

**FUMARATO DE TENOFOVIR  
DESOPROXILA**

**CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.**

**COMPRIMIDOS REVESTIDOS**

**300 MG**

**BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE**

**fumarato de tenofovir desoproxila****“Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.”****APRESENTAÇÃO**

fumarato de tenofovir desoproxila 300mg: embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

**USO ORAL.****USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE.****COMPOSIÇÃO:**

Cada comprimido revestido contém:

Fumarato de tenofovir desoproxila ..... 300 mg

excipientes q.s.p. .... 1 comprimido

(Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, polissorbato 80 e corante alumínio FDC Nº 2).

**INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE****1. INDICAÇÕES****1.1. Infecção pelo HIV-1**

O fumarato de tenofovir desoproxila 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 fumarato de tenofovir desoproxila para o tratamento de infecção por HIV-1:

- O fumarato de tenofovir desoproxila não deve ser utilizado em combinação com a associação de entricitabina + tenofovir ou associação de efavirenz + entricitabina + tenofovir (vide advertências e precauções).

**1.2. Hepatite B crônica**

O fumarato de tenofovir desoproxila é indicado para o tratamento da hepatite B crônica em adultos.

Devem-se considerar os seguintes pontos quando iniciar uma terapia com fumarato de tenofovir desoproxila 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 adefovir no basal foi muito pequeno para a definição de conclusões de eficácia (vide resultados de eficácia).
- O fumarato de tenofovir desoproxila 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 o fumarato de tenofovir desoproxila (300 mg uma vez ao dia) administrado em combinação com lamivudina e efavirenz versus estavudina (d4T), lamivudina e efavirenz em 600 pacientes sem experiência previa 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	48ª semana		144ª semana	
	VIREAD + 3TC + EFV (N= 299)	d4T + 3 TC + EFV (N=301)	VIREAD + 3TC + EFV (N=299)	D4T + 3 TC + 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 antiretroviral	1%	1%	2%	1%
Morte	<1%	1%	< 1%	2%
Descontinuou por efeito adverso	6%	6%	8%	13%
Descontinuou por outras razões <sup>c</sup>	8%	7%	14%	15%

- Pacientes atingiram e mantiveram RNA HIV-1 <400 cópias/mL confirmado até a semana 48 e 144.
- Inclui rebote viral confirmado e falha em atingir uma carga viral <400 cópias/mL até a semana 48 e 144.
- 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 144ª semana de terapia, 62% e 58% dos pacientes nos braços fumarato de tenofovir desoproxila e estavudina 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 do fumarato de tenofovir desoproxila e 283 células/mm<sup>3</sup> para o braço da estavudina.

Até a semana 144, 11 pacientes no grupo fumarato de tenofovir desoproxila 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 entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila administrados em combinação com efavirenz versus uma combinação de dose fixa zidovudina/lamivudina administrada em combinação com efavirenz em 511 pacientes não tratados previamente com antirretrovirais. Os pacientes receberam uma combinação de dose fixa de entricitabina e tenofovir DF com efavirenz no lugar de entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila com efavirenz no período entre a 96ª e a 114ª 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 2–1191) 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	48ª semana		144ª semana	
	FTC + VIREAD + EFV (N=244)	AZT/3TC + EFV (N=243)	FTC + VIREAD + 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 antiretroviral	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%

- 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.
- Pacientes que atingiram e mantiveram RNA HIV-1 <400 cópias/mL confirmado durante as semanas 48 e 144.
- Incluem falha e rebote viral confirmado para atingir <400 cópias/mL confirmados durante as semanas 48 e 144.
- Inclui pacientes perdidos durante o seguimento, pacientes que abandonaram ou foram retirados, não adesão, violação do protocolo e outras razões.

razões.

Durante a semana 48, 84% e 73% dos pacientes no grupo entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila 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 entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila 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 entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila 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 entricitabina + fumarato de tenofovir desoproxila e 5 pacientes no grupo zidovudina/lamivudina apresentaram um novo evento CDC de Classe C (10 e 6 pacientes durante 144 semanas).

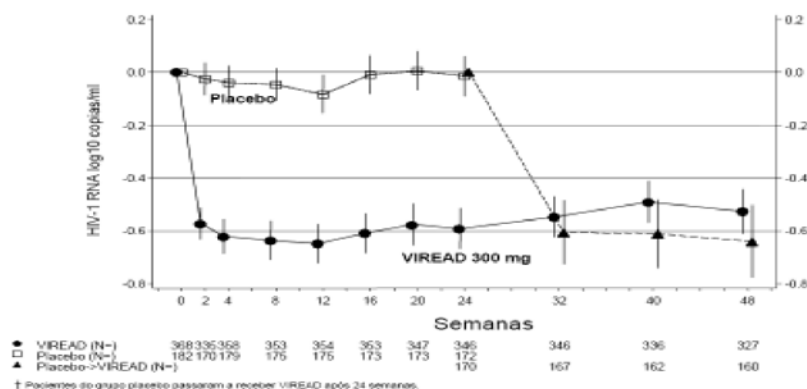
## Pacientes previamente tratados

### Estudo 907

O Estudo 907 foi um ensaio multicêntrico, duplo cego, controlado por placebo, com a duração de 24 semanas, no qual o fumarato de tenofovir desoproxila 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 fumarato de tenofovir desoproxila 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<sub>10</sub> cópias/mL) em períodos de até 48 semanas são apresentados na Figura 1 abaixo.

**Figura 1. Alteração média da carga viral (em log<sub>10</sub> cópia/mL), até as 48 semanas: Estudo 907 (todos os dados disponíveis)<sup>†</sup>**



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)	(24-48 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 efeitos adversos	3%	3%	5%	5%
Descontinuou devido a outros motivos <sup>c</sup>	3%	3%	5%	1%

- Pacientes com RNA HIV-1 <400 cópias/mL sem interrupção prévia da droga do estudo nas semanas 24 e 48 respectivamente.
- Pacientes com RNA HIV-1 ≥400 cópias/mL falência de eficácia ou RNA HIV-1 faltante nas semanas 24 e 48 respectivamente.
- 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 fumarato de tenofovir desoproxila comparado com o braço 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 fumarato de tenofovir desoproxila 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 fumarato de tenofovir desoproxila.

Na semana 24, um paciente no grupo fumarato de tenofovir desoproxila 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 fumarato de tenofovir desoproxila 300 mg comparado ao adefovir dipivoxil 10 mg em 375 sujeitos HBeAg- (anti-HBe+) 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<sub>10</sub> 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 fumarato de tenofovir desoproxila 300 mg comparado ao adefovir dipivoxil 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<sub>10</sub> 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**

	0102 (HBeAg-)		0103 (HBeAg+)	
	VIREAD (N=250)	HEPSERA (N=125)	VIREAD (N=176)	HEPSERA (N=90)
<b>Resposta completa</b>	71%	49%	67%	12%
<b>Histologia</b>	72%	69%	74%	68%
Resposta histológica <sup>a</sup>				
<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	NA	20 / 19	16 / 16
<b>Perda/soroconversão</b> HBsAg	0%/0%	0%/0%	3%/1%	0%/0%

- Melhoria na escala necroinflamatória de Knodell de pelo menos 2 pontos sem piora na escala de fibrose de Knodell.
- A população usada para a análise de normalização da ALT incluiu somente sujeitos com ALT acima do LSN na linha basal.
- 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 fumarato de tenofovir desoproxila até a 96ª semana após terem recebido tratamento duplo cego durante 48 semanas (fumarato de tenofovir desoproxila ou adefovir

dipivoxil). A partir da 72ª semana, inclusive, foi possível adicionar entricitabina ao tratamento com fumarato de tenofovir desoproxila em sujeitos com valores detectáveis de ADN de VHB.

No estudo 0102, 90% dos sujeitos randomizados para o fumarato de tenofovir desoproxila completaram as 96 semanas de tratamento. Entre os sujeitos randomizados para o fumarato de tenofovir desoproxila seguido pelo tratamento aberto com fumarato de tenofovir desoproxila, 89% apresentaram ADN de VHB não detectável (< 400 cópias/mL), e 71% apresentaram normalização da ALT na 96ª semana. No grupo de sujeitos randomizados para o adefovir dipivoxil seguido pelo tratamento aberto com fumarato de tenofovir desoproxila, 88% completaram 96 semanas de tratamento; 96% desta coorte apresentaram ADN de VHB não detectável (< 400 cópias/mL) e 71% apresentaram normalização da ALT na 96ª semana. A entricitabina foi adicionada ao fumarato de tenofovir desoproxila em 2 (<1%) sujeitos inicialmente randomizados para o fumarato de tenofovir desoproxila e em nenhum dos randomizados para o adefovir dipivoxil. Nenhum sujeito em qualquer grupo de tratamento apresentou perda/soro conversão HBsAg até a 96ª semana.

No estudo 0103, 82% dos sujeitos randomizados para o fumarato de tenofovir desoproxila completaram as 96 semanas de tratamento. Entre os sujeitos randomizados para o fumarato de tenofovir desoproxila, 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 96ª semana. Entre os sujeitos randomizados para o adefovir dipivoxil seguido por um tratamento aberto de até 48 semanas com fumarato de tenofovir desoproxila, 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 96ª semana. A entricitabina foi adicionada ao tratamento com fumarato de tenofovir desoproxila em 15 (9%) sujeitos randomizados para fumarato de tenofovir desoproxila, e em 13 (14%) sujeitos randomizados para adefovir dipivoxil.

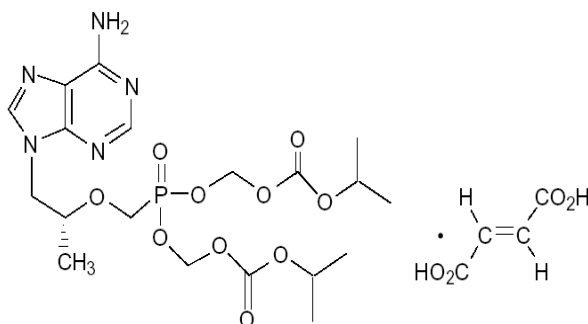
Entre os estudos combinados de tratamento do VHB, o número de sujeitos com substituições associadas à resistência a lamivudina ou adefovir era muito pequeno para se estabelecer a eficácia neste subgrupo.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Descrição

O fumarato de tenofovir desoproxila é uma pró-droga do tenofovir, sendo um sal do ácido fumárico do bis-isopropoxycarboniloximetil 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[(isopropoxycarbonil)oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina (1:1). A sua fórmula molecular é  $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$  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 de fumarato de tenofovir desoproxila devem ser administrados por via oral.

Salvo indicação em contrário, nesta bula, todas as dosagens são expressas em termos de 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 metabolito 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  $\alpha$  e  $\beta$  do DNA dos mamíferos e da polimerase  $\gamma$  do DNA mitocondrial.

#### Atividade antiviral

Avaliou-se a atividade antiviral do tenofovir contra diversas cepas de HIV-1 em linhagens celulares linfoblastóides, em monócitos/macrófagos primários e em linfócitos do sangue periférico. A  $CE_{50}$  (concentração efetiva 50%) do tenofovir se situou no intervalo de 0,04  $\mu$ M e 8,5  $\mu$ M. 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  $CE_{50}$  variando de 0,5  $\mu$ M a 2,2  $\mu$ M) e atividade específica contra cepas de HIV-2 (valores de  $CE_{50}$  variaram de 1,6  $\mu$ M a 5,5  $\mu$ M).

#### 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 (fumarato de tenofovir desoproxila + 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 tratamento. A mutação K65R ocorreu em 8/47 (17%) dos isolados de paciente analisados no braço recebendo fumarato de tenofovir desoproxila e em 2/49 (4%) dos isolados de pacientes analisados no braço da estavudina. Dos 8 pacientes cujos vírus desenvolveram K65R no braço de fumarato de tenofovir desoproxila em 144 semanas, 7 destes ocorreram nas primeiras 48 semanas de tratamento e um na semana 96. Outras mutações resultando em resistência ao fumarato de tenofovir desoproxila não foram identificadas neste estudo.

No Estudo 934 de pacientes não tratados previamente (fumarato de tenofovir desoproxila + entricitabina + efavirenz versus zidovudina/lamivudina (3TC) + 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 tratamento. A mutação M184V, associada à resistência a entricitabina e lamivudina, foi observada em 2/19 dos isolados de pacientes analisados no grupo fumarato de tenofovir desoproxila + entricitabina 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 tenofovir 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 entricitabina 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 a 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 (fumarato de tenofovir desoproxila + terapia antirretroviral padrão (TAR) comparada a placebo + TAR) (vide resultados de eficácia), 14/304 (5%) dos pacientes tratados com fumarato de tenofovir desoproxila 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, mostraram o desenvolvimento da mutação K65R no gene transcriptase reversa do HIV-1.

Avaliou-se a resposta virológica a terapêutica com fumarato de tenofovir desoproxila 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. Estas incluíram mutações de resistência associadas a zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F ou K219Q/E/N), e mutação de resistência associada a abacavir/entricitabina/lamivudina (M184V), dentre outras. A maioria dos pacientes avaliados apresentava ainda mutações associadas à utilização de IP ou ITRNN. 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 fumarato de tenofovir desoproxila a mutações preexistentes associadas à resistência a zidovudina foram observados e pareceram depender do número de mutações específicas.

Os pacientes cujo HIV-1 expressava 3 ou mais mutações associadas a zidovudina, incluindo a mutação da transcriptase reversa M41L ou L210W, medicados com fumarato de tenofovir desoproxila, evidenciaram respostas reduzidas a terapia com fumarato de tenofovir desoproxila, 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 fumarato de tenofovir desoproxila. Pacientes cujo vírus apresentou uma substituição L74V sem substituições associadas à resistência a zidovudina (N=8) tinham resposta reduzida ao fumarato de tenofovir desoproxila. 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 fumarato de tenofovir desoproxila não foi reduzida nos pacientes com HIV-1 que expressavam a mutação de resistência associada à abacavir/entricitabina/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 a terapêutica com fumarato de tenofovir desoproxila 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 fumarato de tenofovir desoproxila e a resposta à terapêutica com fumarato de tenofovir desoproxila. A tabela 5 resume a variação da carga viral de acordo com a suscetibilidade ao fumarato de tenofovir desoproxila.

**Tabela 5. Variação da carga viral a 24ª semana em função da suscetibilidade inicial ao fumarato de tenofovir desoproxila (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 suscetibilidade ao tenofovir foi determinada por ensaio fenotípico recombinante Antivirogram (Virco).
- Alteração da suscetibilidade (nº de vezes) em relação ao vírus selvagem.
- Variação média da carga viral log<sub>10</sub> cópias/mL em relação aos valores iniciais, na 24ª 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 entricitabina, entecavir, lamivudina e telbivudina, não foram observadas atividades antagonísticas.

##### Resistência

Foi realizada uma análise de resistência genotípica cumulativa do fumarato de tenofovir desoproxila 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 fumarato de tenofovir desoproxila 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 adefovir dipivoxil e depois mudaram para fumarato de tenofovir desoproxila por até 48 semanas, e 18 dos 53 sujeitos previamente tratados com adefovir dipivoxil de um estudo Fase 2 em andamento que receberam monoterapia de fumarato de tenofovir desoproxila 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 adefovir dipivoxil 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 fumarato de tenofovir desoproxila 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 fumarato de tenofovir desoproxila (análises genotípicas ou fenotípicas).

No três estudos de tratamento com fumarato de tenofovir desoproxila, antes do tratamento com fumarato de tenofovir desoproxila, 13 e 10 sujeitos apresentaram VHB contendo substituições associadas com a resistência ao adefovir (rtA181T/V e/ou rtN236T) ou substituição associada a resistência a lamivudina (rtM204I/V), respectivamente. Após 96 semanas de tratamento com fumarato de tenofovir desoproxila, 11 dos 13 indivíduos com VHB resistente ao adefovir e 8 dos 10 sujeitos com VHB resistente a 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 fumarato de tenofovir desoproxila.

#### **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 a lamivudina e telbivudina demonstraram susceptibilidade ao tenofovir variando entre 0,7 a 3,4 vezes a do vírus tipo selvagem. As substituições duplas rtL180M e rtM204I/V conferiram uma susceptibilidade 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 susceptibilidade 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 susceptibilidade ao tenofovir.

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

Cepas contendo a substituição rtA181T apresentaram susceptibilidade 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**

O fumarato de tenofovir desoproxila é uma pré-droga diéster, hidrossolúvel, do composto ativo tenofovir. A biodisponibilidade oral em jejum do tenofovir contido no fumarato de tenofovir desoproxila é de aproximadamente 25%. Após a administração oral em jejum de uma dose única de fumarato de tenofovir desoproxila 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 são de  $0,30 \pm 0,09$  µg/mL e  $2,29 \pm 0,69$  µg·hr/mL, respectivamente.

A farmacocinética do tenofovir é proporcional a dose de fumarato de tenofovir desoproxila administrada entre 75 e 600 mg, não sendo afetada pela administração repetida.

##### **Efeitos dos alimentos na absorção oral**

A administração de fumarato de tenofovir desoproxila 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 de fumarato de tenofovir desoproxila com uma refeição leve não teve um efeito significativo 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  $0,33 \pm 0,12$  µg/mL e  $3,32 \pm 1,37$  µg·hr/mL, após a múltipla administração pós-prandial de fumarato de tenofovir desoproxila 300 mg uma vez ao dia, quando o conteúdo da refeição não foi controlado.

##### **Distribuição**

*In vitro*, a ligação do tenofovir as proteínas séricas ou plasmáticas humanas foi inferior a 0,7 e 7,2%, respectivamente, no intervalo de concentração de 0,01 a 25 µg/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.

Após a administração IV 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 fumarato de tenofovir desoproxila, a meia vida de eliminação final do tenofovir é de aproximadamente 17 horas. Após a administração oral múltipla (pós-prandial) de fumarato de tenofovir desoproxila 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 de fumarato de tenofovir desopoxila 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 de fumarato de tenofovir desopoxila nos pacientes com insuficiência hepática.

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

Clearance de Creatina 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) <sup>0 - ∞</sup> (ug.hr/mL)	2,18 ± 0,26	3,06 ± 0,93	6,01 ± 2,50	15,98 ± 7,22
CL/F (mL/min)	1043,7 ± 115,4	807,7 ± 279,2	444,4 ± 209,8	177,0 ± 97,1
CL renal (mL/min)	243,5 ± 33,3	168,6 ± 27,5	100,6 ± 27,5	43,0 ± 31,2

<sup>a</sup> 300 mg dose única de fumarato de tenofovir desopoxila.

O tenofovir é eficientemente removido por hemodiálise, com um coeficiente de extração de aproximadamente 54%. Depois de uma dose única de 300 mg de fumarato de tenofovir desopoxila, 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 fumarato de tenofovir desopoxila foi avaliado em voluntários saudáveis, em associação com abacavir, atazanavir, didanosina, efavirenz, entricitabina, 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 co-administrado sobre a farmacocinética do tenofovir e os efeitos de fumarato de tenofovir desopoxila na farmacocinética da droga co-administrada.

**Tabela 7. Interações medicamentosas: Alterações nos parâmetros farmacocinéticos do tenofovir<sup>a</sup> na presença do fármaco co-administrado**

Fármaco Co-administrado	Dose do Fármaco Co-administrado (mg)	N	% de Alteração dos Parâmetros Farmacocinéticos do tenofovir <sup>b</sup> (IC 90%)		
			C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
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 tamponada)	250 ou 400 uma vez ao dia x 7 dias	14	↔	↔	↔
Efavirenz	600 uma vez ao dia x 14 dias	29	↔	↔	↔
Entricitabina	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	1250 duas vezes ao dia x 14 dias	29	↔	↔	↔
Saquinavir / Ritonavir	1000 / 100 duas vezes ao dia x 14 dias	35	↔	↔	↑23 (↑16 a ↑30)
Tacrolimus	0,05 mg/Kg duas vezes ao dia x 7 dias	21	↑13 (↑1 a ↑27)	↔	↔

- a. Os pacientes receberam fumarato de tenofovir desoproxila 300 mg uma vez ao dia.  
b. Elevação = ↑; Redução = ↓; Sem efeito = ↔; NC = Não calculado.  
c. Atazanavir - Informação de bula.

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 o fumarato de tenofovir desoproxila.

**Tabela 8. Interações medicamentosas: Alterações nos parâmetros farmacocinéticos para droga co-administrada na presença de fumarato de tenofovir desoproxila**

Droga Co-administrada	Dose da Droga Co-administrada (mg)	N	% de Alteração dos Parâmetros Farmacocinéticos da Droga Co-administrada <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	↔	↔	↔
Entricitabina	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	↔	↔	↔
Lopinavir / Ritonavir	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 / Metabólito M8	1.250 duas vezes ao dia x 14 dias	29	↔ ↔	↔ ↔	↔
Contraceptivos orais	Etinil estradiol/ Norgestimato (Ortho-Tricyclen)	20	↔	↔	↔

	Uma vez ao dia x 7 dias				
Ribavirina	600 uma vez	22	↔	↔	NA
Saquinavir / Ritonavir	Saquinavir/Ritonavir 1.000/100 duas vezes ao dia x 14 dias	32	↔	↑29 <sup>g</sup> (↑12 a ↑48)	↑47 <sup>g</sup> (↑23 a ↑76)  ↑23 (↑3 a ↑46)
Tacrolimus	0,05 mg/kg duas vezes ao dia x 7 dias	21	↔	↔	↔

- Aumento = ↑; Redução = ↓; Sem Efeito = ↔ ; NA = Não Aplicável.
- Informações de bula atazanavir.
- Em pacientes infectados por HIV, a adição de tenofovir DF 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.
- Exposições a metadona R-(ativa), S- e total foram equivalentes quando administrada isoladamente ou com fumarato de tenofovir desoproxila.
- Indivíduos foram mantidos com suas doses individuais de metadona estável. Nenhuma alteração farmacodinâmica (toxicidade a opiáceos ou sinais ou sintomas de retirada) foi relatada.
- Exposições a retini-estradiol e 17-deacetil norgestimato (metabólito farmacologicamente ativo) foram equivalentes quando administrados isoladamente ou com fumarato de tenofovir desoproxila.
- 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 fumarato de tenofovir desoproxila e a didanosina. A administração concomitante de fumarato de tenofovir desoproxila com didanosina deve ser feita com cautela. (vide interações medicamentosas). Quando administrada com múltiplas doses de fumarato de tenofovir desoproxila, 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 fumarato de tenofovir desoproxila com cápsulas de 250 mg de didanosina com revestimento entérico fez com que as exposições sistêmicas a didanosina fossem semelhantes as 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 fumarato de tenofovir desoproxila**

Didanosina Dose (mg) / Métodos de Administração	VIREAD Método de Administração <sup>a</sup>	N	% de Diferença (IC 90%) versus didanosina 400mg isoladamente, jejum <sup>b</sup>	
			C <sub>max</sub>	AUC
Comprimidos tamponados				
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)
Cápsulas com revestimento entérico				
400 dose única, jejum	Com alimento, 2 horas apos 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 apos 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)

- Os alimentos administrados constituíam uma refeição leve (~ 373 kcal, 20% de gorduras).
- Elevação = ↑; Redução = ↓; Sem efeito = ↔.
- Inclui 4 indivíduos que pesavam <60 kg e receberam 250 mg de ddi.

#### 4. CONTRA-INDICAÇÕES

O fumarato de tenofovir desoproxila 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 eficácia de fumarato de tenofovir desoproxila em pacientes abaixo de 18 anos de idade não foram estabelecidas.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose

Acidose láctica e hepatomegalia grave com esteatose, incluindo casos fatais, foram relatadas com o uso de análogos de nucleosídeos, incluindo fumarato de tenofovir desoproxila, 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 tem sido relatados casos em pacientes sem fatores de risco conhecidos. O tratamento com fumarato de tenofovir desoproxila deve ser suspenso em qualquer paciente que desenvolver sinais clínicos ou laboratoriais de acidose láctica ou hepatotoxicidade pronunciada (que pode incluir hepatomegalia com esteatose mesmo na ausência de elevações acentuadas de transaminases).

### Pacientes com co-infecção HIV-1 / Vírus da hepatite B

Devido ao risco de desenvolvimento de resistência do HIV-1, o fumarato de tenofovir desoproxila somente deve ser administrado a pacientes com co-infecção 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 fumarato de tenofovir desoproxila. 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 fumarato de tenofovir desoproxila.

### Exacerbação da hepatite após interrupção do tratamento

A descontinuação da terapia anti-VHB, incluindo o uso de fumarato de tenofovir desoproxila, 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 fumarato de tenofovir desoproxila. 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 tenofovir 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 fumarato de tenofovir desoproxila. Deve ser realizado o monitoramento rotineiro do *clearance* de creatinina e fosforo 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 fumarato de tenofovir desoproxila 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 tenofovir desoproxila segundo estas diretrizes de dosagem. Sendo assim, o benefício potencial do tratamento com fumarato de tenofovir desoproxila deve ser avaliado contra o risco potencial de toxicidade renal.

Deve-se evitar o uso de fumarato de tenofovir desoproxila em concomitância ou com uso recente de produtos nefrotóxicos.

### Administração concomitante com outros produtos

O fumarato de tenofovir desoproxila não deve ser utilizado em combinação com os produtos de dose fixa associação de entricitabina e tenofovir ou associação de efavirenz, entricitabina e tenofovir, pois o fumarato de tenofovir desoproxila é um componente destes produtos.

O fumarato de tenofovir desoproxila não deve ser utilizado em combinação com adefovir dipivoxil.

### Diminuição da densidade mineral óssea

O monitoramento da densidade mineral óssea (DMO) deve ser considerado para pacientes que tem uma história de fratura óssea patológica ou que estejam em risco de desenvolver osteopenia. Apesar da 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 significativo percentual de diminuição da DMO nas vértebras lombares a partir do basal (Media  $\pm$  DP) 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 vertebbras ou 7% na bacia. Fraturas clinicamente relevantes (excluindo dedos) foram reportados 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 osseoespecífica 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 paratireoideano 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 osteomalacia (associada com tubulopatia 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 observado em pacientes submetidos a 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 fumarato de tenofovir desoproxila. Durante a fase inicial da terapia antirretroviral combinada, pacientes cujo sistema imune responde podem desenvolver uma resposta inflamatória as infecções oportunistas residuais ou indolentes (como infecção por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, 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 contem apenas três inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (NRTI) são geralmente menos eficazes do que os regimes triplices de medicamentos contendo dois NRTIs 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 triplices devem assim ser usados com cuidado. Pacientes em terapia com um regime de nucleosídeos triplices 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, causou 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 osteomalacia. A osteomalacia 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 fósforo 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 a exposição 16 vezes a de humanos. Em ratos, o estudo foi negativo para achados carcinogênicos sob exposições de até 5 vezes as 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 aos 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.

*Antiretroviral Pregnancy Registry*: Os profissionais de saúde são encorajados a registrar as pacientes que engravidarem no seguinte site na internet: [www.kendle.com/registries/](http://www.kendle.com/registries/).

**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 a possibilidade de reações adversas graves no lactente, as mães devem ser aconselhadas a não amamentarem, caso estejam sendo medicadas com fumarato de tenofovir desoproxila.

### Uso em pediatria

A segurança e 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 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 fumarato de tenofovir desoproxila 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 fumarato de tenofovir desoproxila clinicamente relevantes. Os estudos de interações medicamentosas estão descritos em outras partes do folheto informativo (vide características farmacológicas).

### Didanosina

A administração concomitante de fumarato de tenofovir desoproxila 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 fumarato de tenofovir desoproxila (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 tenofovir DF 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 fumarato de tenofovir desoproxila. Não há dados disponíveis que apoiem um ajuste na dose de didanosina para pacientes que pesem menos de 60 kg. Quando fumarato de tenofovir desoproxila for co-administrado 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 fumarato de tenofovir desoproxila com didanosina tamponada.

#### **Atazanavir**

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

O fumarato de tenofovir desoproxila diminui a AUC e  $C_{min}$  do atazanavir. Quando co-administrado com fumarato de tenofovir desoproxila, é recomendado que o atazanavir 300mg seja administrado com ritonavir 100mg. Atazanavir não deve ser administrado sem ritonavir quando co-administrado com fumarato de tenofovir desoproxila.

#### **Lopinavir/Ritonavir**

Lopinavir/ritonavir tem demonstrado aumentar as concentrações de tenofovir. O mecanismo desta interação é desconhecido. Pacientes recebendo lopinavir/ritonavir e fumarato de tenofovir desoproxila devem ser monitorados quanto a reações adversas associadas ao fumarato de tenofovir desoproxila. O fumarato de tenofovir desoproxila 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 fumarato de tenofovir desoproxila 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 diminuam a função renal também podem aumentar as concentrações séricas do tenofovir.

O fumarato de tenofovir desoproxila 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 e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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

**Não use medicamento com prazo de validade vencido.**

#### **Características físicas do produto:**

O fumarato de tenofovir desoproxila é um comprimido revestido, oblongo, liso, medindo 20 x 8,5 mm de cor azul.

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original. Não use este medicamento se o selo de segurança estiver violado.**

**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 fumarato de tenofovir desoproxila 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 fumarato de tenofovir desoproxila 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 se baseiam em dados de modelos farmacocinéticos de dose única em indivíduos não infectados pelo HIV e não infectados pelo VHB com graus variáveis de compromisso 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).

**Tabela10. Ajuste na posologia para pacientes com alterações no *clearance* de creatinina**

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

- Cálculo baseado no peso corpóreo ideal (magro).
- Em geral uma vez por semana, levando-se em conta 3 sessões de hemodiálise por semana de aproximadamente 4 horas de duração cada. O fumarato de tenofovir desoproxila 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.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas são apresentadas em outras seções do folheto informativo:

- Acidose láctica/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) e,
- 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 as taxas em estudos clínicos de outra droga e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Mais de 12.000 pacientes foram tratados com fumarato de tenofovir desoproxila 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 fumarato de tenofovir desoproxila 300 mg uma vez ao dia em ensaios clínicos; mais de 11.000 pacientes receberam fumarato de tenofovir desoproxila 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 fumarato de tenofovir desoproxila (N=299) ou estavudina (N=301) em combinação com lamivudina e efavirenz 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 + 3 TC + EFV N=301
Corpo (geral)		
Cefaléia	14%	17%
Dor	13%	12%
Febre	8%	7%
Dor abdominal	7%	12%
Dor nas costas	9%	8%
Astenia	6%	7%
Sistema Digestivo		
Diarréia	11%	13%
Náuseas	8%	9%
Dispepsia	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		
Eventos de erupção cutânea <sup>d</sup>	18%	12%

- As frequências das reações adversas se baseiam em todos os eventos adversos emergentes dos tratamentos, independentemente da relação com a droga em estudo.
- Lipodistrofia é representada por uma variedade de eventos adversos descritos pelos investigadores e não uma síndrome definida por protocolo.
- Neuropatia periférica inclui neurite periférica e neuropatia.
- 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 (40% e 9%) em comparação com fumarato de tenofovir desoproxila (19% e 1%), respectivamente, as anormalidades laboratoriais observadas neste estudo ocorreram com frequência similar nos braços de tratamento fumarato de tenofovir desoproxila e estavudina. Um resumo das anormalidades laboratoriais de Graus 3 e 4 e 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 + 3 TC + EFV N=301
Qualquer alteração laboratorial de grau ≥ 3	36%	42%
Colesterol em jejum (>240 mg/dL)	19%	40%
Creatina quinase (M: >990 U/L) (F: >845 U/L)	12%	12%
Amilase sérica (>175 U/l)	9%	8%
AST (M:>180 U/L) (F:>170 U/L)	5%	7%
ALT (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 (>750 mg/dL)	1%	9%

### Estudo 934 – Reações adversas emergentes do tratamento

No Estudo 934, 511 pacientes não tratados previamente com anti-retrovirais receberam fumarato de tenofovir desoproxila + entricitabina administrados em combinação com efavirenz (N=257) ou zidovudina/lamivudina administradas em combinação com efavirenz (N=254). As reações adversas observadas neste estudo foram geralmente consistentes com aqueles observados 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 <sup>b</sup> + FTC + EFV	AZT/3TC + EFV
	N=257	N=254
Distúrbio gastrointestinal		
Diarréia	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		
Cefaléia	6%	5%
Tonturas	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%

- As frequências das reações adversas se baseiam em todos os eventos adversos emergentes dos tratamentos, independentemente da relação com a droga em estudo.
- Da semana 96 a 144 do estudo, os pacientes receberam associação de entricitabina e tenofovir com efavirenz no lugar de fumarato de tenofovir desoproxila + entricitabina com efavirenz.
- Evento de erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção cutânea esfoliativa, 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 <sup>a</sup> + FTC + EFV	AZT/3TC + EFV
	N=257	N=254
Qualquer anormalidade laboratorial ≥ grau 3	30%	26%
Colesterol em jejum (>240 mg/dL)	22%	24%
Creatina 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 (M: >180 U/L) (F: >170 U/L)	3%	3%
ALT (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 associação de entricitabina e tenofovir com efavirenz no lugar de fumarato de tenofovir desoproxila + entricitabina.

#### 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  $\geq 3\%$  de qualquer grupo de tratamento do estudo 907 (semanas 0-48)**

	<b>VIREAD (N=368) (Semanas 0-24)</b>	<b>Placebo (N=182) (Semanas 0-24)</b>	<b>VIREAD (N=368) (Semanas 0-48)</b>	<b>Placebo trocado por VIREAD (N=170) (Semanas 24-48)</b>
<b>Corpo (geral)</b>				
Astenia	7%	6%	11%	1%
Dor	7%	7%	12%	4%
Cefaléia	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%
<b>Sistema digestivo</b>				
Diarréia	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%
<b>Respiratório</b>				
Pneumonia	2%	0%	3%	2%
<b>Sistema nervoso</b>				
Depressão	4%	3%	8%	4%
Insônia	3%	2%	4%	4%
Neuropatia periférica <sup>b</sup>	3%	3%	5%	2%
Tonturas	1%	3%	3%	1%
<b>Pele e anexos</b>				
Evento de erupção cutânea <sup>c</sup>	5%	4%	7%	1%
Sudorese	3%	2%	3%	1%
<b>Músculo-esquelético</b>				
Mialgia	3%	3%	4%	1%
<b>Metabolismo</b>				
Perda de peso	2%	1%	4%	2%

- a. As frequências das reações adversas se baseiam 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 fumarato de tenofovir desoproxila 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 fumarato de tenofovir desoproxila 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 (M: >180 U/L) (F: >170 U/L)	3%	3%	4%	5%
ALT (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 fumarato de tenofovir desoproxila durante o período, duplo-cego de 48 semanas sentiram náusea: 9% com fumarato de tenofovir desoproxila versus 2% com adefovir dipivoxil. Outras reações adversas emergentes com o tratamento registradas em >5% dos pacientes tratados com fumarato de tenofovir desoproxila 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 fumarato de tenofovir desoproxila por até 96 semanas nestes estudos.

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

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

	VIREAD (N=426)	HEPSERA (N=215)
Qualquer anomalia laboratorial ≥ grau 3	19%	13%
Creatinina quinase (M: >990 U/L) (F: >845 U/L)	2%	3%
Amilase sérica (>175 U/L)	4%	1%
Glicosúria (≥3+)	3%	<1%
AST (M: >180 U/L) (F: >170 U/L)	4%	4%

ALT (M: >215 U/L) (F: >170 U/L)	10%	6%
---------------------------------------	-----	----

A incidência geral de elevações ALT durante o tratamento (definida como ALT sérico  $>2 \times$  basal e  $>10 \times$  LSN, com ou sem sintomas associados) foi similar entre o fumarato de tenofovir desoproxila (2,6%) e adefovir dipivoxil (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 se resolviam 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 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 láctica, hipocalcemia, 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, hipocalcemia, fraqueza muscular, miopatia, hipofosfatemia.

**“Atenção: este produto e 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.”**

#### 10. SUPERDOSE

Os dados clínicos disponíveis da utilização de doses superiores a dose terapêutica de fumarato de tenofovir desoproxila 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 de fumarato de 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 sobre como proceder.**

### **III – DIZERES LEGAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

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

**ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.**

**“Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.”**

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide caixa.

Reg. MS nº 1.0298.0388

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo

CRF-SP nº 10.446

**SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 7011918**

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP CNPJ:44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

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



**Anexo B**  
**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
19/11/2014		10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de VIREAD (United Medical Ltda.), publicada no Bulário Eletrônico da ANVISA em 11/09/2014	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 300mg – embalagem com 30