

## MODELO DE TEXTO DE BULA

### **FUNED Tenofovir fumarato de tenofovir desoproxila**

#### **FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

FUNED Tenofovir é apresentado em frascos com 30 comprimidos revestidos.

#### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de 300 mg contém:

fumarato de tenofovir desoproxila ..... 300 mg  
(equivalente a 245 mg de tenofovir desoproxila).

Excipientes ..... q.s.p. 1 comprimido  
(croscarmelose sódica, amido, lactose monoidratada, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, corante azul laca indigotina nº 2).

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

#### **1.1. Infecção pelo HIV-1**

FUNED Tenofovir é indicado em combinação com outros agentes antirretrovirais para o tratamento de infecção por HIV-1 em adultos.

Os seguintes fatores devem ser considerados ao iniciar uma terapia com FUNED Tenofovir para o tratamento de infecção por HIV-1:

- FUNED Tenofovir não deve ser utilizado em combinação com Truvada® (associação de emtricitabina e tenofovir) ou Atripla™(associação de efavirenz, emtricitabina e tenofovir) (vide advertências e precauções).

#### **1.2. Hepatite B crônica**

FUNED Tenofovir é indicado para o tratamento da hepatite B crônica em adultos.

Deve-se considerar os seguintes pontos quando iniciar uma terapia com FUNED Tenofovir para o tratamento da infecção pelo VHB:

- Esta indicação baseia-se primariamente em dados obtidos no tratamento de pacientes não tratados previamente com nucleosídeos e de um pequeno número de pacientes tratados anteriormente com lamivudina ou adefovir. Os pacientes eram adultos HBeAg-positivos e HBeAg-negativos com hepatite B crônica com doença hepática compensada (vide resultados de eficácia);
- O número de pacientes nos estudos clínicos com substituições associadas à lamivudina ou ao adefovir no basal foi muito pequeno para a definição de conclusões de eficácia (vide resultados de eficácia);
- FUNED Tenofovir não foi avaliado em pacientes com doença hepática descompensada.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

#### **2.1. Eficácia clínica em pacientes com infecção pelo HIV-1**

##### **Estudos Clínicos**

##### ***Pacientes sem tratamento prévio***

##### **Estudo 903**

Serão relatados a seguir os dados até a semana 144 do Estudo 903, um estudo duplo cego, multicêntrico ativamente controlado que comparou Viread® (300 mg uma vez ao dia) administrado em combinação com lamivudina (3TC) e efavirenz (EFV) versus estavudina (d4T), lamivudina (3TC) e efavirenz (EFV) em 600 pacientes sem experiência prévia de tratamento antirretroviral. A média de idade dos pacientes foi 36 anos (variando de 18 a 64), 74% eram do sexo masculino, 64% eram caucasianos e 20% eram negros. O valor médio de CD4<sup>+</sup> no início do estudo era de 279 células/mm<sup>3</sup> (variando de 3 – 956). A carga viral mediana foi de 77.600 cópias/mL (variando de 417 – 5.130.000). Os pacientes foram estratificados por RNA HIV-1 e CD4<sup>+</sup> basais. Quarenta e três por cento dos pacientes tinham cargas virais basais >100.000 cópias/mL e 39% tinham contagem de células CD4<sup>+</sup> < 200 células/mm<sup>3</sup>. Os resultados do tratamento nas semanas 48 e 144 estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1. Resultados do tratamento randomizado nas semanas 48 e 144 (Estudo 903)**

Resultados	48 <sup>a</sup> semana		144 <sup>a</sup> semana	
	Viread® + 3TC + EFV (N=299)	d4T + 3TC + EFV (N=301)	Viread® + 3TC + EFV (N=299)	d4T + 3TC + EFV (N=301)
Respondedor <sup>a</sup>	79%	82%	68%	62%
Falha virológica <sup>b</sup>	6%	4%	10%	8%
Rebote	5%	3%	8%	7%
Nunca suprimiu	0%	1%	0%	0%
Adicionou um agente antirretroviral	1%	1%	2%	1%
Morte	< 1%	1%	< 1%	2%
Descontinuou por evento adverso	6%	6%	8%	13%
Descontinuou por outras razões <sup>c</sup>	8%	7%	14%	15%

a. Pacientes atingiram e mantiveram RNA HIV-1 < 400 cópias/mL confirmado até a semana 48 e 144.

b. Inclui rebote viral confirmado e falha em atingir uma carga viral < 400 cópias/mL até a semana 48 e 144.

c. Inclui pacientes perdidos durante o seguimento, pacientes que abandonaram ou foram retirados, não adesão, violação do protocolo e outras razões.

A capacidade em atingir concentrações de RNA HIV-1 plasmáticas inferiores a 400 cópias/mL até a semana 144, foi similar em ambos os grupos de tratamento para a população estratificada no início do estudo com base na concentração de RNA HIV-1 (> ou ≤ 100.000 cópias/mL) e contagem de células CD4<sup>+</sup> (< ou ≥ 200 células/mm<sup>3</sup>). Até a 144<sup>a</sup> semana de terapia, 62% e 58% dos pacientes nos braços do estudo do Viread® e estavudina (d4T) respectivamente, atingiram e mantiveram RNA HIV-1 < 50 cópias/mL confirmadas. A elevação média da contagem de células CD4<sup>+</sup> a partir do basal foi de 263 células/mm<sup>3</sup> para o braço de estudo do Viread® e 283 células/mm<sup>3</sup> para o braço de estudo da estavudina (d4T). Até a semana 144, 11 pacientes no grupo Viread® e 9 pacientes no grupo estavudina apresentaram um novo evento da Classe C do CDC.

### Estudo 934

Dados obtidos em 144 semanas são relatados para o Estudo 934, um estudo randomizado, aberto, multicêntrico, com controle ativo comparando emtricitabina (FCT) + Viread® administrados em combinação com efavirenz (EFV) versus uma combinação de dose fixa zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) administrada em combinação com efavirenz (EFV) em 511 pacientes não tratados previamente com antirretrovirais. Os pacientes receberam uma combinação de dose fixa de emtricitabina (FTC) e fumarato de tenofovir desoproxila (tenofovir DF) com efavirenz (EFV) no lugar de emtricitabina (FTC) + Viread® com efavirenz (EFV) no período entre a 96<sup>a</sup> e a 114<sup>a</sup> semana. Os pacientes apresentavam uma média de idade de 38 anos (idade 18 – 80), 86% eram do sexo masculino, 59% eram caucasianos e 23% eram negros. A contagem de células CD4<sup>+</sup> basal média era de 245 células/mm<sup>3</sup> (faixa 2 – 1.191) e a mediana de RNA HIV-1 plasmático basal era 5,01 log<sub>10</sub> cópias/mL (faixa 3,56-6,54). Os pacientes foram estratificados por contagem de CD4<sup>+</sup> basal (< ou ≥ 200 células/mm<sup>3</sup>); 41% apresentavam contagens de células CD4<sup>+</sup> < 200 células/mm<sup>3</sup> e 51% dos pacientes apresentavam cargas virais basais > 100.000 cópias/mL. Os resultados do tratamento após 48 e 144 semanas para aqueles pacientes que não apresentaram resistência ao efavirenz no basal são apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2. Resultados do tratamento randomizado nas Semanas 48 e 144 (Estudo 934)**

Resultados	48º semana		144º semana	
	FTC + Viread® + EFV (N=244)	AZT/ 3TC + EFV (N=243)	Viread® + FTC + EFV (N=227) <sup>a</sup>	AZT + 3TC + EFV (N=229) <sup>a</sup>
Respondedor <sup>b</sup>	84%	73%	71%	58%
Falha virológica <sup>c</sup>	2%	4%	3%	6%
Rebote	1%	3%	2%	5%
Nunca suprimiu	0%	0%	0%	0%
Alteração no regime antirretroviral	1%	1%	1%	1%
Morte	< 1%	1%	1%	1%
Descontinuou devido a evento adverso	4%	9%	5%	12%
Descontinuou por outras razões <sup>d</sup>	10%	14%	20%	22%

a. Pacientes respondedores nas semanas 48 ou 96 (HIV-1 RNA < 400 cópias/mL), mas que não consentiram em continuar o estudo após as semanas 48 ou 96 foram excluídos da análise.

b. Pacientes que atingiram e mantiveram RNA HIV-1 < 400 cópias/mL confirmado durante as semanas 48 e 144.

c. Inclui falha e rebote viral confirmado para atingir < 400 cópias/mL confirmados durante as semanas 48 e 144.

d. Inclui pacientes perdidos durante o seguimento, pacientes que abandonaram ou foram retirados, não adesão, violação do protocolo e outras razões.

Durante a semana 48, 84% e 73% dos pacientes no grupo emtricitabina + Viread® e no grupo zidovudina/lamivudina, respectivamente, alcançaram e mantiveram RNA HIV-1 < 400 cópias/mL (71% e 58% durante a semana 144). A diferença na proporção de pacientes que atingiram e mantiveram RNA HIV-1 < 400 cópias/mL durante 48 semanas em grande parte resulta do maior número de descontinuações devido a eventos adversos e outras razões no grupo recebendo zidovudina/lamivudina neste estudo aberto. Em adição, 80% e 70% dos pacientes no grupo emtricitabina + Viread® e no grupo zidovudina/lamivudina, respectivamente, atingiram e mantiveram RNA HIV-1 < 50 cópias/mL durante a semana 48 (64% e 56% durante a semana 144). O aumento médio a partir do basal na contagem de células CD4<sup>+</sup> foi de 190 células/mm<sup>3</sup> no grupo Emtriva® (emtricitabina) + Viread® e 158 células/mm<sup>3</sup> no grupo recebendo zidovudina/lamivudina na semana 48 (312 e 217 células/mm<sup>3</sup> na semana 144).

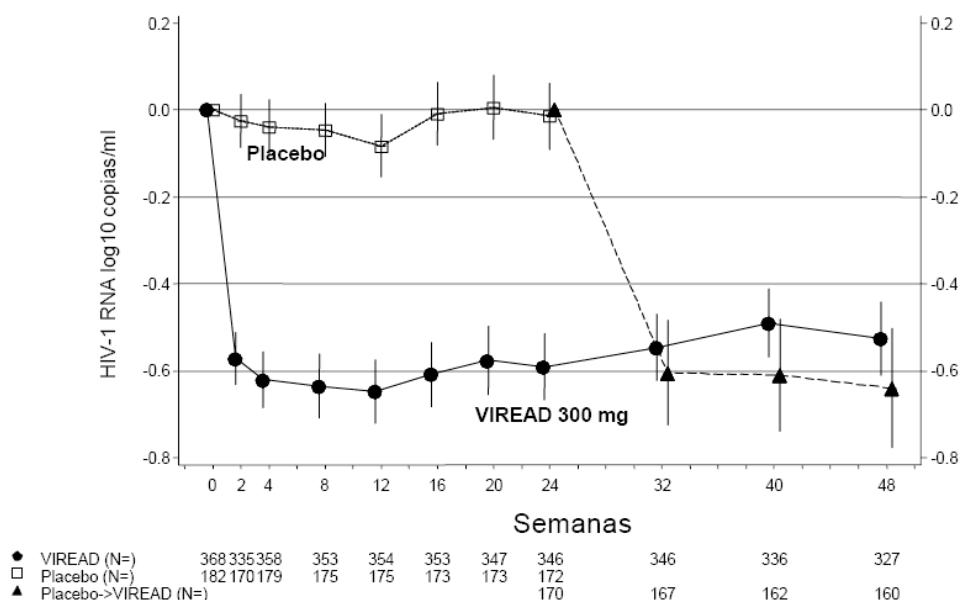
Durante 48 semanas, 7 pacientes no grupo emtricitabina + Viread® e 5 pacientes no grupo zidovudina/lamivudina apresentaram um novo evento CDC de Classe C (10 e 6 pacientes durante 144 semanas).

### Pacientes previamente tratados

#### Estudo 907

O Estudo 907 foi um ensaio multicêntrico, duplo cego, controlado por placebo, com a duração de 24 semanas, no qual o Viread® foi adicionado a um regime antirretroviral estável, em 550 pacientes previamente tratados. Após 24 semanas de tratamento em estudo cego, a todos os pacientes que continuaram no estudo foi oferecido Viread® de rótulo aberto por 24 semanas adicionais. Os pacientes apresentavam uma contagem média inicial de células CD4<sup>+</sup> de 427 células/mm<sup>3</sup> (intervalo 23-1.385), um valor mediano de carga viral inicial de 2.340 cópias/mL (intervalo 50-75.000) e uma duração média do tratamento anti-HIV-1 anterior de 5,4 anos. A média da idade dos pacientes era de 42 anos, 85% do sexo masculino, 69% caucasianos, 17% negros e 12% hispânicos.

Alterações médias dos níveis basais plasmáticos de carga viral em ( $\log_{10}$  cópias/mL) em períodos de até 48 semanas são apresentados na Figura 1 abaixo.

**Figura 1 Alteração média da carga viral (em log10 cópias/ml), até às 48 semanas: Estudo 907 (todos os dados disponíveis)<sup>†</sup>**

<sup>†</sup> Pacientes do grupo placebo passaram a receber VIREAD após 24 semanas.

A Tabela 3 resume a porcentagem de pacientes com carga viral < 400 cópias/mL e os resultados dos pacientes na semana 48.

**Tabela 3. Resultados do tratamento randomizado (Estudo 907)**

Resultados	(0 – 24 semanas)		(0 – 48 semanas)	
	Viread® (N=368)	Placebo (N=182)	Viread® (N=368)	Placebo trocado por Viread® (N=170)
Carga viral < 400 cópias/mL <sup>a</sup>	40%	11%	28%	30%
Falha virológica <sup>b</sup>	53%	84%	61%	64%
Descontinuou devido a evento adverso	3%	3%	5%	5%
Descontinuou devido a outros motivos <sup>c</sup>	3%	3%	5%	1%

a. Pacientes com RNA HIV-1 < 400 cópias/mL sem interrupção prévia da droga do estudo nas semanas 24 e 48 respectivamente.

b. Pacientes com RNA HIV-1 ≥ 400 cópias/mL falência de eficácia ou RNA HIV-1 faltante nas semanas 24 e 48 respectivamente.

c. Inclui pacientes perdidos durante o seguimento, pacientes que abandonaram ou foram retirados, não adesão, violação do protocolo e outros motivos.

Com 24 semanas de terapia havia uma maior proporção de pacientes com RNA HIV-1 < 50 cópias/mL no braço do estudo do Viread® comparado com o braço do estudo do placebo (19% e 1% respectivamente). A alteração média na contagem absoluta de CD4<sup>+</sup> na semana 24 foi +11 células/mm<sup>3</sup> para o grupo do Viread® e de -5 células/mm<sup>3</sup> no grupo placebo. A alteração média na contagem absoluta de CD4<sup>+</sup> na semana 48 foi +4 células/mm<sup>3</sup> no grupo Viread®.

Na semana 24, um paciente no grupo Viread® apresentou um novo evento da Classe C do CDC; nenhum paciente no grupo placebo apresentou um novo evento da Classe C do CDC.

## 2.2 Eficácia clínica em pacientes com hepatite B crônica

### Hepatite B crônica HBeAg-Negativo

O estudo 0102 foi um estudo Fase 3, randomizado, duplo cego, ativo controlado do Viread® 300 mg comparado ao Hepsera™ (adefovir dipivoxil) 10 mg em 375 sujeitos HBeAg- (anti-HBc+) com função hepática compensada, a maioria não tratada previamente com nucleosídeos. A idade média dos sujeitos era 44 anos, 77% homens, 25% asiáticos, 65% caucasianos, 17% receberam anteriormente terapia interferon-alfa e 18% haviam sido tratados anteriormente com nucleosídeos (16% com experiência anterior com lamivudina). No basal, os sujeitos

apresentavam média pontual de 7,8 na escala necroinflamatória de *Knodell*; valores médios plasmáticos de ADN de VHB de  $6,9 \log_{10}$  cópias/mL; e a média da ALT sérica era de 140 U/L.

#### **Hepatite B crônica HBeAg-Positivo**

O estudo 0103 foi um estudo Fase 3, randomizado, duplo cego, ativo controlado do Viread® 300 mg comparado ao Hepsera™ 10 mg em 266 sujeitos HBeAg+ não tratados previamente com nucleosídeos com função hepática compensada. A idade média dos sujeitos era 34 anos, 69% homens, 36% asiáticos, 52% caucasianos, 16% receberam anteriormente terapia interferon-alfa e < 5% haviam sido tratados anteriormente com nucleosídeos. No basal, os sujeitos apresentavam média pontual de 8,4 na escala necroinflamatória de *Knodell*; valores médios plasmáticos de ADN de VHB de  $8,7 \log_{10}$  cópias/mL; e a média da ALT sérica era de 147 U/L.

A análise primária dos dados foi realizada depois que todos os sujeitos atingiram 48 semanas de tratamento e os resultados estão resumidos a seguir.

Em ambos os estudos, o *endpoint* primário de eficácia foi a resposta completa ao tratamento definido como sendo ADN de VHB < 400 cópias/mL e uma melhora de pelo menos 2 pontos na escala necroinflamatória de *Knodell*, sem piora na escala de fibrose de *Knodell* na 48ª semana (Tabela 4).

**Tabela 4. Resposta histológica, virológica, bioquímica e sorológica na 48ª semana**

	<b>0102 (HBeAg-)</b>		<b>0103 (HBeAg+)</b>	
	<b>Viread® (N=250)</b>	<b>Hepsera™ (N=125)</b>	<b>Viread® (N=176)</b>	<b>Hepsera™ (N=90)</b>
<b>Resposta completa</b>	71%	49%	67%	12%
<b>Histologia</b>				
Resposta histológica <sup>a</sup>	72%	69%	74%	68%
<b>ADN VHB</b>				
< 400 cópias/mL (< 69 UI/mL)	93%	63%	76%	13%
<b>ALT</b>				
ALT normalizada <sup>b</sup>	76%	77%	68%	54%
<b>Sorologia</b>				
Perda/soroconversão HBeAg	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	20%/19%	16%/16%
Perda/soroconversão HBsAg	0/0	0/0	3%/1%	0/0

a. Melhoria na escala necroinflamatória de *Knodell* de pelo menos 2 pontos sem piora na escala de fibrose de *Knodell*.

b. A população usada para a análise de normalização da ALT incluiu somente sujeitos com ALT acima do LSN (limite superior de normalidade) na linha basal.

c. NA = Não aplicável

#### **Tratamento após 48 semanas**

Nos estudos 0102 (HBeAg-negativo) e 0103 (HBeAg-positivo), os sujeitos passaram sem interrupções no tratamento para um programa aberto com Viread® até a 96ª semana após terem recebido tratamento duplo cego durante 48 semanas (Viread® ou Hepsera™). A partir da 72ª semana, inclusive, foi possível adicionar emtricitabina ao tratamento com Viread® em sujeitos com valores detectáveis de ADN de VHB.

No estudo 0102, 90% dos sujeitos randomizados para o Viread® completaram as 96 semanas de tratamento. Entre os sujeitos randomizados para o Viread® seguido pelo tratamento aberto com Viread®, 89% apresentaram ADN de VHB não detectável (< 400 cópias/mL), e 71% apresentaram normalização da ALT na 96<sup>a</sup> semana. No grupo de sujeitos randomizados para o Hepsera™ seguido pelo tratamento aberto com Viread®, 88% completaram 96 semanas de tratamento; 96% deste coorte apresentaram ADN de VHB não detectável (< 400 cópias/mL) e 71% apresentaram normalização da ALT na 96<sup>a</sup> semana. A emtricitabina foi adicionada ao Viread® em 2 (< 1%) sujeitos inicialmente randomizados para o Viread® e em nenhum dos randomizados para o Hepsera™. Nenhum sujeito em qualquer grupo de tratamento apresentou perda/soroconversão HBsAg até a 96<sup>a</sup> semana.

No estudo 0103, 82% dos sujeitos randomizados para o Viread® completaram as 96 semanas de tratamento. Entre os sujeitos randomizados para o Viread®, 81% apresentaram ADN de VHB não detectável (< 400 cópias/mL), 64% apresentaram normalização da ALT, 27% apresentou perda HBeAg (23% soroconversão para anticorpo anti-HBe), e 5% apresentou perda HBsAg (4% soroconversão para anticorpo anti-HBs) até a 96<sup>a</sup> semana. Entre os sujeitos randomizados para o Hepsera™ seguido por um tratamento aberto de até 48 semanas com Viread®, 92% dos sujeitos completaram 96 semanas de tratamento; 76% apresentaram ADN de VHB não detectável (< 400 cópias/mL), 67% apresentaram normalização da ALT, 24% apresentaram perda HBeAg (21% soroconversão para anticorpo anti-HBe), e 6% apresentou perda HBsAg (5% soroconversão para anticorpo anti-HBs) até a 96<sup>a</sup> semana. A emtricitabina foi adicionada ao tratamento com Viread® em 15 (9%) sujeitos randomizados para Viread®, e em 13 (14%) sujeitos randomizados para Hepsera™.

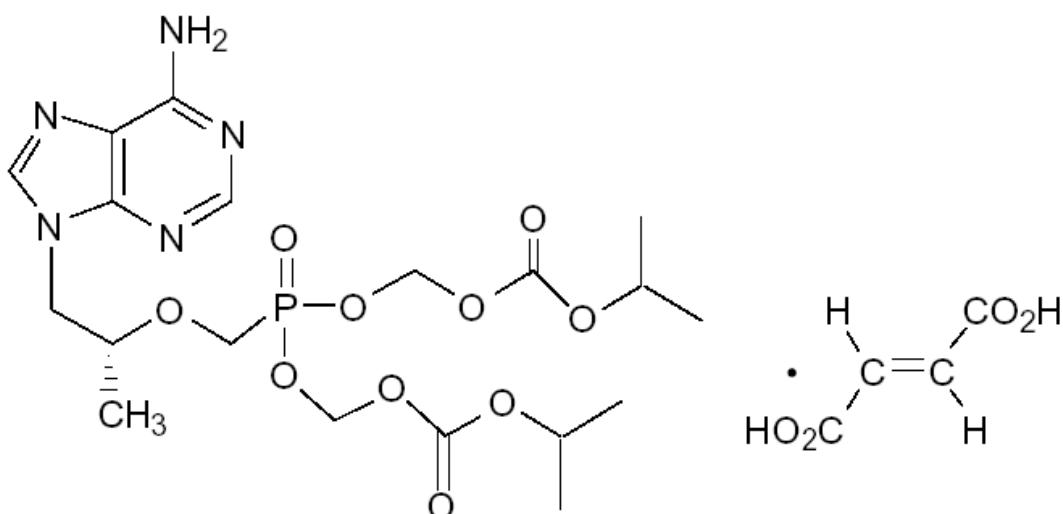
Entre os estudos combinados de tratamento do VHB, o número de sujeitos com substituições associadas à resistência à lamivudina ou ao adefovir era muito pequeno para se estabelecer a eficácia neste subgrupo.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Descrição**

O fumarato de tenofovir desoproxila é uma uma pró-droga do tenofovir que é um sal do ácido fumárico do bis-isopropoxicarboniloximetil éster derivado do tenofovir. O fumarato de tenofovir desoproxila é convertido, *in vivo*, em tenofovir, um fosfonato do nucleosídeo acíclico (nucleotídeo) análogo da adenosina 5'-monofosfato. O tenofovir é ativo contra a transcriptase reversa do HIV-1.

O nome químico do fumarato de tenofovir desoproxila é fumarato de 9-[(R)-2-[[[bis[[[isopropoxicarbonil)oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina (1:1). A sua fórmula molecular é C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>P • C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> e o seu peso molecular é de 635,52. A sua fórmula estrutural é a seguinte:



O fumarato de tenofovir desoproxila é um pó cristalino branco a esbranquiçado com uma solubilidade de 13,4 mg/mL em água destilada a 25 °C. Tem um coeficiente de partição em tampão octanol/fosfato (pH 6,5) (log p) de 1,25 a 25 °C.

Os comprimidos do FUNED Tenofovir devem ser administrados por via oral.

Salvo indicação em contrário, nesta bula, todas as dosagens são expressas em termos do fumarato de tenofovir desoproxila.

### Microbiologia

**Mecanismo de ação:** o fumarato de tenofovir desoproxila é um medicamento antiviral. O fumarato de tenofovir desoproxila é um diéster fosfonato do nucleosídeo acíclico análogo da adenosina monofosfato. O fumarato de tenofovir desoproxila requer uma hidrólise inicial do diéster para conversão na substância ativa, tenofovir, e fosforilações subsequentes por enzimas celulares para formar tenofovir difosfato, o metabólito ativo. O tenofovir difosfato inibe a atividade da transcriptase reversa do HIV-1 e da polimerase do VHB competindo com o substrato natural desoxiadenosina 5'- trifosfato e, após incorporação no DNA, causa a terminação da cadeia do DNA. O tenofovir difosfato é um fraco inibidor das polimerases alfa e beta do DNA dos mamíferos e da polimerase gama do DNA mitocondrial.

**Atividade antiviral:** avaliou-se a atividade antiviral do tenofovir contra diversas cepas de HIV-1 em linhagens celulares linfoblastoides, em monócitos/macrófagos primários e em linfócitos do sangue periférico. A CE<sub>50</sub> (concentração efetiva 50%) do tenofovir situou-se no intervalo de 0,04 µM e 8,5 µM. Em estudos de associação farmacológica do tenofovir com inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina), e inibidores da protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), observaram-se efeitos aditivos e sinérgicos. O tenofovir demonstrou atividade antiviral em cultura de células contra os subtipos A, B, C, D, E, F, G e O do HIV-1 (com valores de CE<sub>50</sub> variando de 0,5 µM a 2,2 µM) e atividade específica contra cepas de HIV-2 (valores de CE<sub>50</sub> variaram de 1,6 µM a 5,5 µM).

**Resistência:** foram selecionadas cepas de culturas de células HIV-1 com suscetibilidade reduzida ao tenofovir. Esses vírus expressavam uma mutação K65R na sequência que codifica a transcriptase reversa e evidenciaram uma suscetibilidade 2 a 4 vezes menor ao tenofovir.

No Estudo 903 de pacientes não tratados previamente (Viread® + lamivudina + efavirenz *versus* estavudina + lamivudina + efavirenz) (vide resultados de eficácia), análises genotípicas de isolados de pacientes com falha virológica até a semana 144 demonstraram desenvolvimento de mutações associadas à resistência ao efavirenz e lamivudina ocorrendo mais frequentemente e sem diferença entre os braços de estudo de tratamento. A mutação K65R ocorreu em 8/47 (17%) dos isolados de paciente analisados no braço de estudo recebendo Viread® e em 2/49 (4%) dos isolados de pacientes analisados no braço de estudo da estavudina. Dos 8 pacientes cujos vírus desenvolveram K65R no braço de estudo de Viread® em 144 semanas, 7 destes ocorreram nas primeiras 48 semanas de tratamento e um na semana 96. Outras mutações resultando em resistência ao Viread® não foram identificadas neste estudo.

No Estudo 934 de pacientes não tratados previamente (Viread® + Emtriva® + efavirenz *versus* zidovudina/lamivudina + efavirenz) (vide resultados de eficácia), análises genotípicas realizadas em isolados de HIV-1 de todos os pacientes com falha virológica confirmada com > 400 cópias/mL de RNA HIV-1 na semana 144 ou descontinuação precoce demonstraram desenvolvimento de mutações associadas à resistência ao efavirenz ocorrendo mais frequentemente e de forma similar entre os dois braços de estudo de tratamento. A mutação M184V, associada à resistência à Emtriva® e lamivudina, foi observada em 2/19 dos isolados de pacientes analisados no grupo Viread® + Emtriva® e em 10/29 dos isolados de pacientes analisados no grupo recebendo zidovudina/lamivudina. Durante 144 semanas do Estudo 934, nenhum paciente desenvolveu uma mutação K65R detectável no seu HIV-1, conforme observado através de análises genotípicas padrão.

**Resistência cruzada:** foi reconhecida a existência de resistência cruzada com alguns inibidores da transcriptase reversa. A mutação K65R selecionada pelo fumarato de tenofovir desoproxila é também selecionada em alguns indivíduos infectados pelo HIV-1 tratados com abacavir, didanosina ou zalcitabina. Os isolados de HIV-1 com esta mutação também mostraram suscetibilidade reduzida a emtricitabina e lamivudina. Assim, a resistência cruzada entre estas drogas pode ocorrer em pacientes cujos vírus albergam a mutação K65R. Os isolados de HIV-1 de pacientes (N=20) cujo HIV-1 expressava uma média de 3 mutações na transcriptase reversa associadas à zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N) mostraram uma diminuição de 3,1 vezes na suscetibilidade ao tenofovir.

Nos Estudos 902 e 907 conduzidos em pacientes previamente tratados (Viread® + terapia antirretroviral padrão (TAR) comparada a placebo + TAR) (vide resultados de eficácia), 14/304 (5%) dos pacientes tratados com Viread® com falha virológica durante a semana 96, tiveram suscetibilidade reduzida ao tenofovir de > 1,4 vezes (mediana 2,7 vezes). Análise genotípica da linha base e isolados que falharam mostrou o desenvolvimento da mutação K65R no gene transcriptase reversa do HIV- 1.

Avaliou-se a resposta virológica à terapêutica com Viread® em função da genotipagem viral no momento da inclusão no estudo (N=222) em pacientes previamente tratados, que participaram dos Estudos 902 e 907.

Nestes estudos clínicos, 94% dos participantes avaliados tinham isolados de HIV-1 iniciais que expressavam pelo menos uma mutação dos ITRN (inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa). Estas incluíram mutações de resistência associadas à zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N), e mutação de resistência associada à abacavir/emtricitabina/lamivudina (M184V), dentre outras. A maioria dos pacientes avaliados apresentava ainda mutações associadas à utilização de IP (inibidores da protease) ou ITRNN (inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa). As respostas virológicas dos pacientes no subgrupo em que foi efetuada a genotipagem foram semelhantes aos resultados globais dos estudos.

Foram realizadas várias análises exploratórias para avaliar o efeito de mutações específicas e padrões de mutação nos resultados virológicos. Devido ao elevado número de comparações potenciais, estas não foram submetidas à análise estatística. Vários graus de resistência cruzada do Viread® a mutações pré-existentes associadas à resistência à zidovudina foram observados e pareceram depender do número de mutações específicas. Os pacientes cujo HIV-1 expressava 3 ou mais mutações associadas à zidovudina, incluindo a mutação da transcriptase reversa M41L ou L210W, medicados com Viread®, evidenciaram respostas reduzidas à terapia com Viread®, no entanto, essas respostas apresentavam ainda assim uma melhora comparativamente aos pacientes do grupo placebo. A presença das mutações D67N, K70R, T215Y/F ou K219Q/E/N não parecem afetar a resposta ao tratamento com Viread®. Pacientes cujo vírus apresentou uma substituição L74V sem substituições associadas à resistência à zidovudina (N=8) tinham resposta reduzida ao Viread®. Dados limitados estão disponíveis para os sujeitos cujo vírus apresentou uma substituição Y115F (N=3), uma substituição Q151M (N=2), ou uma inserção T69 (N=4), e todos tiveram uma resposta reduzida.

Nas análises definidas no protocolo, a resposta virológica ao Viread® não foi reduzida nos pacientes com HIV-1 que expressavam a mutação de resistência associada à abacavir/emtricitabina/lamivudina (M184V). As respostas de RNA HIV-1 entre estes pacientes foram mantidas até a semana 48.

**Análise fenotípica dos Estudos 902 e 907:** a resposta virológica à terapêutica com Viread® foi avaliada em relação ao fenótipo no momento da inclusão no estudo (N=100) em pacientes previamente tratados que participaram nos dois ensaios controlados. A análise fenotípica do HIV-1, no momento da inclusão dos pacientes nestes estudos demonstrou uma correlação entre a suscetibilidade inicial ao Viread® e a resposta à terapêutica com Viread®. A tabela 5 resume a variação da carga viral de acordo com a suscetibilidade ao Viread®.

**Tabela 5. Variação da carga viral à 24<sup>a</sup> semana em função da suscetibilidade inicial ao Viread® (Intenção de tratar)<sup>a</sup>**

Suscetibilidade inicial ao Viread <sup>®b</sup>	Variação de RNA HIV-1 <sup>c</sup> (N)
< 1	-0,74 (35)
> 1 e ≤ 3	-0,56 (49)
> 3 e ≤ 4	-0,3 (7)
> 4	-0,12 (9)

a. A suscetibilidade ao tenofovir foi determinada por ensaio fenotípico recombinante Antivirogram (Virco).

b. Alteração da suscetibilidade (nº de vezes) em relação ao vírus selvagem.

c. Variação média da carga viral log<sub>10</sub> cópias/mL em relação aos valores iniciais, na 24<sup>a</sup> semana (DAVG<sub>24</sub>).

### Atividade contra o VHB

#### Atividade antiviral

A atividade antiviral do tenofovir contra o VHB foi avaliada em células HepG2 2.2.15. Os valores CE<sub>50</sub> para o tenofovir variaram de 0,14 a 1,5 µM, com valores CC<sub>50</sub> (50% concentração na citotoxicidade) >100 µM. Em estudos de atividade antiviral combinada em cultura de células de tenofovir com nucleosídeos anti-VHB inibidores da transcriptase reversa, emtricitabina, entecavir, lamivudina e telbivudina, não foram observadas atividades antagonísticas.

#### Resistência

Foi realizada uma análise de resistência genotípica cumulativa do Viread® de isolados emparelhados pré e durante o tratamento usando uma análise de tratamento efetivo. Pacientes permanecendo virêmicos com ADN de VHB > 400 cópias/mL na última visita de avaliação do estudo após 96 semanas de tratamento cumulativo (16% [26/160] de pacientes HBeAg-positivos no estudo 103 e 3% [8/234] de pacientes HBeAg-negativos no estudo 102) tiveram a resistência genotípica avaliada. Estes 34 pacientes com viremia eram primariamente pacientes não tratados previamente e receberam Viread® por até 96 semanas. Destes, 65% (17/26) dos pacientes HBeAg-positivos e 13% (1/8) dos pacientes HBeAg-negativos apresentavam uma carga viral basal de > 9 log<sub>10</sub> cópias/mL.

Além disso, 16 dos 84 sujeitos HBeAg-positivo que receberam 48 semanas de Hepsera™ e depois mudaram para Viread® por até 48 semanas, e 18 dos 53 sujeitos previamente tratados com Hepsera™ de um estudo Fase 2 em andamento que receberam monoterapia de Viread® por até 48 semanas e que apresentavam níveis plasmáticos de ADN de VHB > 400 cópias/mL, foram incluídos na análise de resistência. Os sujeitos no estudo Fase 2 tinham sido previamente tratados por 24 a 96 semanas com Hepsera™ para infecção crônica por VHB e apresentavam níveis plasmáticos de ADN de VHB ≥ 1.000 cópias/mL no rastreamento.

Nos três estudos do tratamento com Viread® foram obtidos dados genotípicos emparelhados de 55 de 68 pacientes virêmicos. Não ocorreram substituições específicas de aminoácidos no domínio da transcriptase reversa do VHB com frequência suficiente para serem associadas com a resistência ao Viread® (análises genotípicas ou fenotípicas).

Nos três estudos de tratamento com Viread®, antes do tratamento com Viread®, 13 e 10 sujeitos apresentaram VHB contendo substituições associadas com a resistência ao adefovir (rtA181T/V e/ou rtN236T) ou substituição associada à resistência à lamivudina (rtM204I/V), respectivamente. Após 96 semanas de tratamento com Viread®, 11 dos 13 indivíduos com VHB resistente ao adefovir e 8 dos 10 sujeitos com VHB resistente à lamivudina atingiram supressão virológica (ADN de VHB < 400 cópias/mL). Dois dos 4 pacientes que apresentaram ambas as substituições rtA181T/V e rtN236T permaneceram virêmicos após 24 semanas de monoterapia com o Viread®.

### ***Resistência cruzada***

Foi observada a existência de resistência cruzada com alguns inibidores da transcriptase reversa do VHB.

Em análises celulares, cepas de VHB expressando substituições rtV173L, rtL180M e rtM204I/V associadas com resistência à lamivudina e telbivudina demonstraram suscetibilidade ao tenofovir variando entre 0,7 a 3,4 vezes a do vírus tipo selvagem. As substituições duplas rtL180M e rtM204I/V conferiram uma suscetibilidade reduzida em 3,4 vezes ao tenofovir.

Cepas de VHB expressando substituições rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V, e rtM250V associadas com resistência ao entecavir demonstraram suscetibilidade ao tenofovir variando entre 0,6 a 6,9 vezes a do vírus tipo selvagem. Uma cepa VHB expressando rtL180M, rtT184G, rtS202I e rtM204V reunidos apresentou uma redução de 6,9 vezes na suscetibilidade ao tenofovir.

Cepas de VHB expressando substituições rtA181V e/ou rtN236T associadas com resistência ao adefovir demonstraram reduções na suscetibilidade ao tenofovir variando entre 2,9 a 10 vezes a do vírus tipo selvagem.

Cepas contendo a substituição rtA181T apresentaram suscetibilidade ao tenofovir variando entre 0,9 a 1,5 vezes a do vírus tipo selvagem.

### **Farmacologia clínica**

#### **Farmacocinética**

A farmacocinética do fumarato de tenofovir desoproxila foi avaliada em voluntários saudáveis e em indivíduos infectados com o HIV-1, sendo semelhante nas duas populações.

**Absorção:** FUNED Tenofovir é uma pró-droga diéster, hidrossolúvel, do composto ativo tenofovir. A biodisponibilidade oral em jejum do tenofovir contido no FUNED Tenofovir é de aproximadamente 25%. Após a administração oral em jejum de uma dose única do FUNED Tenofovir 300 mg a pacientes infectados com HIV-1, as concentrações plasmáticas máximas

( $C_{max}$ ) são atingidas em  $1,0 \pm 0,4$  horas. Os valores da  $C_{max}$  e da AUC (área sobre a curva) são de  $0,30 \pm 0,09$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  e  $2,29 \pm 0,69$   $\mu\text{g}.\text{hr}/\text{mL}$ , respectivamente.

A farmacocinética do tenofovir é proporcional à dose do FUNED Tenofovir administrada entre 75 e 600 mg, não sendo afetada pela administração repetida.

**Efeitos dos alimentos na absorção oral:** a administração do FUNED Tenofovir após uma refeição hipercalórica (~700 a 1.000 kcal, contendo 40% a 50% de gorduras) aumenta a biodisponibilidade oral, com uma elevação da  $AUC_{0-\infty}$  do tenofovir de aproximadamente 40% e da  $C_{max}$  de aproximadamente 14%. Entretanto, a administração do FUNED Tenofovir com uma refeição leve não teve um efeito significante na farmacocinética do tenofovir quando comparada com a administração da droga em jejum. Os alimentos retardam em cerca de 1 hora o tempo até atingir a  $C_{max}$  do fármaco. Os valores da  $C_{max}$  e da AUC do tenofovir são de  $0,33 \pm 0,12$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  e  $3,32 \pm 1,37$   $\mu\text{g}.\text{hr}/\text{mL}$ , após a múltipla administração pós-prandial do FUNED Tenofovir 300 mg uma vez ao dia, quando o conteúdo da refeição não foi controlado.

**Distribuição:** *in vitro*, a ligação do tenofovir às proteínas séricas ou plasmáticas humanas foi inferior a 0,7% e 7,2%, respectivamente, no intervalo de concentração de 0,01 a 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de  $1,3 \pm 0,6$  L/kg e  $1,2 \pm 0,4$  L/kg, após a administração endovenosa de 1,0 mg/kg e 3,0 mg/kg de tenofovir, respectivamente.

**Metabolismo e eliminação:** estudos *in vitro* indicam que nem o tenofovir desoproxila nem o tenofovir são substratos para as enzimas do sistema CYP (citocromo P450).

Após a administração IV (intravenosa) de tenofovir, cerca de 70%-80% da dose são recuperados na urina como tenofovir inalterado no período de 72 horas. Após a administração oral da dose única de FUNED Tenofovir, a meia vida de eliminação final do tenofovir é de aproximadamente 17 horas. Após a administração oral múltipla (pós-prandial) de FUNED Tenofovir 300 mg uma vez ao dia,  $32\% \pm 10$  da dose administrada são recuperados na urina no período de 24 horas.

O tenofovir é excretado essencialmente pelo rim, por filtração glomerular e secreção tubular ativa. Outros compostos que também são eliminados pelos rins podem competir com o tenofovir pela eliminação.

### Populações especiais

Etnia: com exceção dos caucasianos, os números dos grupos raciais e étnicos foram insuficientes para uma determinação adequada de potenciais diferenças farmacocinéticas entre essas populações.

Sexo: a farmacocinética do tenofovir é idêntica nos sexos masculino e feminino.

Pacientes pediátricos e geriátricos: não foram efetuados estudos farmacocinéticos em crianças (< 18 anos) ou em idosos (> 65 anos).

Pacientes com insuficiência hepática: a farmacocinética do tenofovir após dose única de 300 mg do FUNED Tenofovir foi estudada em pacientes não HIV com insuficiência hepática de moderada a grave. Não houve alteração substancial na farmacocinética do tenofovir em pacientes com insuficiência hepática comparado com pacientes normais. Não houve necessidade de alteração da dose do FUNED Tenofovir nos pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes com insuficiência renal: a farmacocinética do tenofovir é alterada em pacientes com insuficiência renal (vide advertências e precauções). Em pacientes com *clearance* de creatinina < 50 mL/min ou com doença renal terminal que requer diálise, a  $C_{max}$  e a  $AUC_{0-\infty}$  do tenofovir foram aumentadas (Tabela 6). Recomenda-se que o intervalo de doses do FUNED Tenofovir

seja modificado em pacientes com *clearance* de creatinina < 50 mL/min ou em pacientes com doença renal terminal que requerem diálise (vide posologia e modo de usar).

**Tabela 6. Parâmetros farmacocinéticos (média ± DP) do tenofovir<sup>a</sup> em pacientes com graus variáveis de insuficiência renal**

Clearance de Creatinina basal (mL/min)	> 80 (N=3)	50–80 (N=10)	30–49 (N=8)	12–29 (N=11)
C <sub>max</sub> (μg/mL)	0,34 ± 0,03	0,33 ± 0,06	0,37 ± 0,16	0,60 ± 0,19
AUC <sub>0–∞</sub> (μg·hr/mL)	2,18 ± 0,26	3,06 ± 0,93	6,01 ± 2,50	15,98 ± 7,22
CL/F <sup>b</sup> (mL/min)	1.043,7 ± 115,4	807,7 ± 279,2	444,4 ± 209,8	177,0 ± 97,1
CL <sup>c</sup> renal (mL/min)	243,5 ± 33,3	168,6 ± 27,5	100,6 ± 27,5	43,0 ± 31,2

a. 300 mg, dose única de fumarato de tenofovir desoproxila.

b. CL/F: clearance oral.

c. CL: clearance.

O tenofovir é eficientemente removido por hemodiálise, com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Depois de uma dose única de 300 mg do FUNED Tenofovir, uma sessão de hemodiálise de quatro horas removeu aproximadamente 10% da dose administrada de tenofovir.

### Avaliação das interações medicamentosas

Em concentrações substancialmente superiores (~300 vezes) às observadas *in vivo*, o tenofovir não inibiu *in vitro* o metabolismo de vários fármacos, mediado por qualquer das seguintes isoformas humanas do complexo CYP: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 ou CYP2E1. Contudo, observou-se uma redução pequena, mas estatisticamente significativa (6%) no metabolismo do substrato do CYP1A. Com base nos resultados dos experimentos *in vitro* e na via de eliminação conhecida do tenofovir, o potencial de interações mediadas pelo CYP, entre o tenofovir e outros medicamentos é reduzido (vide farmacocinética).

O Viread® foi avaliado em voluntários saudáveis, em associação com abacavir, atazanavir, didanosina, efavirenz, emtricitabina, entecavir, indinavir, lamivudina, lopinavir/ritonavir, metadona, nelfinavir, contraceptivos orais, ribavirina, saquinavir/ritonavir e tacrolimus. As tabelas 7 e 8 resumem os efeitos farmacocinéticos do produto coadministrado sobre a farmacocinética do tenofovir e os efeitos de Viread® na farmacocinética da droga coadministrada.

**Tabela 7. Interações medicamentosas: alterações nos parâmetros farmacocinéticos do tenofovir<sup>a</sup> na presença do fármaco coadministrado**

Fármaco coadministrado	Dose do Fármaco coadministrado (mg)	N	% de alteração dos parâmetros farmacocinéticos do tenofovir <sup>b</sup> (IC <sup>d</sup> 90%)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub> <sup>e</sup>
Abacavir	300 dose única	8	↔	↔	NC
Atazanavir <sup>c</sup>	400 uma vez ao dia x 14 dias	33	↑14 (↑8 a ↑20)	↑24 (↑21 a ↑28)	↑22 (↑15 a ↑30)
Didanosina (revestimento entérico)	400 dose única	25	↔	↔	↔
Didanosina (formulação tampônica)	250 ou 400 uma vez ao dia x 7 dias	14	↔	↔	↔
Efavirenz	600 uma vez ao dia x 14 dias	29	↔	↔	↔
Emtricitabina	200 uma vez ao dia x 7 dias	17	↔	↔	↔
Entecavir	1 mg uma vez ao dia x 10 dias	28	↔	↔	↔
Indinavir	800 três vezes ao dia x 7 dias	13	↑14 (↓3 a ↑33)	↔	↔
Lamivudina	150 duas vezes ao dia x 7 dias	15	↔	↔	↔
Lopinavir/Ritonavir	400/100 duas vezes ao dia x 14 dias	24	↔	↑32 (↑25 a ↑38)	↑51 (↑37 a ↑66)
Nelfinavir	1.250 duas vezes ao dia x 14 dias	29	↔	↔	↔

Saquinavir/Ritonavir	1.000/100 duas vezes ao dia x 14 dias	35	↔	↔	↑23 (↑16 a ↑30)
Tacrolimus	0,05mg/kg duas vezes ao dia x 7 dias	21	↑13 (↑1 a ↑27)	↔	↔

- a. Os pacientes receberam Viread® 300 mg uma vez ao dia.  
 b. Elevação = ↑; Redução = ↓; Sem efeito = ↔ ; NC = Não calculado.  
 c. Reyataz® (sulfato de atazanavir) - Informação de bula.  
 d. IC: índice de confiança.  
 e. C<sub>min</sub>: concentração plasmática mínima do fármaco.

Após múltiplas doses para pacientes HIV- e HBV- negativos recebendo tanto terapia prolongada com metadona ou contraceptivos orais, ou doses únicas de ribavirina, a farmacocinética do tenofovir em estado de equilíbrio foi similar àquela observada em estudos prévios, indicando não haver interações medicamentosas significantes entre estes agentes e Viread®.

**Tabela 8. Interações medicamentosas: alterações nos parâmetros farmacocinéticos para droga coadministrada na presença de Viread®**

Fármaco coadministrado	Dose do Fármaco coadministrado (mg)	N	% de alteração dos parâmetros farmacocinéticos da droga coadministrada <sup>a</sup> (IC 90%)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
Abacavir	300 uma vez	8	↑12 (↓1 a ↑26)	↔	NA
Atazanavir <sup>b</sup>	400 uma vez ao dia x 14 dias	34	↓21 (↓27 a ↓14)	↓25 (↓30 a ↓19)	↓40 (↓48 a ↓32)
Atazanavir <sup>b</sup>	Atazanavir/Ritonavir 300/100 uma vez ao dia x 42 dias	10	↓28 (↓50 a ↑5)	↓25 <sup>c</sup> (↓42 a ↓3)	↓23 <sup>c</sup> (↓46 a ↑10)
Efavirenz	600 uma vez ao dia x 14 dias	30	↔	↔	↔
Emtricitabina	200 uma vez ao dia x 7 dias	17	↔	↔	↑20 (↑12 a ↑29)
Entecavir	1 mg uma vez ao dia x 10 dias	28	↔	↑13 (↑11 a ↑15)	↔
Indinavir	800 três vezes ao dia x 7 dias	12	↓11 (↓30 a ↑12)	↔	↔
Lamivudina	150 duas vezes ao dia x 7 dias	15	↓24 (↓34 a ↓12)	↔	↔
Lopinavir/Ritonavir 400/100 duas vezes ao dia x 14 dias	24	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔
Metadona <sup>d</sup>	40-110 uma vez ao dia x 14 dias <sup>e</sup>	13	↔	↔	↔
Nelfinavir Metabólico M8	1250 duas vezes ao dia x 14 dias	29	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔
Contraceptivos Orais <sup>f</sup>	Etinil estradiol/Norgestimato (Ortho-Tricyclen) uma vez ao dia x 7 dias	20	↔	↔	↔
Ribavirina	600 uma vez	22	↔	↔	NA
Saquinavir Ritonavir	Saquinavir/Ritonavir 1000/100 duas vezes ao dia x 14 dias	32	↑22 (↑6 a ↑41) ↔	↑29 <sup>g</sup> (↑12 a ↑48) ↔	↑47 <sup>g</sup> (↑23 a ↑76) ↑23 (↑3 a ↑46)
Tacrolimus	0,05mg/kg duas vezes ao dia x 7 dias	21	↔	↔	↔

- a. Aumento = ↑; Redução = ↓; Sem Efeito = ↔; NA = Não Aplicável.  
 b. Informações de bula Reyataz® (sulfato de atazanavir).  
 c. Em pacientes infectados por HIV, a adição de tenofovir DF (fumarato de tenofovir desoproxila) a 300 mg de atazanavir mais 100 mg de ritonavir resultou em valores AUC e C<sub>min</sub> de atazanavir que foram 2,3 e 4 vezes maiores que os respectivos valores observados para 400 mg de atazanavir administrados isoladamente.  
 d. Exposições a metadona R-(ativa), S- e total foram equivalentes quando administrada isoladamente ou com fumarato de tenofovir desoproxila.  
 e. Indivíduos foram mantidos com suas doses individuais de metadona estável. Nenhuma alteração farmacodinâmica (toxicidade a opióceos ou sinais ou sintomas de retirada) foi relatada.  
 f. Exposições a Etinil estradiol e 17-deacetil norgestimato (metabólito farmacologicamente ativo) foram equivalentes quando administrados isoladamente ou com Viread®.  
 g. Não era esperado que aumentos em AUC e C<sub>min</sub> fossem clinicamente relevantes; portanto, nenhum ajuste de dose foi requerido quando tenofovir DF e saquinavir reforçado com ritonavir foram coadministrados.

A tabela 9 resume a interação entre Viread® e a didanosina. A administração concomitante de Viread® com didanosina deve ser feita com cautela (vide interações medicamentosas). Quando administrada com múltiplas doses de Viread®, a C<sub>max</sub> e a AUC de 400 mg de didanosina aumentam significativamente. O mecanismo desta interação é desconhecido. A administração concomitante de Viread® com cápsulas de 250 mg de didanosina com revestimento entérico fez com que as exposições sistêmicas à didanosina fossem semelhantes às observadas com as cápsulas de 400 mg com revestimento entérico administradas isoladamente, em jejum.

**Tabela 9. Interações medicamentosas: parâmetros farmacocinéticos da didanosina na presença de Viread®.**

didanosina dose (mg) / método de administração	Viread® método de administração <sup>a</sup>	N	% de diferença (IC 90%) versus didanosina 400 mg isoladamente, jejum <sup>b</sup>	
			C <sub>max</sub>	AUC
<b>Comprimidos tamponados</b>				
400 uma vez ao dia <sup>c</sup> x 7 dias	Jejum, 1 hora após didanosina	14	↑28 (↑11 a ↑48)	↑44 (↑31 a ↑59)
<b>Cápsulas com revestimento entérico</b>				
400 dose única, jejum	Com alimento, 2 horas após didanosina	26	↑48 (↑25 a ↑76)	↑48 (↑31 a ↑67)
400 dose única, com alimento	Simultaneamente com a didanosina	26	↑64 (↑41 a ↑89)	↑60 (↑44 a ↑79)
250 dose única, jejum	Com alimento, 2 horas após didanosina	28	↓10 (↓22 a ↓3)	↔
250 dose única, jejum	Simultaneamente com a didanosina	28	↔	↑14 (0 a ↑31)
250 dose única, com alimento	Simultaneamente com a didanosina	28	↓29 (↓39 a ↓18)	↓11 (↓23 a ↓2)

a. Os alimentos administrados constituíam uma refeição leve (~ 373 kcal, 20% de gorduras).

b. Elevação = ↑; Redução = ↓; Sem efeito = ↔.

c. Inclui 4 indivíduos que pesavam < 60 kg e receberam 250 mg de ddI (didanosina).

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

O FUNED Tenofovir é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos seus componentes.

**Não há contraindicação relativa a faixas etárias, no entanto, a segurança e a eficácia do FUNED Tenofovir em pacientes abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Acidose lática e hepatomegalia grave com esteatose

Acidose lática e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, foram relatadas com o uso de análogos de nucleosídeos, incluindo FUNED Tenofovir, em combinação com outros antirretrovirais. A maioria dos casos ocorreu com mulheres. Obesidade e exposição prolongada a nucleosídeos podem ser fatores de risco. Cuidados devem ser tomados quando se administram análogos de nucleosídeos a qualquer paciente com fator de risco conhecido para doença hepática; entretanto, têm sido relatados casos em pacientes sem fatores de risco conhecidos. O tratamento com FUNED Tenofovir deve ser suspenso em qualquer paciente que desenvolver sinais clínicos ou laboratoriais de acidose lática ou hepatotoxicidade pronunciada (que pode incluir hepatomegalia com esteatose mesmo na ausência de elevações acentuadas de transaminases).

##### Pacientes com coinfecção HIV-1 / Vírus da Hepatite B

Devido ao risco de desenvolvimento de resistência do HIV-1, FUNED Tenofovir somente deve ser administrado a pacientes com coinfecção HIV-1 e VHB, como parte da terapia antirretroviral em uma combinação adequada.

Deve ser realizado um teste de anticorpos HIV-1 em todos os pacientes infectados pelo VHB antes do início do tratamento com FUNED Tenofovir. Recomenda-se também que todos os pacientes que tenham HIV-1 sejam testados para o vírus da Hepatite B (VHB) antes de iniciarem o tratamento com FUNED Tenofovir.

### **Exacerbação da Hepatite após interrupção do tratamento**

A descontinuação da terapia anti-VHB, incluindo o uso de FUNED Tenofovir, pode estar associada a exacerbações graves e agudas da hepatite. Os pacientes infectados com VHB devem ser cuidadosamente monitorados e acompanhados, tanto clínica quanto laboratorialmente, por vários meses após interrupção do tratamento com FUNED Tenofovir. Caso apropriado, o reinício da terapia com medicamento anti-hepatite B deve ser autorizado. Em pacientes com doença ou cirrose hepática avançada, a interrupção do tratamento com medicamento anti-hepatite B não é recomendada, já que a exacerbação da hepatite após o tratamento pode levar a uma descompensação hepática.

### **Incidência ou agravamento da insuficiência renal**

O tenofovir é eliminado principalmente pelo rim. Insuficiência renal, incluindo casos de insuficiência renal aguda e Síndrome de *Fanconi* (lesão tubular renal com hipofosfatemia grave) foram relatados em associação com o uso de fumarato de fenofovir desoproxila (vide reações adversas).

Recomenda-se o cálculo do *clearance* de creatinina em todos os pacientes antes do início do tratamento e, quando clinicamente adequado, durante o tratamento com FUNED Tenofovir. Deve ser realizado o monitoramento rotineiro do *clearance* de creatinina e fósforo sérico em pacientes com risco de insuficiência renal, incluindo os pacientes que sofreram previamente eventos renais durante o tratamento com o adefovir dipivoxil.

Recomenda-se o ajuste do intervalo entre as doses do FUNED Tenofovir e o constante monitoramento da função renal em todos os pacientes cujo *clearance* de creatinina seja < 50 mL/min (vide posologia e modo de usar). Não estão disponíveis dados de segurança ou eficácia para pacientes com insuficiência renal que recebem fumarato de fenofovir desoproxila segundo estas diretrizes de dosagem. Sendo assim, o benefício potencial do tratamento com FUNED Tenofovir deve ser avaliado contra o risco potencial de toxicidade renal.

Deve-se evitar o uso de FUNED Tenofovir em concomitância ou com uso recente de produtos nefrotóxicos.

### **Administração concomitante com outros produtos**

FUNED Tenofovir não deve ser utilizado em combinação com os produtos de dose fixa, Truvada® (emtricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila) ou Atripla™(efavirenz, emtricitabina e fumarato de tenofovir desoproxila), pois o fumarato de tenofovir desoproxila é um componente destes produtos.

FUNED Tenofovir não deve ser utilizado em combinação com Hepsera® (adefovir dipivoxil).

### **Diminuição da densidade mineral óssea**

O monitoramento da densidade mineral óssea (DMO) deve ser considerado para pacientes que têm uma história de fratura óssea patológica ou que estejam em risco de desenvolver osteopenia. Apesar de a suplementação de cálcio e de vitamina D não ter sido estudada, esta suplementação deve ser benéfica para todos os pacientes. Se houver suspeita de anormalidades ósseas, uma consulta adequada deve ser feita.

Diminuição da DMO a partir do basal foi observada, em pacientes infectados com HIV e tratados com fumarato de tenofovir desoproxila, nas vértebras lombares e na bacia, em ambos os braços do Estudo 903 durante 144 semanas. Na semana 144, ocorreu um significante percentual

de diminuição da DMO nas vértebras lombares a partir do basal [Média ± DP (desvio padrão)] que foi maior nos pacientes que receberam fumarato de tenofovir desoproxila + lamivudina + efavirenz ( $-2,2\% \pm 3,9$ ) quando comparado com o percentual dos pacientes que receberam estavudina + lamivudina + efavirenz ( $-1,0\% \pm 4,6$ ). Alterações na DMO da bacia foram similares entre os dois grupos de tratamento ( $-2,8\% \pm 3,5$  no grupo do fumarato de tenofovir desoproxila *versus*  $-2,4\% \pm 4,5$  no grupo da estavudina). Em ambos os grupos, a maioria das reduções da DMO ocorreram nas primeiras 24 - 48 semanas do estudo e essa redução permaneceu até a semana 144. Vinte e oito por cento dos pacientes tratados com fumarato de tenofovir desoproxila *versus* 21% dos pacientes tratados com estavudina perderam ao menos 5% da DMO nas vértebras ou 7% na bacia. Fraturas clinicamente relevantes (excluindo dedos) foram reportadas em 4 pacientes no grupo do fumarato de tenofovir desoproxila e em 6 pacientes no grupo da estavudina. Além disso, houve uma elevação significativa nos marcadores bioquímicos de metabolismo ósseo (fosfatase alcalina óssea específica sérica, osteocalcina sérica, telopeptídeo-C sérico e telopeptídeo-N urinário) no grupo fumarato de tenofovir desoproxila quando comparado com o grupo da estavudina; sugerindo aumento do *turnover* ósseo. Os níveis séricos do hormônio paratireoidiano e níveis da vitamina D 1,25 também estavam mais elevados no grupo do fumarato de tenofovir desoproxila. Estas variações corresponderam a valores que permaneceram dentro da faixa normal, exceto pela fosfatase alcalina óssea específica. Os efeitos das alterações na DMO e dos marcadores bioquímicos associados ao uso do fumarato de tenofovir desoproxila em longo prazo na integridade óssea e do risco de fraturas são desconhecidos.

Casos de oesteomalacia (associada com tubolopatia renal proximal e que pode contribuir para fraturas) foram relacionados com o uso do fumarato de tenofovir desoproxila (vide reações adversas).

Os efeitos ósseos do fumarato de tenofovir desoproxila não foram avaliados em pacientes com infecção crônica pelo VHB.

### **Redistribuição de gorduras**

Em pacientes infectados com HIV, a redistribuição/acúmulo de gorduras no corpo, incluindo obesidade central, aumento da gordura dorso-cervical (corcova de búfalo), emagrecimento periférico, emagrecimento facial, aumento do volume das mamas e “aparência cushingoide”, tem sido observada em pacientes submetidos à terapia antirretroviral combinada. O mecanismo e as consequências em longo prazo deste evento são ainda desconhecidos. Uma relação causal não foi estabelecida.

### **Síndrome da reconstituição imune**

A síndrome da reconstituição imune tem sido reportada em pacientes infectados com HIV tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo FUNED Tenofovir. Durante a fase inicial da terapia antirretroviral combinada, pacientes cujo sistema imune responde podem desenvolver uma resposta inflamatória às infecções oportunistas residuais ou indolentes (como infecção por *Mycobacterium avium*, cytomegalovirus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* ou tuberculose), a qual pode necessitar avaliação e tratamento complementares.

### **Falha virológica precoce**

Estudos clínicos em pacientes infectados com HIV demonstraram que alguns regimes que contêm apenas três inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRN) são geralmente menos eficazes do que os regimes tríplices de medicamentos contendo dois ITRNs em combinação com um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa ou um inibidor da protease HIV-1. Particularmente, foram relatadas falha virológica precoce e altas taxas de substituições de resistência. Os regimes de nucleosídeos tríplices devem assim ser usados com cuidado. Pacientes, em terapia com um regime de nucleosídeos tríplices somente, devem ser monitorados cuidadosamente e deve-se considerar a alteração do seu tratamento.

**Atenção - O uso incorreto causa resistência do vírus da AIDS e falha no tratamento.**

**Este medicamento contém LACTOSE.**

**Toxicologia não-clínica**

**Toxicologia e/ou farmacologia animal**

O tenofovir e o fumarato de tenofovir desoproxila administrados em estudos de toxicologia em ratos, cães e macacos, causaram toxicidade óssea quando expostos (baseados nas AUCs) a níveis maiores ou iguais a 6 vezes que os observados em humanos. Em macacos, a toxicidade óssea foi diagnosticada como osteomalácia. A osteomalácia observada em macacos pareceu ser reversível com a redução da dose ou interrupção do uso do tenofovir. Em ratos e cães, a toxicidade óssea se manifestou com uma redução da densidade mineral. O(s) mecanismo(s) da toxicidade óssea subjacente é (são) desconhecido(s).

Evidências de toxicidade renal foram observadas em 4 espécies animais. Elevação da creatinina sérica, ureia, glicosúria, proteinúria, fosfatúria e/ou calciúria e redução do fosfato sérico foram observados em graus variados nesses animais. Essas toxicidades foram observadas quando expostos (baseado nas AUCs) a concentrações de 2 a 20 vezes maiores que as observadas em humanos. A relação entre as anormalidades renais, particularmente a fosfatúria, e a toxicidade óssea não é conhecida.

**Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade.**

Estudos de longo prazo em ratos e camundongos para avaliação da carcinogenicidade oral do fumarato de tenofovir desoproxila foram feitos sob exposições de aproximadamente 16 vezes (camundongos) e 5 vezes (ratos) em relação aos níveis observados em humanos na dose terapêutica para a infecção pelo HIV-1. Na dose mais alta em camundongos fêmeas, adenomas hepáticos aumentaram quando submetidos à exposição 16 vezes à em humanos. Em ratos, o estudo foi negativo para achados carcinogênicos sob exposições de até 5 vezes às observadas em humanos na dose terapêutica.

O fumarato de tenofovir desoproxila mostrou-se mutagênico no ensaio do linfoma, em camundongos, *in vitro* e negativo num teste de mutagenicidade bacteriana *in vitro* (teste de Ames). Num ensaio *in vivo* de micronúcleos, o fumarato de tenofovir desoproxila mostrou-se negativo quando administrado a camundongos machos.

Não se registraram efeitos sobre a fertilidade, comportamento de acasalamento ou desenvolvimento embrionário precoce, após a administração do fumarato de tenofovir desoproxila a ratos machos numa dose equivalente a 10 vezes a dose humana baseada em comparações de superfícies corpóreas, por 28 dias pré-acasalamento e para ratos fêmeas por 15 dias pré-acasalamento até o dia 7 de gestação.

Observou-se, contudo, uma alteração do ciclo do cio nas fêmeas.

**Gravidez**

**Categoria B na Gravidez:** foram efetuados estudos sobre a função reprodutora em ratos e coelhos, com doses 14 a 19 vezes a dose humana, com base em comparações da superfície corpórea, os quais não revelaram qualquer evidência de alterações na fertilidade ou danos para o feto atribuível ao tenofovir. Não existem, porém, estudos bem controlados e adequados em mulheres grávidas. Dado que os estudos de reprodução animal nem sempre permitem prever a resposta humana, o fumarato de tenofovir desoproxila deve ser utilizado durante a gravidez somente se claramente necessário.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

**Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

**Mães lactantes:** como regra geral, recomenda-se que as mães infectadas pelo HIV-1 não amamentem os filhos, a fim de evitar o risco de transmissão materno infantil do HIV-1. Estudos

realizados em ratos demonstraram que o tenofovir é excretado no leite. Ignora-se se o fármaco é excretado no leite humano. Face ao potencial risco de transmissão do HIV-1 e à possibilidade de reações adversas graves no lactente, as mães devem ser aconselhadas a não amamentarem, caso estejam sendo medicadas com FUNED Tenofovir.

### **Uso em pediatria**

A segurança e a eficácia em pacientes abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas.

### **Uso em geriatria**

Os estudos clínicos de fumarato de tenofovir desoproxila não incluíram um número suficiente de indivíduos com mais de 65 anos para determinar se a sua resposta é diferente da dos indivíduos mais jovens. Regra geral, a dose deve ser cuidadosamente selecionada para pacientes idosos, tendo em vista a maior frequência de redução da função hepática, renal ou cardíaca e a existência de doenças concomitantes ou outra terapêutica.

### **Pacientes com insuficiência renal**

Recomenda-se que o intervalo de doses do FUNED Tenofovir seja modificado em pacientes com *clearance* de creatinina < 50 mL/min ou em pacientes com doença renal em estágio final que requerem diálise (vide posologia e características farmacológicas).

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Esta seção descreve as interações medicamentosas com FUNED Tenofovir clinicamente relevantes. Os estudos de interações medicamentosas estão descritos em outras partes da bula (vide características farmacológicas).

### **Didanosina**

A administração concomitante do FUNED Tenofovir com didanosina deve ser feita com cautela. Os pacientes que receberem esta associação devem ser monitorados de perto para as reações adversas associadas à didanosina. A didanosina deve ser interrompida nos pacientes que apresentarem reações adversas associadas à didanosina.

A  $C_{max}$  e a AUC da didanosina, tanto na formulação tamponada quanto na revestida gastro-resistente, tiveram acréscimos significantes quando ministradas com FUNED Tenofovir (vide tabela 9). O mecanismo desta interação não é conhecido. Concentrações mais elevadas de didanosina poderiam potencializar reações adversas associadas à didanosina, incluindo pancreatite e neuropatia. Em pacientes recebendo fumarato de tenofovir desoproxila com didanosina em uma dose diária de 400 mg foi observada supressão na contagem de células CD4<sup>+</sup>.

Em adultos que pesam mais de 60 kg, a dose de didanosina deve ser reduzida para 250 mg quando administrada concomitantemente com FUNED Tenofovir. Não há dados disponíveis que apóiem um ajuste na dose de didanosina para pacientes que pesem menos de 60 kg. Quando FUNED Tenofovir for coadministrado com didanosina revestida gastro-resistente deve-se estar em jejum ou ingerir uma refeição leve (< 400 kcal, 20% de gordura). Deve-se manter o jejum quando houver coadministração de FUNED Tenofovir com didanosina tamponada.

### **Atazanavir**

O atazanavir tem demonstrado aumentar as concentrações do tenofovir. O mecanismo desta interação é desconhecido. Pacientes recebendo atazanavir e FUNED Tenofovir devem ser monitorados quanto às reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila. O FUNED Tenofovir deve ser descontinuado em pacientes que desenvolverem reações adversas associadas ao mesmo.

FUNED Tenofovir diminui a AUC e  $C_{min}$  do atazanavir. Quando coadministrado com FUNED Tenofovir, é recomendado que o atazanavir 300 mg seja administrado com ritonavir 100 mg.

Atazanavir não deve ser administrado sem ritonavir quando coadministrado com FUNED Tenofovir.

#### **Lopinavir/ritonavir**

Lopinavir/ritonavir tem demonstrado aumentar as concentrações de tenofovir. O mecanismo desta interação é desconhecido. Pacientes recebendo lopinavir/ritonavir e FUNED Tenofovir devem ser monitorados quanto a reações adversas associadas ao FUNED Tenofovir. FUNED Tenofovir deve ser descontinuado em pacientes que desenvolverem reações adversas associadas ao mesmo.

#### **Drogas que afetam a função renal**

Uma vez que o tenofovir é primariamente eliminado pelos rins, a coadministração do FUNED Tenofovir com fármacos que reduzem a função renal ou competem pela secreção tubular ativa pode aumentar a concentração sérica do tenofovir e/ou aumentar a concentração de outros fármacos eliminados pelos rins. Alguns exemplos incluem, mas não estão limitados a: cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir e valganciclovir. Drogas que diminuem a função renal também podem aumentar as concentrações séricas do tenofovir.

FUNED Tenofovir não deve ser administrado em conjunto com adefovir dipivoxil no tratamento da hepatite B crônica.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da luz e da umidade.

**Número de lote e datas de fabricação e de validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

A data de validade do medicamento é de 24 meses após a data de sua fabricação.

O comprimido de FUNED Tenofovir de 300 mg é revestido, circular, liso, biconvexo, de coloração azul, isento de material estranho.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

#### **Dose recomendada**

Para o tratamento de HIV-1 ou hepatite B crônica: a dose de FUNED Tenofovir é de 300 mg uma vez ao dia por via oral, com ou sem alimentos.

Desconhece-se a duração ideal do tratamento para a hepatite B crônica.

#### **Ajuste da dose para Insuficiência Renal**

Elevações significativas de exposições à droga ocorreram quando fumarato de tenofovir desoproxila foi administrado a pacientes com comprometimento renal de moderado a grave (vide farmacologia clínica). Portanto, o intervalo entre as tomadas de FUNED Tenofovir deve ser ajustado em pacientes que tenham um *clearance* basal de creatinina < 50 mL/min, de acordo com as recomendações da Tabela 10. Estas recomendações relativas ao ajuste do intervalo entre as doses baseiam-se em dados de modelos farmacocinéticos de dose única em indivíduos não infectados pelo HIV e não infectados pelo VHB com graus variáveis de comprometimento renal, incluindo doença renal em fase terminal, necessitando de hemodiálise. Haja vista que a segurança e a eficácia destas recomendações de ajuste de intervalo entre as doses ainda não

foram avaliadas clinicamente, em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave, a resposta clínica ao tratamento e a função renal devem ser cuidadosamente monitorados nestes pacientes (vide advertências e precauções).

Não é necessário ajustar dose em doentes com insuficiência renal leve (*clearance* da creatinina 50-80 mL/min). Deve ser realizada uma monitorização rotineira do cálculo do *clearance* da creatinina e fósforo sérico nos pacientes com insuficiência renal leve (vide advertências e precauções).

**Tabela 10. Ajuste na posologia para pacientes com alterações no *clearance* de creatinina**

	<i>Clearance</i> de Creatinina (mL/min) <sup>a</sup>			Pacientes em Hemodiálise
	≥ 50	30 - 49	10 - 29	
Intervalo recomendado para a administração de 300 mg	A cada 24 horas	A cada 48 horas	A cada 72 a 96 horas	A cada 7 dias ou após um total de aproximadamente 12 horas de diálise <sup>b</sup>

a. Cálculo baseado no peso corpóreo ideal (magro).

b. Em geral uma vez por semana, levando-se em conta 3 sessões de hemodiálise por semana de aproximadamente 4 horas de duração cada. FUNED Tenofovir deve ser administrado após o término da diálise.

A farmacocinética do tenofovir não foi avaliada em pacientes com *clearance* de creatinina < 10 mL/min que não estejam em hemodiálise; deste modo, não há recomendações posológicas para estes pacientes.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são apresentadas em outras seções da bula:

- Acidose lática/Hepatomegalia grave com esteatose (vide advertências e precauções);
- Exacerbações graves e agudas da hepatite B (vide advertências e precauções);
- Incidência ou agravamento da insuficiência renal (vide advertências e precauções);
- Diminuição da densidade mineral óssea (vide advertências e precauções);
- Síndrome da reconstituição imune (vide advertências e precauções).

### Reações adversas encontradas em estudos clínicos

Uma vez que os estudos clínicos são conduzidos sob circunstâncias bastante diferenciadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de uma droga não podem ser comparadas diretamente às taxas em estudos clínicos de outra droga e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Mais de 12.000 pacientes foram tratados com Viread® isoladamente ou em combinação com outros antirretrovirais por um período de 28 dias a 215 semanas em estudos clínicos e em estudos de acesso expandido. Um total de 1.544 pacientes receberam Viread® 300 mg uma vez ao dia em ensaios clínicos; mais de 11.000 pacientes receberam Viread® em estudos de acesso expandido.

As reações adversas mais comuns (incidência ≥ 10%, Graus 2–4) identificadas em qualquer um dos 3 grandes estudos clínicos controlados incluem erupção cutânea, diarreia, cefaleia, dor, depressão, astenia e náusea.

### Pacientes sem tratamento prévio:

**Estudo 903 - Eventos adversos emergentes relacionados ao tratamento:** os eventos adversos mais comuns, observados em um estudo comparativo controlado duplo cego no qual 600 pacientes sem experiência prévia de tratamento receberam Viread® (N=299) ou estavudina (d4T) (N=301) em combinação com lamivudina (3TC) e efavirenz (EFV) durante 144 semanas

(Estudo 903), foram considerados leves para moderados relacionados a eventos gastrointestinais e tonturas.

Eventos adversos leves (Grau 1) incluindo tonturas, diarreia e náuseas foram comuns com incidências similares em ambos os braços. Apresenta-se na Tabela 11 um resumo dos efeitos adversos emergentes moderados a graves que ocorreram.

**Tabela 11. Reações adversas emergentes do tratamento selecionadas<sup>a</sup> (Graus 2-4) referidas em ≥ 5% em qualquer grupo no Estudo 903 (semanas 0-144)**

	Viread® + 3TC + EFV N = 299	d4T + 3TC + EFV N = 301
Corpo (Geral):		
Cefaleia	14%	17%
Dor	13%	12%
Febre	8%	7%
Dor abdominal	7%	12%
Dor nas costas	9%	8%
Astenia	6%	7%
Sistema Digestivo:		
Diarreia	11%	13%
Náuseas	8%	9%
Dispespisia	4%	5%
Vômitos	5%	9%
Distúrbios metabólicos:		
Lipodistrofia <sup>b</sup>	1%	8%
Músculo-esquelético:		
Artralgia	5%	7%
Mialgia	3%	5%
Sistema nervoso:		
Depressão	11%	10%
Insônia	5%	8%
Tonturas	3%	6%
Neuropatia periférica <sup>c</sup>	1%	5%
Ansiedade	6%	6%
Respiratório:		
Pneumonia	5%	5%
Pele e anexos:		
Evento de erupção cutânea <sup>d</sup>	18%	12%

a. As frequências das reações adversas baseiam-se em todos os eventos adversos emergentes dos tratamentos, independentemente da relação com a droga em estudo.

b. Lipodistrofia é representada por uma variedade de eventos adversos descritos pelos investigadores e não uma síndrome definida por protocolo.

c. Neuropatia periférica inclui neurite periférica e neuropatia.

d. Evento de erupção cutânea inclui: erupção cutânea, prurido, erupção cutânea maculopapular, urticária, erupção cutânea vesicular e erupção cutânea pustular.

**Anormalidades laboratoriais:** com exceção de elevações do colesterol em jejum e triglicérides em jejum que foram mais comuns no grupo recebendo estavudina (d4T) (40% e 9%) em comparação com Viread® (19% e 1%), respectivamente, as anormalidades laboratoriais observadas neste estudo ocorreram com frequência similar nos braços de tratamento de Viread® e estavudina (d4T). Um resumo das anormalidades laboratoriais de Graus 3 e 4 é fornecido na Tabela 12.

**Tabela 12. Alterações laboratoriais de graus 3/4 relatadas em ≥ 1% dos pacientes tratados com fumarato de tenofovir desoproxila no Estudo 903 (0-144 semanas)**

	Viread® + 3TC + EFV N = 299	d4T + 3TC + EFV N = 301
Qualquer alteração laboratorial de grau ≥ 3	36%	42%
Colesterol em jejum (> 240mg/dL)	19%	40%
Creatina quinase (M: > 990 U/L) (F: > 845 U/L)	12%	12%
Amilase sérica (> 175 U/L)	9%	8%
AST (TGO) (M: > 180 U/L) (F: > 170 U/L)	5%	7%

ALT (TGP) (M: > 215 U/L) (F: > 170 U/L)	4%	5%
Hematúria (> 100 hemácias / campo de grande aumento)	7%	7%
Neutrófilos (< 750/mm <sup>3</sup> )	3%	1%
Triglicérides em jejum (> 750mg/dL)	1%	9%

**Estudo 934 – Reações adversas emergentes do tratamento:** no Estudo 934, 511 pacientes não tratados previamente com antirretrovirais receberam Viread® + Emtriva® (FTC) administrados em combinação com efavirenz (EFV) (N=257) ou zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) administradas em combinação com efavirenz (EFV) (N=254). As reações adversas observadas neste estudo foram geralmente consistentes com aquelas observadas em estudos anteriores em pacientes já tratados previamente ou não tratados previamente (tabela 13).

**Tabela 13. Reações adversas emergentes do tratamento selecionadas<sup>a</sup> (Graus 2-4) relatadas em ≥ 3% em qualquer grupo de tratamento no Estudo 934 (0–144 semanas)**

	Viread® + FTC + EFV N = 257	AZT/3TC + EFV N = 254
Distúrbio gastrointestinal:		
Diarreia	9%	5%
Náusea	9%	7%
Vômitos	2%	5%
Distúrbios gerais e condição no local de administração:		
Fadiga	9%	8%
Infecções e infestações:		
Sinusite	8%	4%
Infecções do trato respiratório superior	8%	5%
Nasofaringite	5%	3%
Distúrbios do sistema nervoso:		
Cefaleia	6%	5%
Tontura	8%	7%
Distúrbios psiquiátricos:		
Depressão	9%	7%
Insônia	5%	7%
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo:		
Evento de erupção cutânea <sup>c</sup>	7%	9%

a. As frequências das reações adversas baseiam-se em todos os eventos adversos emergentes dos tratamentos, independentemente da relação com a droga em estudo.

b. Da semana 96 a 144 do estudo, os pacientes receberam Truvada® com efavirenz no lugar de Viread® + Emtriva® com efavirenz.

c. Evento de erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção cutânea exfoliativa, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea prurítica e erupção cutânea vesicular.

**Anormalidades laboratoriais:** anormalidades laboratoriais observadas neste estudo foram geralmente consistentes com aquelas observadas em estudos anteriores (Tabela 14).

**Tabela 14. Anormalidades laboratoriais significativas relatadas em ≥ 1% dos pacientes em qualquer grupo de tratamento no Estudo 934 (0-144 semanas)**

	Viread® + FTC + EFV N = 257	AZT/3TC + EFV N = 254
Qualquer anormalidade laboratorial ≥ Grau 3	30%	26%
Colesterol em jejum (> 240 mg/dL)	22%	24%
Creatinina quinase (M: > 990 U/L) (F: > 845 U/L)	9%	7%
Amilase sérica (> 175 U/L)	8%	4%
Fosfatase alcalina (> 550 U/L)	1%	0%
AST (TGO) (M: > 180 U/L) (F: > 170 U/L)	3%	3%
ALT (TGP) (M: > 215 U/L) (F: > 170 U/L)	2%	3%
Hemoglobina (< 8,0 mg/dL)	0%	4%
Hiperglicemia (> 250 mg/dL)	2%	1%
Hematúria (> 75 hemácias / campo de grande aumento)	3%	2%
Glicosúria (≥ 3 +)	< 1%	1%

Neutrófilos (< 750/mm <sup>3</sup> )	3%	5%
Triglicérides em jejum (> 750 mg/dL)	4%	2%

a. A partir da semana 96 até a 144 do estudo, os pacientes receberam Truvada® com efavirenz no lugar de Viread® + Emtriva® com efavirenz.

### Pacientes com terapia antirretroviral prévia

**Reações adversas emergentes do tratamento:** os eventos adversos observados nos pacientes com terapia antirretroviral prévia foram geralmente consistentes aos observados em pacientes virgens de tratamento, incluindo eventos adversos gastrointestinais leves a moderados, como náuseas, diarreia, vômitos e flatulência. Menos de 1% dos pacientes que participaram dos estudos clínicos tiveram que interromper a terapia devido aos eventos adversos gastrointestinais (Estudo 907).

Apresenta-se na tabela 15 um resumo das reações adversas emergentes do tratamento, moderadas a graves, que ocorreram nas primeiras 48 semanas do Estudo 907.

**Tabela 15. Reações adversas emergentes do tratamento selecionadas<sup>a</sup> (Graus 2-4) referidas em ≥ 3% de qualquer grupo de tratamento do Estudo 907 (semanas 0-48)**

	Viread® (N = 368) (Semanas 0 – 24)	Placebo (N = 182) (Semanas 0 – 24)	Viread® (N = 368) (Semanas 0 – 48)	Placebo trocado por Viread® (N = 170) (Semanas 24 – 48)
Corpo (geral)				
Astenia	7%	6%	11%	1%
Dor	7%	7%	12%	4%
Cefaleia	5%	5%	8%	2%
Dor abdominal	4%	3%	7%	6%
Dor nas costas	3%	3%	4%	2%
Dor torácica	3%	1%	3%	2%
Febre	2%	2%	4%	2%
Sistema digestivo				
Diarreia	11%	10%	16%	11%
Náuseas	8%	5%	11%	7%
Vômitos	4%	1%	7%	5%
Anorexia	3%	2%	4%	1%
Dispepsia	3%	2%	4%	2%
Flatulência	3%	1%	4%	1%
Respiratório				
Pneumonia	2%	0%	3%	2%
	Viread® (N = 368) (Semanas 0 – 24)	Placebo (N = 182) (Semanas 0 – 24)	Viread® (N = 368) (Semanas 0 – 48)	Placebo trocado por Viread® (N = 170) (Semanas 24 – 48)
Sistema nervoso				
Depressão	4%	3%	8%	4%
Insônia	3%	2%	4%	4%
Neuropatia periférica <sup>b</sup>	3%	3%	5%	2%
Tonturas	1%	3%	3%	1%
Pele e anexos				
Evento de erupção cutânea <sup>c</sup>	5%	4%	7%	1%
Sudorese	3%	2%	3%	1 %
Músculo-esquelético				
Mialgia	3%	3%	4%	1%
Metabolismo				
Perda de peso	2%	1%	4%	2%

a. As frequências das reações adversas baseiam-se em todos os eventos adversos emergentes dos tratamentos, independentemente da relação com a droga em estudo.

b. Neuropatia periférica inclui neurite periférica e neuropatia.

c. Evento de erupção cutânea inclui erupção cutânea, prurido, erupção cutânea maculopapular, urticária, erupção cutânea vesicular e erupção cutânea pustular.

**Alterações laboratoriais:** as alterações laboratoriais observadas nestes estudos ocorreram com frequência similar nos grupos tratados com Viread® e placebo. A tabela 16 mostra uma síntese das alterações laboratoriais de graus 3 e 4.

**Tabela 16. Alterações laboratoriais de grau 3/4 relatadas em ≥ 1% dos pacientes tratados com Viread® no Estudo 907 (semanas 0-48)**

	Viread® (N = 368) (Semanas 0 – 24)	Placebo (N = 182) (Semanas 0 – 24)	Viread® (N = 368) (Semanas 0 – 48)	Placebo trocado por Viread® (N = 170) (Semanas 24 – 48)
Qualquer alteração laboratorial de Grau ≥ 3	25%	38%	35%	34%
Triglicérides (> 750 mg/dL)	8%	13%	11%	9%
Creatina quinase (M: > 990 U/L) (F: > 845 U/L)	7%	14%	12%	12%
Amilase sérica (> 175 U/L)	6%	7%	7%	6%
Glicose urinária (≥ 3+)	3%	3%	3%	2%
AST (TGO) (M: > 180 U/L) (F: > 170 U/L)	3%	3%	4%	5%
ALT (TGP) (M: > 215 U/L) (F: > 170 U/L)	2%	2%	4%	5%
Glicose sérica (> 250 U/L)	2%	4%	3%	3%
Neutrófilos (< 750/mm <sup>3</sup> )	1%	1%	2%	1%

***Estudos clínicos em pacientes com hepatite B crônica***

**Reações adversas emergentes com o tratamento:** em ensaios clínicos controlados, com pacientes portadores de hepatite B crônica (0102 e 0103) mais pacientes tratados com Viread® durante o período, duplo-cego de 48 semanas sentiram náusea: 9% com Viread® versus 2% com Hepsera™.

Outras reações adversas emergentes com o tratamento registradas em > 5% dos pacientes tratados com Viread® incluíram: dor abdominal, diarreia, cefaleia, tontura, fadiga, nasofaringite, dores nas costas e erupção cutânea.

Não foi observada alteração significativa no perfil de tolerabilidade (frequência, natureza ou gravidade das reações adversas) em pacientes continuando o tratamento com Viread® por até 96 semanas nestes estudos.

**Anormalidades laboratoriais:** um resumo das anormalidades laboratoriais de Graus 3 e 4 é fornecido na tabela 17.

**Tabela 17. Alterações laboratoriais de Grau 3/4 relatadas em ≥ 1% dos pacientes tratados com Viread® nos Estudos 0102 e 0103 (semanas 0-48)**

	Viread® (N=426)	Hepsera™ (N=215)
Qualquer anomalia laboratorial ≥ Grau 3	19%	13%
Creatina quinase (M: > 990 U/L) (F: > 845 U/L)	2%	3%
Amilase sérica (> 175 U/L)	4%	1%
Glicosúria (≥ 3+)	3%	< 1%
AST (TGO) (M: > 180 U/L) (F: > 170 U/L)	4%	4%
ALT (TGP) (M: > 215 U/L) (F: > 170 U/L)	10%	6%

A incidência geral de elevações ALT durante o tratamento (definida como ALT sérico > 2 × basal e > 10 × LSN, com ou sem sintomas associados) foi similar entre o Viread® (2,6%) e Hepsera™ (2%).

As elevações ALT ocorreram geralmente dentro das primeiras 4–8 semanas de tratamento e foram acompanhadas de diminuição nos níveis de ADN de VHB. Nenhum sujeito apresentou

evidências de descompensação. As exacerbações ALT geralmente resolviam-se em um período de 4 a 8 semanas sem modificações na medicação do estudo.

Nestes estudos, as alterações laboratoriais Grau 3/4 foram semelhantes na natureza e na frequência em pacientes continuando o tratamento por até 96 semanas.

### **Experiência pós-comercialização**

Os seguintes eventos foram identificados com o uso de fumarato de tenofovir desoproxila após a sua aprovação. Devido às reações pós-comercialização serem relatadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, nem sempre é possível fazer estimativas confiáveis da sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

#### *Distúrbios do sistema imune*

Reação alérgica (incluindo angioedema)

#### *Distúrbios metabólicos e nutricionais*

Acidose lática, hipocalemia, hipofosfatemia

#### *Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais*

Dispneia

#### *Distúrbios gastrointestinais*

Pancreatite, amilase aumentada, dor abdominal

#### *Distúrbios hepatobiliares*

Esteatose hepática, hepatite, aumento das enzimas hepáticas, (mais comumente AST, ALT, gama GT)

#### *Distúrbios da pele e tecido subcutâneo*

Erupção cutânea

#### *Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo*

Rabdomiólise, osteomalacia (manifestada como dor óssea e que pode contribuir para fraturas), fraqueza muscular, miopatia

#### *Distúrbios renais e urinários*

Falência renal aguda, falência renal, necrose tubular aguda, Síndrome de *Fanconi*, tubulopatia renal proximal, nefrite intersticial (incluindo casos agudos), diabetes insipidus nefrogênico, insuficiência renal, elevação de creatinina, proteinúria, poliúria

#### *Distúrbios gerais e condições do local de administração*

Astenia

As seguintes reações adversas, relacionadas nos títulos acima, podem ocorrer como consequência da tubulopatia renal proximal: rabdomiólise, osteomalacia, hipocalemia, fraqueza muscular, miopatia, hipofosfatemia.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui indicação terapêutica nova no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**Em casos de eventos adversos, notifique também à FUNED por meio do link:  
<http://vigilancia.funed.mg.gov.br>.**

**Informe também à FUNED por meio do seu Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC).**

#### **10. SUPERDOSE**

Os dados clínicos disponíveis da utilização de doses superiores à dose terapêutica de FUNED Tenofovir 300 mg são limitados. No Estudo 901, o fumarato de tenofovir desoproxila foi administrado a 8 pacientes na dose de 600 mg por via oral durante 28 dias. Não foram relatadas reações adversas graves. Desconhecem-se os efeitos de doses mais elevadas.

Em caso de superdosagem, o paciente deve ser monitorado para detecção de toxicidade, devendo ser instituída terapêutica de suporte, se necessário.

O tenofovir é removido de maneira eficiente por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Após uma dose única de 300 mg do FUNED Tenofovir, uma sessão de hemodiálise de quatro horas removeu aproximadamente 10% da dose de tenofovir administrada.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### **DIZERES LEGAIS**

MS 1.1209.0136

Farm. Resp.: Juliana Souki Diniz  
CRF-MG nº 11.713



#### **Produzido por:**

Blanver Farmoquímica Ltda  
Rua Dr. Mário Augusto Pereira, Nº 91 – Jardim São Paulo  
CEP: 06767 330  
Taboão da Serra – SP  
CNPJ: 53.359.824/0004-61  
Indústria Brasileira

#### **Registrado por:**

Fundação Ezequiel Dias  
Rua Conde Pereira Carneiro nº 80 - Gameleira  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.510-010  
CNPJ 17.503.475/0001-01  
Indústria Brasileira

**SERVIÇO DE  
ATENDIMENTO  
AO CLIENTE**  **0800 2831980**

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**PROIBIDA A VENDA AO COMÉRCIO.**

**SÓ PODE SER DISPENSADO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em (11/09/2014).**

