

Allegato I

RCP Viread® – Informazioni e raccomandazioni sulla sicurezza renale

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Insufficienza renale: Tenofovir è eliminato per escrezione renale e l'esposizione a tenofovir aumenta in pazienti con disfunzioni renali. I dati di sicurezza ed efficacia relativi a tenofovir disoproxil fumarato nei pazienti con compromissione renale moderata e grave (clearance della creatinina < 50 ml/min) sono limitati e i dati di sicurezza a lungo termine non sono stati valutati nei pazienti con lieve compromissione renale (clearance della creatinina tra 50 e 80 ml/min). Pertanto, nei pazienti con problemi renali tenofovir disoproxil fumarato deve essere utilizzato solo se i benefici potenziali del trattamento si possono considerare superiori ai rischi potenziali. Adattamenti dell'intervallo tra le dosi sono raccomandati nei pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/min.

Compromissione renale lieve (clearance della creatinina tra 50 e 80 ml/min): Pochi dati da studi clinici supportano la somministrazione di una dose unica giornaliera di tenofovir disoproxil fumarato nei pazienti con lieve compromissione renale.

Compromissione renale moderata (clearance della creatinina tra 30 e 49 ml/min): La somministrazione di 245 mg di tenofovir disoproxil (come fumarato) ogni 48 ore è raccomandata sulla base dei modelli elaborati da dati di farmacocinetica a dose singola in soggetti non infetti da HIV o da HBV con diversi livelli di compromissione renale, incluse patologie renali all'ultimo stadio che richiedono emodialisi, ma non è stata confermata da studi clinici. Perciò, la risposta clinica al trattamento e la funzione renale dovrebbero essere strettamente monitorate in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) e pazienti in emodialisi: Aggiustamenti adeguati delle dosi non possono essere effettuati per la mancanza di compresse a dosaggi alternativi, pertanto l'uso in questo gruppo di pazienti non è raccomandato. Se non sono disponibili trattamenti alternativi possono essere adottati intervalli prolungati tra le somministrazioni come segue:

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

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

Questi adattamenti di dose non sono stati confermati in studi clinici. Le simulazioni suggeriscono che il prolungamento degli intervalli tra le somministrazioni non sia ottimale e potrebbe portare ad un aumento della tossicità e ad una possibile risposta inadeguata. Pertanto la risposta clinica al trattamento e la funzionalità renale devono essere strettamente monitorate (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

*Generalmente, una dose settimanale, ammettendo 3 sedute di emodialisi per settimana di circa 4 ore di durata oppure dopo 12 ore cumulative di emodialisi.

Non possono essere date raccomandazioni per pazienti non in emodialisi con clearance di creatinina < 10 ml/min.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Co-somministrazione con altri medicinali:

- Viread non deve essere assunto con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil fumarato (Truvada o Atripla).
- Viread non deve essere somministrato con adefovir dipivoxil.

Funzione renale: Tenofovir viene eliminato principalmente per via renale. Con l'impiego di tenofovir disoproxil fumarato nella pratica clinica sono stati riportati casi di insufficienza renale, compromissione renale, creatinina elevata, ipofosfatemia e tubulopatia prossimale (incluso sindrome di Fanconi) (vedere paragrafo 4.8).

La sicurezza renale con tenofovir è stata solo studiata a livelli molto limitati nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (CrCl < 80 ml/min).

Si raccomanda la misurazione della clearance della creatinina in tutti i pazienti prima di iniziare la terapia con tenofovir disoproxil fumarato, mentre la funzionalità renale (clearance della creatinina e fosfato sierico) deve essere monitorata ogni quattro settimane durante il primo anno e in seguito ogni tre mesi. Nei pazienti a rischio di compromissione renale inclusi i pazienti con precedenti esperienze di eventi renali durante l'assunzione di adefovir dipivoxil, occorre tenere in considerazione un controllo più frequente della funzionalità renale.

Pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/min, inclusi i pazienti in emodialisi: I dati di sicurezza ed efficacia relativi a tenofovir disoproxil fumarato nei pazienti con compromissione renale sono limitati. Pertanto, tenofovir disoproxil fumarato deve essere utilizzato solo se i benefici potenziali del trattamento si possono considerare superiori ai rischi potenziali. Nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) l'impiego di tenofovir non è raccomandato. Se non sono disponibili trattamenti alternativi, l'intervallo tra le dosi deve essere adattato e la funzionalità renale strettamente monitorata (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Nel caso di concentrazioni di fosfato sierico < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o clearance della creatinina diminuita a < 50 ml/min in ciascun paziente che assume tenofovir disoproxil fumarato, la funzione renale deve essere riesaminata entro una settimana, includendo la misurazione delle concentrazioni di glucosio e potassio ematico e di glucosio nelle urine (vedere paragrafo 4.8, tubulopatia prossimale). Va considerata anche la possibilità di interrompere la terapia con tenofovir disoproxil fumarato nei pazienti che presentano clearance della creatinina diminuita a < 50 ml/min o una diminuzione del fosfato sierico a < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

L'uso di tenofovir disoproxil fumarato deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici (ad es. aminoglicosidi, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleukina-2). Nel caso in cui l'uso concomitante di tenofovir disoproxil fumarato ed agenti nefrotossici non possa essere evitato, è opportuno controllare settimanalmente la funzione renale.

La valutazione clinica di tenofovir disoproxil fumarato non è stata condotta nei pazienti trattati con medicinali secreti mediante la stessa via renale, incluso il trasporto delle proteine *human organic anion transporter 1 e 3* (hOAT) o MRP 4 (ad es. cidofovir, un farmaco di conosciute proprietà nefrotossiche). Questi trasportatori renali delle proteine possono essere la causa della secrezione tubulare e, in parte, dell'eliminazione per via renale di tenofovir e cidofovir. Di conseguenza, la farmacocinetica di questi medicinali che sono secreti mediante la stessa via renale incluso il trasportatore delle proteine hOAT 1 e 3 o MRP 4 potrebbe essere modificata nel caso siano somministrati in associazione. Salvo nei casi in cui sia espressamente richiesto, è sconsigliato l'uso concomitante di questi medicinali che vengono secreti per la

stessa via renale, ma qualora tale uso sia inevitabile, la funzionalità renale deve essere monitorata settimanalmente (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Terapie concomitanti non raccomandate:

Viread non deve essere somministrato con altri medicinali contenenti tenofovir disoproxil fumarato (Truvada o Atripla).

Viread non deve essere somministrato in concomitanza ad adefovir dipivoxil.

Medicinali escreti per via renale: Dal momento che tenofovir viene principalmente eliminato dai reni, la co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato con medicinali che riducono la funzionalità renale o competono per la secrezione tubulare attiva per mezzo del trasportatore delle proteine hOAT 1, hOAT 3 o MRP 4 (es. cidofovir) può incrementare le concentrazioni sieriche di tenofovir e/o di altri medicinali co-somministrati.

L'uso di tenofovir disoproxil fumarato deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici. Alcuni esempi includono, ma non si limitano a: aminoglicosidi, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleukina-2 (vedere paragrafo 4.4).

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

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o molto rare ($< 1/10.000$) incluse segnalazioni isolate, o di frequenza non nota. (identificate tramite la sorveglianza post-marketing e, sulla base dei dati disponibili, non può esserne stimata la frequenza).

Patologie renali e urinarie:

Rare: deficit renale, deficit renale acuto, tubulopatia prossimale (inclusa la sindrome di Fanconi), aumento della creatinina

Molto rare: necrosi tubulare acuta

Frequenza non nota: nefrite (incluso nefrite interstiziale acuta) e diabete insipido nefrogenico