora non sia stata identificata alcuna altra causa.
- Tenofovir disoproxil Mylan può causare riduzione della BMD e gli effetti delle variazioni della BMD associate a Tenofovir disoproxil Mylan sulle condizioni delle ossa a lungo termine e sul rischio di fratture future sono incerti nei pazienti di età compresa tra i 12 e i < 18 anni.
- Se si rilevano o si sospettano anomalie delle ossa, deve essere richiesto un consulto con un endocrinologo e/o un nefrologo.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 16/09/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).