

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viread 245 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato), equivalente a 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato ó 136 mg de tenofovir.

Excipiente(s):

Cada comprimido contiene 153,33 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color azul claro, en forma de almendra, marcados en una de las caras con "GILEAD" y "4331" y en la otra con "300".

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### *Infección por VIH-1*

Viread está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos mayores de 18 años infectados por el VIH-1.

La demostración del beneficio de Viread en pacientes infectados por VIH-1 se basa en los resultados de un ensayo en pacientes *naïve*, incluyendo pacientes con una carga viral alta (> 100.000 copias/ml) y de ensayos en los cuales Viread se añadió al tratamiento base estable, (principalmente terapia triple) en pacientes previamente tratados con fármacos antirretrovirales que experimentaron fallo virológico temprano (< 10.000 copias/ml, teniendo la mayoría de los pacientes < 5.000 copias/ml).

La elección de Viread como tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH-1 pretratados debe basarse en la prueba de resistencia viral del paciente y/o el historial de tratamiento de los pacientes.

#### *Infección por hepatitis B*

Viread está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica (ver sección 5.1) en adultos con:

- enfermedad hepática compensada, con evidencia de replicación viral activa, con niveles plasmáticos de alanina aminotransferasa (ALT) elevados de forma continuada y evidencia histológica de inflamación activa y/o fibrosis
- enfermedad hepática descompensada (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH y/o en el tratamiento de la hepatitis B crónica.

En circunstancias excepcionales, en pacientes que tienen una especial dificultad para tragar, se puede administrar Viread deshaciendo el comprimido en al menos 100 ml de agua, zumo de naranja o zumo de uva.

*Adultos:* La dosis recomendada para el tratamiento del VIH o para el tratamiento de la hepatitis B crónica es de 245 mg (un comprimido), administrado una vez al día por vía oral, acompañado de alimentos.

*Hepatitis B crónica:* No se conoce la duración óptima del tratamiento. Puede considerarse la interrupción del tratamiento en los siguientes casos:

- En pacientes HBeAg positivo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos durante 6 - 12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBe (pérdida de HBeAg y pérdida del DNA del VHB, con detección de anti-HBe) o hasta la seroconversión de HBs o si se produce una pérdida de eficacia (ver sección 4.4). Los niveles de ALT y de DNA del VHB en suero deben medirse regularmente tras la interrupción del tratamiento para detectar cualquier recaída virológica posterior.
- En pacientes HBeAg negativo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya evidencia de pérdida de eficacia. Cuando el tratamiento se prolongue durante más de 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para confirmar que continuar con la terapia seleccionada es adecuado para el paciente.

*Pacientes pediátricos:* Viread no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2).

*Ancianos:* No hay datos disponibles en base a los cuales hacer una recomendación de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 4.4).

*Insuficiencia renal:* Tenofovir se elimina por excreción renal y la exposición a tenofovir aumenta en pacientes con insuficiencia renal. Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) y no se han evaluado los datos de seguridad a largo plazo para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min). Por tanto, en pacientes con insuficiencia renal, sólo debe utilizarse tenofovir disoproxil fumarato si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales. Se recomienda ajustar el intervalo de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.

*Insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min):* Datos limitados de ensayos clínicos apoyan la administración una vez al día de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con insuficiencia renal leve.

*Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min):* Se recomienda la administración de 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) cada 48 horas, según el modelado de datos farmacocinéticos obtenidos tras la administración de dosis única en sujetos no infectados por VIH ni por VHB con diferentes grados de insuficiencia renal, incluyendo enfermedad renal en fase terminal que requiere hemodiálisis, aunque esta recomendación no ha sido confirmada en ensayos clínicos. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser cuidadosamente monitorizadas en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

*Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis:* No se pueden realizar los ajustes de dosis adecuados debido a la falta de comprimidos de otras dosis, por tanto no se recomienda el uso en este grupo de pacientes. Si no existe un tratamiento alternativo disponible, pueden ampliarse los intervalos de dosis, del siguiente modo:

Insuficiencia renal grave: Pueden administrarse 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) cada 72-96 horas (dos veces por semana).

Pacientes en hemodiálisis: Pueden administrarse 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) cada 7 días tras completar una sesión de hemodiálisis\*.

Estos ajustes de dosis no han sido confirmados en ensayos clínicos. Las simulaciones sugieren que ampliar el intervalo entre dosis no es óptimo y podría dar como resultado un incremento de la toxicidad y, posiblemente, una respuesta inadecuada. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser cuidadosamente monitorizadas (ver secciones 4.4 y 5.2).

\* Generalmente, una dosis semanal asumiendo que se realizan 3 sesiones de hemodiálisis por semana de aproximadamente 4 horas de duración cada una o después de 12 horas acumulativas de hemodiálisis.

No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes que no están en hemodiálisis con aclaramiento de creatinina < 10 ml/min.

*Insuficiencia hepática:* No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2).

Si se interrumpe el tratamiento con Viread, se debe efectuar un seguimiento cuidadoso en pacientes con hepatitis B crónica con o sin coinfección por VIH, para descartar un empeoramiento de la hepatitis (ver sección 4.4).

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

*Generales:* Tenofovir disoproxil fumarato no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años ni mayores de 65 años. Los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener disminuida la función renal, por lo cual se debe extremar la precaución en el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato de pacientes de edad avanzada (ver más abajo).

A todos los pacientes infectados por VHB se les debe ofrecer la posibilidad de que les realicen un análisis de anticuerpos de HIV antes de iniciar el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato (ver *Coinfección con VIH-1 y hepatitis B*).

Se debe advertir a los pacientes que no se ha demostrado que tenofovir disoproxil fumarato evite el riesgo de transmisión de VIH o VHB por contacto sexual o contaminación por sangre. Se deberán seguir tomando las precauciones apropiadas.

Viread contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

*Coadministración de otros medicamentos:*

- Viread no debe administrarse junto con ningún otro medicamento que contenga tenofovir disoproxil fumarato (Truvada o Atripla).
- Viread tampoco debe administrarse simultáneamente con adefovir dipivoxil.
- No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina. La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina produce un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina (ver sección 4.5). Se han notificado casos raros de pancreatitis y acidosis láctica, algunos de los cuales provocaron la muerte. La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el

recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración de una dosis menor de didanosina, 250 mg, junto con tenofovir disoproxil fumarato se ha asociado con un elevado número de casos de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.

*Triple terapia con análogos de nucleósidos/nucleótidos:* Se ha notificado una elevada proporción de fallos virológicos y de aparición de resistencias en estadios tempranos en pacientes con VIH cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato junto con lamivudina y abacavir y también con lamivudina y didanosina administrados en régimen de una vez al día.

*Función renal:* Tenofovir se elimina principalmente por el riñón. Debido al uso de tenofovir disoproxil fumarato en la práctica clínica se han notificado casos de fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo Síndrome de Fanconi) (ver sección 4.8).

La seguridad renal de tenofovir sólo se ha estudiado de forma muy limitada en pacientes con insuficiencia renal ( $\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$ ).

Se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato y que también se monitorice la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) cada cuatro semanas durante el primer año, y después cada tres meses. En pacientes con riesgo de insuficiencia renal, incluyendo pacientes que hayan experimentado previamente acontecimientos renales mientras recibían adefovir dipivoxil, se debe considerar una monitorización más frecuente de la función renal.

*Pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 50 \text{ ml/min}$ , incluyendo pacientes en hemodiálisis:* Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con alteración de la función renal. Por tanto, sólo debe utilizarse tenofovir disoproxil fumarato si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales. No se recomienda el uso de tenofovir en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $< 30 \text{ ml/min}$ ). Si no se dispone de un tratamiento alternativo, se debe ajustar el intervalo de dosis y realizar un cuidadoso seguimiento de la función renal (ver secciones 4.2 y 5.2).

Si el valor del fosfato sérico es  $< 1,5 \text{ mg/dl}$  ( $0,48 \text{ mmol/l}$ ) o el aclaramiento de creatinina disminuye a  $< 50 \text{ ml/min}$  en cualquier paciente que esté recibiendo tenofovir disoproxil fumarato, se debe repetir en una semana la evaluación de la función renal, incluyendo la medición de la concentración de glucosa y potasio en sangre y de glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Asimismo, se debe considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con una disminución del aclaramiento de creatinina a  $< 50 \text{ ml/min}$  o con una disminución del fosfato sérico a  $< 1,0 \text{ mg/dl}$  ( $0,32 \text{ mmol/l}$ ).

Debe evitarse el uso de tenofovir disoproxil fumarato con el uso concomitante o reciente de fármacos nefrotóxicos (p. ej. aminoglicósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2). Si el uso concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y fármacos nefrotóxicos es inevitable, se debe controlar semanalmente la función renal.

Tenofovir disoproxil fumarato no se ha evaluado clínicamente en pacientes que reciben medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, incluyendo las proteínas de transporte del transportador de aniones orgánicos humanos (TAOh) 1 y 3 ó MRP 4 (p. ej., cidofovir, un conocido medicamento nefrotóxico). Estas proteínas del transportador renal pueden ser responsables de la secreción tubular y en parte de la eliminación renal de tenofovir y cidofovir. Por lo tanto, la farmacocinética de estos medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, incluyendo las proteínas de transporte TAOh 1 y 3 ó MRP 4 debería modificarse en caso de ser coadministrados. A menos que sea absolutamente necesario, no se recomienda el uso concomitante de ambos medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, pero en caso de que tal uso sea inevitable se debe controlar la función renal semanalmente (ver sección 4.5).

*Efectos sobre los huesos:* En pacientes infectados por VIH, en un ensayo clínico controlado de 144 semanas que comparaba tenofovir disoproxil fumarato con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes *naive*, se observó una pequeña disminución en la densidad mineral ósea de la cadera y de la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento. En el grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato la disminución de la densidad mineral ósea de la columna vertebral y los cambios en biomarcadores óseos desde el valor basal fue significativamente mayor a las 144 semanas. La disminución en la densidad mineral ósea de la cadera fue significativamente mayor en este grupo hasta la semana 96. Sin embargo, no hubo mayor riesgo de fracturas o evidencia de anormalidades óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas.

Las anormalidades óseas (que contribuyen rara vez a las fracturas) pueden asociarse con tubulopatía renal proximal (ver sección 4.8). Si hay sospechas de anormalidades óseas se debe realizar la consulta adecuada.

*Insuficiencia hepática:* Los datos de seguridad y eficacia en pacientes con trasplante hepático son muy limitados.

Hay datos limitados de seguridad y eficacia de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes infectados por VHB con enfermedad hepática descompensada y que tienen un índice de Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. Estos pacientes pueden tener un riesgo mayor de experimentar reacciones adversas hepáticas o renales graves. Por tanto, los parámetros renales y hepatobiliares deben ser monitorizados estrechamente en esta población de pacientes

*Exacerbaciones de la hepatitis:*

*Brotos durante el tratamiento:* Las exacerbaciones espontáneas de la hepatitis B crónica son relativamente frecuentes y se caracterizan por aumentos transitorios de la ALT sérica. Tras el inicio del tratamiento antiviral, los niveles séricos de ALT pueden aumentar en algunos pacientes (ver sección 4.8). En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos incrementos en la ALT sérica generalmente no van acompañados por un aumento de las concentraciones de bilirrubina sérica ni descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras la exacerbación de la hepatitis, y por tanto deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento.

*Brotos después de interrumpir el tratamiento:* También se ha notificado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes que habían interrumpido el tratamiento de la hepatitis B. Las exacerbaciones post-tratamiento se asocian habitualmente con aumentos en los niveles de DNA del VHB, y en la mayoría de casos parecen ser autolimitadas. Sin embargo, se han notificado exacerbaciones graves, incluyendo muertes. La función hepática debe ser monitorizada a intervalos repetidos mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses tras la interrupción del tratamiento de la hepatitis B. Si es adecuado, deberá garantizarse la reanudación del tratamiento de la hepatitis B. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que la exacerbación de la hepatitis post-tratamiento puede provocar una descompensación hepática.

Los brotes hepáticos son especialmente graves, y a veces pueden provocar la muerte, en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

*Coinfección con hepatitis C o D:* No hay datos sobre la eficacia de tenofovir en pacientes coinfectados con virus de la hepatitis C o D.

*Coinfección con VIH-1 y hepatitis B:* Debido al riesgo de desarrollo de resistencias del VIH, tenofovir disoproxil fumarato sólo debe utilizarse como parte de un régimen antirretroviral combinado adecuado en pacientes coinfectados por VIH/VHB. Pacientes con disfunción hepática preexistente incluyendo hepatitis crónica activa tienen una frecuencia aumentada de anormalidades de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la función hepática en dichos pacientes, se debe

considerar la interrupción o suspensión del tratamiento. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los aumentos de ALT pueden ser parte del aclaramiento del VHB durante el tratamiento con tenofovir, ver más arriba *Exacerbaciones de la hepatitis*.

*Acidosis láctica:* Se han notificado casos de acidosis láctica, generalmente asociada a esteatosis hepática, con el uso de análogos de nucleósidos. Los datos preclínicos y clínicos disponibles sugieren que el riesgo de acidosis láctica, un efecto clásico de los análogos nucleósidos, es bajo para tenofovir disoproxil fumarato. Sin embargo, como tenofovir estructuralmente está relacionado con los análogos de nucleósidos, el riesgo no puede ser excluido. Los primeros síntomas (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora). La acidosis láctica tiene una alta mortalidad y puede asociarse con pancreatitis, fallo hepático o fallo renal. Generalmente la acidosis láctica aparece después de pocos o varios meses de tratamiento.

Se debe interrumpir el tratamiento con análogos de nucleósidos si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva, o rápidas elevaciones de los niveles de aminotransferasas.

Se debe tener precaución cuando se administran análogos de nucleósidos a pacientes (sobre todo mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgos conocidos de enfermedades del hígado o esteatosis hepática (incluyendo ciertos productos medicinales y alcohol). Pueden constituir un grupo especial de riesgo los pacientes coinfectados con hepatitis C y tratados con alfa interferón y ribavirina.

Los pacientes con mayor riesgo deben ser controlados estrechamente.

*Lipodistrofia (lipoatrofia/lipomatosis):* En pacientes infectados por VIH, la terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia). Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de signos físicos de redistribución de grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado (ver sección 4.8).

Tenofovir está estructuralmente relacionado con los análogos de nucleósidos por lo que el riesgo de lipodistrofia no puede ser excluido. Sin embargo, los datos clínicos a 144 semanas en pacientes *naive* infectados por VIH indican que el riesgo de lipodistrofia fue menor con tenofovir disoproxil fumarato que con estavudina cuando fue administrado con lamivudina y efavirenz.

*Disfunción mitocondrial:* Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleótido y de nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones son a menudo transitorias. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleótido o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, deben someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

*Síndrome de Reconstitución Inmune:* Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

*Osteonecrosis:* Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

En base a los resultados de experimentos *in vitro* y a la ruta conocida de eliminación de tenofovir, el potencial de interacciones entre tenofovir y otros medicamentos, mediadas por CYP450, es escaso.

*Uso concomitante no recomendado:*

Viread no debe administrarse con ningún otro medicamento que contenga tenofovir disoproxil fumarato (Truvada o Atripla).

Viread tampoco debe administrarse simultáneamente con adefovir dipivoxil.

*Didanosina:* No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina (ver sección 4.4 y Tabla 1).

*Medicamentos eliminados por vía renal:* Puesto que tenofovir es eliminado principalmente por los riñones, la coadministración de tenofovir disoproxil fumarato con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa mediante proteínas de transporte TAOh 1, TAOh 3 ó MRP 4 (p.ej.: cidofovir) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de tenofovir y/o de otros medicamentos administrados de forma conjunta.

Debe evitarse el uso de tenofovir disoproxil fumarato si en la actualidad o recientemente se está administrando un medicamento nefrotóxico. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2 (ver sección 4.4).

Dado que tacrolimus puede afectar a la función renal, se recomienda realizar un cuidadoso seguimiento cuando se administre de forma conjunta con tenofovir disoproxil fumarato.

*Otras interacciones*

Las interacciones entre tenofovir disoproxil fumarato e inhibidores de la proteasa y fármacos antirretrovirales distintos a los inhibidores de la proteasa se incluyen a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”; la administración dos veces al día, como “c/12 h”, y la administración una vez al día, como “c/24 h”).

**Tabla 1: Interacciones entre tenofovir disoproxil fumarato y otros medicamentos**

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Recomendación relativa a la administración concomitante con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg
<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
<b>Antirretrovirales</b>		
<b>Inhibidores de la proteasa</b>		
Atazanavir/Ritonavir (300 c/24 h/100 c/24 h/300 c/24 h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C <sub>max</sub> : ↓ 28% C <sub>min</sub> : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 34% C <sub>min</sub> : ↑ 29%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Lopinavir/Ritonavir (400 c/12 h/100 c/12 h/300 c/24 h)	Lopinavir/ritonavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver sección 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 c/12 h /300 c/24 h)	Darunavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de darunavir/ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada (ver sección 4.4).

<b>INTIs</b>		
Didanosina	La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado casos raros de pancreatitis y acidosis láctica, algunos de los cuales provocaron la muerte. La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración de una dosis menor de didanosina, 250 mg, junto con tenofovir disoproxil fumarato se ha asociado con un elevado número de casos de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.	No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina (ver sección 4.4).
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Tenofovir disoproxil fumarato no debe administrarse simultáneamente con adefovir dipivoxil (ver sección 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se coadministró tenofovir disoproxil fumarato con entecavir.

*Estudios realizados con otros medicamentos:* No hubo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato de forma conjunta con emtricitabina, lamivudina, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (potenciado con ritonavir), metadona, ribavirina, rifampicina, tacrolimus, o el anticonceptivo hormonal norgestimato/etinil estradiol.

Tenofovir disoproxil fumarato debe ingerirse con alimentos puesto que éstos potencian la biodisponibilidad de tenofovir (ver sección 5.2).

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

##### *Embarazo*

Se dispone de datos clínicos limitados en el embarazo para tenofovir disoproxil fumarato.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos del tenofovir disoproxil fumarato sobre el embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Solo debe utilizarse tenofovir disoproxil fumarato durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto.

Dado que se desconocen los riesgos potenciales sobre los fetos humanos, el uso de tenofovir disoproxil fumarato en mujeres en edad fértil debe ir acompañado del uso de métodos anticonceptivos eficaces.

### *Lactancia*

En estudios con animales se ha demostrado la presencia de tenofovir en la leche materna. Se desconoce si tenofovir se excreta en la leche humana. Por ello se recomienda que las mujeres que sean tratadas con tenofovir disoproxil fumarato no alimenten a sus hijos con la leche materna.

Como regla general, se recomienda que las mujeres con infección del VIH y VHB no alimenten a sus hijos con la leche materna para evitar la transmisión del VIH y VHB.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los pacientes deben saber que se han notificado mareos durante el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato.

## **4.8 Reacciones adversas**

### ***a. Resumen del perfil de seguridad***

*VIH-1 y hepatitis B:* En pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato, se han notificado acontecimientos raros de insuficiencia renal, fallo renal y tubulopatía proximal renal (incluyendo Síndrome de Fanconi), que a veces llevan a anomalías óseas (que contribuyen rara vez a fracturas). Se recomienda monitorizar la función renal de los pacientes que reciben Viread (ver sección 4.4).

*VIH-1:* Cabe esperar que aproximadamente un tercio de los pacientes experimenten reacciones adversas tras el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Estas reacciones suelen ser efectos gastrointestinales leves a moderados. Aproximadamente un 1% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato interrumpió el tratamiento debido a efectos gastrointestinales.

Acidosis láctica, hepatomegalia severa con esteatosis y lipodistrofia, están asociadas con tenofovir disoproxil fumarato (ver secciones 4.4 y 4.8c).

No se recomienda la co-administración de Viread y didanosina ya que puede ocasionar un riesgo aumentado de reacciones adversas (ver sección 4.5). Se han notificado casos raros de pancreatitis y acidosis láctica, algunos de los cuales provocaron la muerte (ver sección 4.4).

*Hepatitis B:* Cabe esperar que aproximadamente un cuarto de los pacientes experimente reacciones adversas tras el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato, la mayoría de las cuales son leves. En ensayos clínicos con pacientes infectados por VHB, la reacción adversa que ocurrió más frecuentemente con tenofovir disoproxil fumarato fue náuseas (5,4%).

Se ha notificado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes en tratamiento así como en pacientes que habían interrumpido el tratamiento de la hepatitis B (ver sección 4.4).

### ***b. Resumen tabulado de reacciones adversas***

La evaluación de las reacciones adversas de tenofovir disoproxil fumarato se basa en los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. Todas las reacciones adversas se presentan en la Tabla 2.

*Ensayos clínicos de VIH-1:* La evaluación de las reacciones adversas a partir de los datos de los ensayos clínicos de VIH-1 se basa en la experiencia de dos ensayos en 653 pacientes, que ya habían recibido tratamiento antirretroviral, tratados con tenofovir disoproxil fumarato (n = 443) o placebo (n = 210) durante 24 semanas en combinación con otros medicamentos antirretrovirales y también en un estudio doble ciego comparativo y controlado en el cual 600 pacientes *naïve* recibieron tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) (n = 299) o estavudina (n = 301) en combinación con lamivudina y efavirenz durante 144 semanas.

*Ensayos clínicos de Hepatitis B:* La evaluación de las reacciones adversas a partir de los datos de los ensayos clínicos de VHB se basa principalmente en la experiencia obtenida en dos ensayos clínicos doble ciego controlados en los cuales 641 pacientes con hepatitis B crónica y enfermedad hepática compensada fueron tratados con 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato) administrados una vez al día (n = 426), o con 10 mg de adefovir dipivoxil administrados una vez al día (n = 215) durante 48 semanas.

El tratamiento continuado con tenofovir disoproxil fumarato hasta 144 semanas en estos ensayos, no reveló ninguna nueva reacción adversa ni cambios en el perfil de tolerabilidad (naturaleza o gravedad de las reacciones adversas).

Pacientes con enfermedad hepática descompensada: Se evaluó el perfil de seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con enfermedad hepática descompensada en un ensayo doble ciego con control activo (GS-US-174-0108) en el cual los pacientes recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato (n = 45), o emtricitabina más tenofovir disoproxil fumarato (n = 45), o entecavir (n = 22), durante 48 semanas.

En el brazo de tratamiento de tenofovir disoproxil fumarato, el 7% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a un acontecimiento adverso, el 9% experimentaron un incremento confirmado de creatinina sérica  $\geq 0,5$  mg/dl o fosfato sérico confirmado de  $< 2$  mg/dl durante la semana 48; y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los brazos que contenían tenofovir y el brazo de entecavir. Los pacientes con un índice CPT basal alto tuvieron un riesgo mayor de desarrollar acontecimientos adversos graves (ver sección 4.4).

Se diagnosticó carcinoma hepatocelular en 3 pacientes en el grupo de tenofovir disoproxil fumarato y dos pacientes en el grupo de tenofovir disoproxil fumarato murieron durante el ensayo.

Las reacciones adversas con sospecha (o al menos posibilidad) de estar relacionadas con el tratamiento a partir de la experiencia en ensayos clínicos y post-comercialización, están enumeradas a continuación según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), o raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

**Tabla 2: Resumen tabulado de reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxil fumarato a partir de la experiencia en ensayos clínicos y post-comercialización**

<b>Frecuencia</b>	<b>Tenofovir disoproxil fumarato</b>
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>	
Muy frecuente:	hipofosfatemia <sup>1</sup>
Poco frecuente:	hipopotasemia <sup>1</sup>
Rara:	acidosis láctica <sup>3</sup>
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Muy frecuente:	mareos
Frecuente:	dolor de cabeza
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Muy frecuente:	diarrea, vómitos, náuseas
Frecuente:	dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuente:	pancreatitis <sup>3</sup>
<i>Trastornos hepato biliares:</i>	
Frecuente:	incremento de transaminasas
Rara:	esteatosis hepática <sup>3</sup> , hepatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Muy frecuente:	exantema
Rara:	angioedema

<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	
Poco frecuente:	rabdomiolisis <sup>1</sup> , debilidad muscular <sup>1</sup>
Rara:	osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) <sup>1,2</sup> , miopatía <sup>1</sup>
<i>Trastornos renales y urinarios:</i>	
Poco frecuente:	incremento de creatinina
Rara:	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi), nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) <sup>2</sup> , diabetes insípida nefrogénica
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Muy frecuente:	astenia
Frecuente:	cansancio

<sup>1</sup> Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta, no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxil fumarato.

<sup>2</sup> Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia post-comercialización pero no se observó en los ensayos clínicos aleatorizados controlados o en el programa de acceso expandido de tenofovir disoproxil fumarato. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a tenofovir disoproxil fumarato en ensayos clínicos aleatorizados controlados y en el programa de acceso expandido (n = 7.319).

<sup>3</sup> Para más detalles, ver sección *c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*.

### ***c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas***

#### ***VIH-1 y hepatitis B:***

Ya que Viread puede causar daño renal, se recomienda monitorizar la función renal (ver secciones 4.4 y 4.8a).

#### ***VIH-1:***

Interacción con didanosina: No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina ya que genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina (ver sección 4.5). Se han notificado raros casos de pancreatitis y acidosis láctica, a veces con resultado fatal.

***Lípidos, lipodistrofia y anomalías metabólicas:*** La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia (ver sección 4.4).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo) (ver sección 4.4).

En un ensayo clínico controlado a 144 semanas que comparaba tenofovir disoproxil fumarato con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes *naïve*, los pacientes que recibieron tenofovir disoproxil fumarato mostraron una significativa menor incidencia de lipodistrofia en comparación con los pacientes que recibieron estavudina. El grupo de tenofovir disoproxil fumarato también tuvo incrementos medios significativamente menores en triglicéridos en ayunas y en colesterol total que el grupo comparador.

***Síndrome de Reconstitución Inmune:*** Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas (ver sección 4.4).

***Osteonecrosis:*** Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

*Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis:* Se han notificado casos de acidosis láctica, generalmente asociada a esteatosis hepática, con el uso de análogos de nucleósidos. Se debe interrumpir el tratamiento con análogos de nucleósidos si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva, o rápidas elevaciones de los niveles de aminotransferasas (ver sección 4.4).

#### *Hepatitis B:*

*Exacerbaciones de la hepatitis durante el tratamiento:* En ensayos clínicos en pacientes que no habían recibido antes tratamiento con nucleósidos se produjeron elevaciones de ALT > 10 veces el LSN (límite superior de la normalidad) y > 2 veces el nivel basal, en el 2,6% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato. Las elevaciones de ALT durante el tratamiento tuvieron un tiempo medio de inicio de 8 semanas, y se resolvieron con el tratamiento continuado, y, en la mayoría de los casos, se asociaron con una reducción  $\geq 2 \log_{10}$  copias/ml en la carga viral que precedió o coincidió con la elevación de ALT. Se recomienda la monitorización periódica de la función hepática durante el tratamiento (ver sección 4.4).

*Exacerbaciones de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento:* En pacientes infectados por VHB, han aparecido evidencias clínicas y de laboratorio de exacerbaciones de la hepatitis tras interrumpir el tratamiento de VHB (ver sección 4.4).

#### **d. Población pediátrica**

Para niños menores de 18 años de edad, no hay suficientes datos de seguridad disponibles. Viread no está recomendado en esta población (ver sección 4.2).

#### **e. Otra(s) población(es) especial(es)**

*Pacientes de edad avanzada:* Tenofovir disoproxil fumarato no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad. Los pacientes ancianos es más probable que tengan la función renal disminuida, por tanto debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes ancianos con tenofovir disoproxil fumarato (ver sección 4.4).

*Pacientes con insuficiencia renal:* Dado que tenofovir disoproxil fumarato puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal en cualquier paciente con insuficiencia renal tratado con Viread (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

## **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, debe vigilarse al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver secciones 4.8 y 5.3), y administrarse tratamiento de apoyo si fuera necesario.

Tenofovir puede ser eliminado mediante la hemodiálisis; la media de aclaramiento durante la hemodiálisis del tenofovir es 134 ml/min. La eliminación de tenofovir por diálisis peritoneal no ha sido estudiada.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

*Grupo farmacoterapéutico:* Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa, código ATC: J05AF07

*Mecanismo de acción:* Tenofovir disoproxil fumarato es la sal fumarato del profármaco tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil es absorbido y transformado al principio activo tenofovir, que es un análogo de nucleósido monofosfato (nucleótido). Posteriormente, Tenofovir se transforma en el metabolito activo, difosfato de tenofovir, un provocador de la terminación de la cadena, por enzimas celulares expresadas de forma constitutiva. El difosfato de tenofovir tiene una semivida intracelular de 10 horas en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) activadas, y de 50 horas en dichas

células en reposo. El difosfato de tenofovir inhibe la transcriptasa inversa del VIH-1 y la polimerasa del VHB, al competir con el sustrato natural desoxirribonucleótido por el sitio de unión, y se incorpora al ADN provocando la terminación de la cadena. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas celulares  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$ . A concentraciones de hasta 300  $\mu\text{mol/l}$ , se ha observado también que tenofovir no tiene efecto en la síntesis del ADN mitocondrial o en la producción de ácido láctico en ensayos *in vitro*.

#### *Datos relativos al VIH:*

*Actividad antiviral 'in vitro' relativa al VIH:* La concentración de tenofovir necesaria para producir un 50% de inhibición ( $\text{CI}_{50}$ ) de la cepa salvaje VIH-1<sub>IIIIB</sub> de referencia de laboratorio es 1-6  $\mu\text{mol/l}$  en líneas celulares linfoides y 1,1  $\mu\text{mol/l}$  para el subtipo B del VIH-1 primario aislado en PBMCs. Tenofovir también actúa contra el VIH-1, subtipos A, C, D, E, F, G, y O, y contra VIH<sub>BaL</sub> en macrófagos/células monocíticas primarias. Tenofovir es activo *in vitro* frente al VIH-2, con una  $\text{CI}_{50}$  de 4,9  $\mu\text{mol/l}$  en células MT-4.

*Resistencia:* Se han seleccionado *in vitro* y en algunos pacientes (ver *Resultados clínicos*), cepas de VIH-1 con una disminución de la sensibilidad a tenofovir y que expresan una mutación K65R en la transcriptasa inversa. Tenofovir disoproxil fumarato debe evitarse en pacientes pretratados con antirretrovirales que tienen cepas portadoras de la mutación K65R (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos en pacientes que habían sido previamente tratados se ha valorado la actividad anti-VIH de tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) frente a cepas de VIH-1 resistentes a los inhibidores de nucleósidos. Los resultados indican que los pacientes cuyo VIH expresa 3 o más mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAMs) que incluyen la mutación M41L o la mutación L210W de la transcriptasa inversa, mostraron sensibilidad reducida al tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato).

*Resultados clínicos:* Se ha demostrado los efectos de tenofovir disoproxil fumarato en adultos infectados con VIH-1 tanto pretratados como *naive* en ensayos de 48 semanas de duración.

550 pacientes pretratados con terapia antirretroviral fueron tratados en el ensayo GS-99-907 con placebo o con 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) durante 24 semanas. El recuento celular basal medio de CD4 era de 427 células/ $\text{mm}^3$ , el nivel medio inicial del ARN plasmático del VIH-1 era de 3,4  $\log_{10}$  copias/ml (78% de los pacientes presentaban una carga viral < 5.000 copias/ml) y la duración media del tratamiento previo de VIH era de 5,4 años. El análisis genotípico basal del VIH aislado en 253 pacientes reveló que el 94% de los pacientes tenían mutaciones de resistencia a VIH-1 asociadas a los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, un 58% tenían mutaciones asociadas a inhibidores de la proteasa y un 48% tenían mutaciones asociadas a los no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa.

En la semana 24, el cambio medio ponderado por tiempo desde el inicio en los niveles del ARN del VIH-1  $\log_{10}$  en plasma ( $\text{DAVG}_{24}$ ) fue de -0,03  $\log_{10}$  copias/ml para el grupo de placebo y -0,61  $\log_{10}$  copias/ml para el de 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) ( $p < 0,0001$ ). Se observó una diferencia estadísticamente significativa en favor de 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) en el cambio medio ponderado por tiempo desde el punto de partida a la semana 24 ( $\text{DAVG}_{24}$ ) para el recuento de CD4 (+13 células/ $\text{mm}^3$  para 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) comparado con -11 células/ $\text{mm}^3$  para placebo, valor- $p = 0,0008$ ). La respuesta antiviral de tenofovir disoproxil fumarato se mantuvo durante 48 semanas ( $\text{DAVG}_{48}$  fue de -0,57  $\log_{10}$  copias/ml, la proporción de pacientes con ARN del VIH-1 por debajo de 400 ó 50 copias/ml fue de 41% y 18% respectivamente). Ocho (2%) pacientes tratados con 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) desarrollaron la mutación K65R durante las primeras 48 semanas.

El estudio GS-99-903 a 144 semanas, doble ciego con control activo, evaluó la eficacia y seguridad de 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) frente a estavudina cuando se utilizan en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes infectados por VIH-1 *naive* al tratamiento antirretroviral. El recuento medio basal de células CD4 fue de 279 células/ $\text{mm}^3$ , el nivel medio basal

de ARN del VIH-1 fue de 4,91 log<sub>10</sub> copias/ml, el 19% de los pacientes tenían una infección sintomática por el VIH-1 y el 18% padecía SIDA. Los pacientes fueron estratificados según el nivel basal de ARN del VIH-1 y el número de células CD4. El 43% de los pacientes tenía una carga viral basal > 100.000 copias/ml y el 39% tenía un recuento de células CD4 < 200 células/ml.

En un análisis con intención de tratar (se consideraron fallos los datos perdidos y la interrupción en el tratamiento antirretroviral (TAR), la proporción de pacientes con ARN de VIH-1 por debajo de 400 copias/ml y 50 copias/ml a las 48 semanas de tratamiento fueron 80% y 76% respectivamente en el grupo tratado con 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) comparados con el 84% y 80% en el grupo de estavudina. A las 144 semanas, la proporción de pacientes con RNA de VIH-1 por debajo de 400 copias/ml y de 50 copias/ml fue de 71% y 68% respectivamente en el grupo de 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato), comparado con el 64% y 63% en el grupo de la estavudina.

El cambio medio desde el nivel basal de ARN del VIH-1 y el recuento de CD4 a las 48 semanas de tratamiento fue similar para los dos grupos de tratamiento (-3,09 y -3,09 log<sub>10</sub> copias/ml; +169 y 167 células/mm<sup>3</sup> en el grupo tratado con 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) y estavudina respectivamente). A las 144 semanas de tratamiento, el cambio medio desde el nivel basal permanece similar en ambos grupos de tratamiento (-3,07 y -3,03 log<sub>10</sub> copias/ml; +263 y +283 células/mm<sup>3</sup> en el grupo de 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato) y en el de estavudina respectivamente). Se ha observado una respuesta constante al tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) medida independientemente de los niveles basales de ARN del VIH-1 y el número de células CD4.

La mutación K65R ocurrió en un porcentaje ligeramente mayor de pacientes en el grupo de tenofovir disoproxil fumarato que en el grupo del tratamiento control (2,7% vs. 0,7%). La resistencia a efavirenz o lamivudina estuvo precedida o coincidió con el desarrollo de la mutación K65R en todos los casos. Ocho pacientes en el grupo de 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato) tenían VIH que expresó la K65R, siete de estos ocurrieron durante las 48 primeras semanas de tratamiento y el último en la semana 96. No se observó el desarrollo de más K65R hasta la semana 144. En los análisis genotípicos y fenotípicos no hay evidencia de otros patrones de resistencias a tenofovir.

#### *Datos relativos al VHB:*

*Actividad antiviral in vitro relativa al VHB:* Se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de tenofovir frente al VHB, en la línea celular HepG 2.2.15. Los valores de CI<sub>50</sub> para tenofovir estuvieron en el rango de 0,14 a 1,5 μmol/l, con valores > 100 μmol/l de CC<sub>50</sub> (concentración de citotoxicidad 50%).

*Resistencia:* No se han identificado mutaciones del VHB asociadas con resistencia a tenofovir disoproxil fumarato (ver *Resultados clínicos*). En ensayos realizados en células, las cepas del VHB que expresaban las mutaciones rtV173L, rtL180M, y rtM204I/V, asociadas con resistencia a lamivudina y telbivudina, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 0,7- a 3,4- veces que la del virus salvaje. Las cepas del VHB que expresaban las mutaciones rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V y rtM250V, asociadas con resistencia a entecavir, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 0,6- a 6,9- veces que la del virus salvaje. Las cepas del VHB que expresaban las mutaciones de resistencia rtA181V y rtN236T asociadas a adefovir, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 2,9- a 10- veces que la del virus salvaje. Los virus que contenían la mutación rtA181T continuaron siendo sensibles a tenofovir con valores de CI<sub>50</sub> 1,5 veces que los del virus salvaje.

*Resultados clínicos:* La demostración del beneficio de tenofovir disoproxil fumarato en enfermedad compensada y descompensada se basa en las respuestas virológica, bioquímica y serológica en adultos con hepatitis B crónica con HBeAg positivo y HBeAg negativo. Los pacientes tratados incluyen a aquellos que eran naïve, pacientes anteriormente tratados con lamivudina, pacientes anteriormente tratados con adefovir dipivoxil, y pacientes que ya tenían en el nivel basal mutaciones de resistencia a lamivudina y/o a adefovir dipivoxil. También se ha demostrado beneficio basado en las respuestas histológicas en pacientes compensados.

*Experiencia en pacientes con enfermedad hepática compensada a las 48 semanas (ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103):* Los resultados obtenidos a lo largo de 48 semanas en dos ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados, fase III, en los que se compararon tenofovir disoproxil fumarato y adefovir dipivoxil en pacientes con enfermedad hepática compensada, se incluyen más abajo en la Tabla 3. El ensayo GS-US-174-0103 se realizó en 266 pacientes HBeAg positivo (aleatorizados y tratados), mientras que el ensayo GS-US-174-0102 se realizó en 375 pacientes HBeAg negativo y HBeAc positivo (aleatorizados y tratados).

En ambos ensayos, tenofovir disoproxil fumarato fue significativamente superior a adefovir dipivoxil para la variable principal de eficacia de respuesta completa (definida como niveles de DNA del VHB < 400 copias/ml y mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en el índice de fibrosis de Knodell). El tratamiento con tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) también se asoció con una proporción significativamente mayor de pacientes con DNA del VHB < 400 copias/ml, cuando se comparó con el tratamiento con adefovir dipivoxil 10 mg. Con ambos tratamientos se obtuvieron resultados similares con respecto a la respuesta histológica (definida como mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento del índice fibrosis de Knodell) en la semana 48 (ver la Tabla 3).

En el ensayo GS-US-174-0103 una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de tenofovir disoproxil fumarato que en el de adefovir dipivoxil, presentó un nivel normal de ALT y consiguió la pérdida de HBsAg en la semana 48 (ver la Tabla 3).

**Tabla 3: Parámetros de eficacia en pacientes HBeAg positivos compensados y HBeAg negativos en la semana 48**

Parámetro	Ensayo 174-0102 (HBeAg negativo)		Ensayo 174-0103 (HBeAg positivo)	
	Tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) n = 250	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 125	Tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) n = 176	Adefovir dipivoxil 10 mg n = 90
<b>Respuesta completa (%)<sup>a</sup></b>	71*	49	67*	12
<b>Histología</b>				
Respuesta histológica (%) <sup>b</sup>	72	69	74	68
<b>Mediana de la reducción de DNA del VHB con respecto al nivel basal<sup>c</sup></b> (log <sub>10</sub> copias/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
<b>DNA del VHB (%)</b> < 400 copias/ml (< 69 UI/ml)	93*	63	76*	13
<b>ALT (%)</b> ALT Normalizada <sup>d</sup>	76	77	68*	54
<b>Serología (%)</b>				
Pérdida de HBeAg/ seroconversión	N/A	N/A	22/21	18/18
Pérdida de HBsAg/ seroconversión	0/0	0/0	3*/1	0/0

\* Valor-p *versus* adefovir dipivoxil < 0,05, <sup>a</sup> Respuesta completa definida como niveles de DNA del VHB < 400 copias/ml y mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en la fibrosis de Knodell, <sup>b</sup> Mejoría del índice necroinflamatorio de Knodell de al menos 2 puntos sin empeoramiento en la fibrosis de Knodell, <sup>c</sup> El cambio de la mediana desde el nivel basal del DNA del VHB solamente refleja la diferencia entre el nivel basal de DNA del VHB y el límite de detección (LD) del ensayo, <sup>d</sup> La población utilizada para el análisis de la normalización de los niveles de ALT incluía sólo pacientes con un nivel de ALT por encima del LSN en el momento basal. N/A= no aplicable.

Tenofovir disoproxil fumarato se asoció con una proporción significativamente mayor de pacientes con DNA del VHB indetectable (< 169 copias/ml [< 29 UI/ml]; límite de cuantificación de VHB de la técnica Cobas Taqman de Roche), cuando se comparó con adefovir dipivoxil (ensayo GS-US-174-0102; 91%, 56% y ensayo GS-US-174-0103; 69%, 9%).

Cuando se combinaron los ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103, la respuesta al tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato fue comparable en pacientes que ya habían sido tratados con nucleósidos (n = 51) y en aquellos que no habían recibido tratamiento anterior con nucleósidos (n = 375) y en pacientes con niveles de ALT normal (n = 21) y ALT anormal (n = 405) en el momento basal. Cuarenta y nueve de los 51 pacientes que ya habían sido tratados con nucleósidos habían recibido lamivudina. El 73% de los pacientes anteriormente tratados con nucleósidos y el 69% de los pacientes que no habían sido tratados antes con nucleósidos alcanzaron una respuesta completa al tratamiento; el 90% de los pacientes que sí habían sido tratados antes con nucleósidos y el 88% de los que no habían sido tratados antes con nucleósidos alcanzaron una supresión < 400 copias/ml de DNA del VHB. Todos los pacientes con ALT normal en el momento basal y el 88% de los pacientes con ALT anormal en el momento basal, alcanzaron una supresión < 400 copias/ml de DNA del VHB.

*Experiencia más allá de 48 semanas en los ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103:* En los ensayos GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103, tras recibir tratamiento doble ciego durante 48 semanas (245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato), o 10 mg de adefovir dipivoxil), los pacientes pasaron, sin interrupción del tratamiento, a la fase abierta con tenofovir disoproxil fumarato. En el ensayo GS-US-174-0102, el 90% y 88% de los pacientes y en el ensayo GS-US-174-0103, el 82% y 92% de los pacientes que fueron aleatorizados a tenofovir disoproxil fumarato o a adefovir dipivoxil, respectivamente, completaron 96 semanas de tratamiento. En el ensayo GS-US-174-0102, 328 de 375 pacientes (87%) continuaron el tratamiento hasta la semana 144, mientras que en el ensayo GS-US-174-0103, 214 de 266 pacientes (80%) continuaron el tratamiento hasta la semana 144. En ambos en la semana 96 y en la semana 144, se mantuvieron la supresión viral y las respuestas bioquímica y serológica con el tratamiento continuado con tenofovir disoproxil fumarato, (ver a continuación Tabla 4).

**Tabla 4: Parámetros de eficacia en pacientes compensados HBeAg positivo y HBeAg negativo en la semana 96 y en la semana 144 con tratamiento abierto**

Parámetro <sup>a</sup>	Ensayo 174-0102 (HBeAg negativo)				Ensayo 174-0103 (HBeAg positivo)			
	Tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) n = 250		Adefovir dipivoxil 10 mg pasado a tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) n = 125		Tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) n = 176		Adefovir dipivoxil 10 mg pasado a tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) n = 90	
	96 se- manas <sup>b</sup>	144 se- manas <sup>c</sup>	96 se- manas <sup>c</sup>	144 se- manas <sup>f</sup>	96 se- manas <sup>b</sup>	144 se- manas <sup>c</sup>	96 se- manas <sup>c</sup>	144 se- manas <sup>f</sup>
<b>DNA del VHB (%)</b> < 400 copias/ml (< 69 UI/ml)	90	87	89	88	76	72	74	71
<b>ALT (%)</b> ALT Normalizada <sup>d</sup>	72	73	68	70	60	55	65	61
<b>Serología (%)</b> Pérdida de HBeAg/ seroconversión	N/A	N/A	N/A	N/A	26/23	29/23	24/20	33/26
Pérdida de HBsAg/ seroconversión	0/0	0/0	0/0	0/0	5/4	8/6 <sup>g</sup>	6/5	8/7 <sup>g</sup>

<sup>a</sup> Basado en el algoritmo de Evaluación a Largo Plazo (Análisis ELP) – Los pacientes que interrumpieron el ensayo en algún momento antes de la semana 144 debido a un criterio de finalización definido en el protocolo, así como aquellos que completaron la semana 144, están incluidos en el denominador, <sup>b</sup> 48 semanas doble ciego con tenofovir disoproxil fumarato seguidas de 48 semanas en abierto, <sup>c</sup> 48 semanas doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 48 semanas en abierto con tenofovir disoproxil fumarato, <sup>d</sup> La población utilizada para el análisis de la normalización de los niveles de ALT incluía sólo pacientes con un nivel de ALT por encima del LSN en el momento basal. <sup>e</sup> 48 semanas doble ciego con tenofovir disoproxil fumarato seguidas de 96 semanas en abierto, <sup>f</sup> 48 semanas doble ciego con adefovir dipivoxil seguidas de 96 semanas en abierto con tenofovir disoproxil fumarato, <sup>g</sup> Las cifras que se presentan son porcentajes acumulados basados en un análisis Kaplan Meier (KM-ITT), N/A= no aplicable.

*Experiencia en pacientes coinfectados con VIH y previamente tratados con lamivudina:* En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, de 48 semanas de duración en el que se administró tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) a pacientes coinfectados con VIH-1 y hepatitis B crónica que habían sido previamente tratados con lamivudina (ensayo ACTG 5127), el nivel sérico medio de DNA del VHB en el momento basal en pacientes aleatorizados al grupo de tenofovir fue de 9,45 log<sub>10</sub> copias/ml (n = 27). El tratamiento con tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) se asoció con un cambio medio en el nivel sérico de DNA del VHB de -5,74 log<sub>10</sub> copias/ml (n = 18) con respecto al nivel basal, en pacientes en los que se disponía de datos en la semana 48. Además, el 61% de los pacientes presentó valores normales de ALT en la semana 48.

*Experiencia en pacientes con replicación viral persistente:* La eficacia y seguridad de tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) o tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) administrado junto con 200 mg de emtricitabina ha sido evaluada en un ensayo aleatorizado, doble ciego (ensayo GS-US-174-0106), en pacientes HBeAg positivo y HBeAg negativo que presentaron viremia persistente (DNA del VHB  $\geq 1.000$  copias/ml) mientras recibieron adefovir dipivoxil 10 mg durante más de 24 semanas. En el momento basal, el 57% de los pacientes aleatorizados a tenofovir disoproxil fumarato frente al 60% de los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento con emtricitabina más tenofovir disoproxil fumarato, habían sido previamente tratados con lamivudina. De forma general en la semana 24, un 66% (35/53) de los pacientes tratados con un régimen que contenía tenofovir disoproxil fumarato presentaron niveles de DNA del VHB  $< 400$  copias/ml ( $< 69$  UI/ml), frente a un 69% (36/52) de pacientes tratados con emtricitabina más tenofovir disoproxil fumarato ( $p = 0,672$ ). Además, el 55% (29/53) de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato tuvieron DNA del VHB indetectable ( $< 169$  copias/ml [ $< 29$  UI/ml]; límite de cuantificación del ensayo de VHB Roche Cobas TaqMan) frente al 60% (31/52) de los pacientes tratados con emtricitabina más tenofovir disoproxil fumarato ( $p=0,504$ ). Las comparaciones entre los tratamientos hasta la semana 24 son difíciles de interpretar dado que los investigadores tenían la opción de intensificar el tratamiento hacia la fase abierta con emtricitabina más tenofovir disoproxil. Se están realizando ensayos a largo plazo para evaluar el beneficio/riesgo de la biterapia con emtricitabina más tenofovir disoproxil fumarato en pacientes mono infectados con VHB.

Experiencia en pacientes con enfermedad hepática descompensada a 48 semanas: El ensayo GS-US-174-0108 es un ensayo aleatorizado, doble ciego, con control activo que evalúa la eficacia y la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato ( $n = 45$ ), emtricitabina más tenofovir disoproxil fumarato ( $n = 45$ ), y entecavir ( $n = 22$ ), en pacientes con enfermedad hepática descompensada. En el brazo de tratamiento de tenofovir disoproxil fumarato, los pacientes tenían una media del índice de CPT de 7,2, una media de de DNA del VHB de 5,8  $\log_{10}$  copias/ml y una media de ALT sérico de 61 U/l en el nivel basal. El cuarenta y dos por ciento (19/45) de los pacientes tenían al menos 6 meses de experiencia previa con lamivudina, el 20% (9/45) de los pacientes tenían experiencia previa con adefovir dipivoxil, y 9 de 45 pacientes (20%) tenían mutaciones de resistencia a lamivudina y/o a adefovir dipivoxil en el nivel basal. Las variables co-primarias de seguridad fueron el abandono debido a un acontecimiento adverso y el incremento confirmado de creatinina sérica  $\geq 0,5$  mg/dl o fosfato sérico confirmado de  $< 2$  mg/dl.

En pacientes con índices CPT  $\leq 9$ , los grupos de tratamiento de tenofovir disoproxil fumarato 74% (29/39), y de emtricitabina más tenofovir disoproxil fumarato 94% (33/35), alcanzaron unos niveles de DNA del VHB de  $< 400$  copias/ml tras 48 semanas de tratamiento.

En general, los datos derivados de este ensayo son demasiado limitados para extraer unas conclusiones definitivas sobre la comparación de emtricitabina más tenofovir disoproxil fumarato frente a tenofovir disoproxil fumarato (ver abajo la Tabla 5).

**Tabla 5: Parámetros de seguridad y eficacia en pacientes descompensados en la semana 48**

Parámetro	Ensayo 174-0108		
	Tenofovir disoproxil 245 mg (en forma de fumarato) (n = 45)	Emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil 245 mg (en forma de fumarato) (n = 45)	Entecavir (0,5 mg ó 1 mg) n = 22
<b>Fallo de tolerabilidad</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
<b>Incremento confirmado de creatinina sérica ≥ 0.5 mg/dl desde el nivel basal, o fostato sérico confirmado de &lt; 2 mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
<b>DNA del VHB n (%)</b> < 400 copias/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
<b>ALT n (%)</b> ALT normal	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
<b>≥ 2 puntos de disminución de CPT desde el nivel basal</b> n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
<b>Cambio medio desde el nivel basal en el índice CPT</b>	-0,8	-0,9	-1,3
<b>Cambio medio desde el nivel basal en el índice MELD</b>	-1,8	-2,3	-2,6

<sup>a</sup> valor-p comparando la combinación de los brazos que tenofovir *versus* el brazo de entecavir = 0,622,

<sup>b</sup> valor-p comparando la combinación de los brazos que tenofovir *versus* el brazo de entecavir = 1,000.

**Resistencia clínica:** Cuatrocientos veintiséis pacientes HBeAg negativo (GS-US-174-0102, n = 250) y HBeAg positivo (GS-US-174-0103, n = 176) fueron evaluados para observar si aparecían cambios genotípicos en la polimerasa del VHB desde el momento basal. Las evaluaciones genotípicas realizadas en todos los pacientes que se aleatorizaron inicialmente al grupo de tenofovir disoproxil fumarato (es decir, excluyendo a los pacientes que recibieron adefovir dipivoxil en doble ciego y luego pasaron a tenofovir disoproxil fumarato en abierto) con DNA del VHB > 400 copias/ml en la semana 48 (n = 39), en la semana 96 (n = 24) y en la semana 144 (n = 6) en tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato en monoterapia, mostraron que no se habían desarrollado mutaciones asociadas con resistencia a tenofovir disoproxil fumarato.

En el ensayo GS-US-174-0108, 45 pacientes (incluyendo 9 pacientes con mutaciones de resistencia en el nivel basal a lamivudina y/o adefovir dipivoxil) recibieron tenofovir disoproxil fumarato hasta 48 semanas. Los datos genotípicos de la pareja de aislados de VHB a nivel basal y en tratamiento fueron atribuibles a 6/8 pacientes con DNA del VHB > 400 copias/ml. En estos aislados no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociados con resistencia a tenofovir disoproxil fumarato.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tenofovir disoproxil fumarato es un profármaco éster soluble en agua, el cual se convierte rápidamente *in vivo* en tenofovir y formaldehído.

Tenofovir se convierte intracelularmente en tenofovir monofosfato y en el componente activo tenofovir difosfato.

### Absorción

Tras la administración oral de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes infectados por VIH, tenofovir disoproxil fumarato es rápidamente absorbido y convertido en tenofovir. La administración de dosis múltiples de tenofovir disoproxil fumarato con una comida en pacientes infectados por VIH dio como resultado, de media (%CV) unos valores de tenofovir de  $C_{\text{máx}}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , y  $C_{\text{min}}$  de 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml y 64,4 (39,4%) ng/ml, respectivamente. Las concentraciones máximas de tenofovir en suero, se observan durante la hora siguiente a la administración en ayunas, y dentro de las dos horas cuando se administra con comida. La biodisponibilidad oral de tenofovir a partir de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes en ayunas fue aproximadamente de 25%. La administración de tenofovir disoproxil fumarato con una comida muy grasa mejoró la biodisponibilidad oral con un incremento del AUC de tenofovir de aproximadamente un 40% y de la  $C_{\text{máx}}$  de aproximadamente un 14%. Tras la primera dosis de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes que habían tomado alimento la media de la  $C_{\text{máx}}$  en suero estuvo en un rango de 213 a 375 ng/ml. Sin embargo, la administración de tenofovir disoproxil fumarato con una comida ligera no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de tenofovir.

### Distribución

Tras administración intravenosa se estimó que el volumen de distribución de tenofovir en estado de equilibrio es de aproximadamente 800 ml/kg. Después de la administración oral de tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir se distribuye a la mayoría de los tejidos, alcanzándose las concentraciones más altas en riñón, hígado y contenido intestinal (ensayos preclínicos). A concentraciones de tenofovir entre 0,01 y 25  $\mu\text{g/ml}$  la unión *in vitro* de tenofovir a proteínas tanto plasmáticas como séricas fue inferior a 0,7 y 7,2%.

### Biotransformación

Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxil fumarato ni tenofovir son sustratos para las enzimas CYP450. Además, a concentraciones sustancialmente más altas (aproximadamente 300 veces) que las observadas *in vivo*, tenofovir no inhibió *in vitro* el metabolismo de medicamentos mediado por cualquiera de las principales isoformas CYP450 humanas implicadas en la biotransformación de medicamentos (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, o CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil fumarato a una concentración de 100  $\mu\text{mol/l}$  no tuvo efecto en ninguna de las isoformas CYP450, excepto la CYP1A1/2, donde se observó una pequeña reducción (6%), pero estadísticamente significativa del metabolismo del sustrato de CYP1A1/2. Basado en estos datos, es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas en las que participen tenofovir disoproxil fumarato y medicamentos metabolizados por CYP450.

### Eliminación

Tenofovir es excretado principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, excretándose aproximadamente un 70-80% de la dosis en forma inalterada por la orina tras administración intravenosa. El aclaramiento total se estima en aproximadamente 230 ml/h/kg (aproximadamente 300 ml/min). El aclaramiento renal se estima en aproximadamente 160 ml/h/kg (aproximadamente 210 ml/min), lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa representa una parte importante de la eliminación de tenofovir. Tras la administración oral, la vida media final de tenofovir es aproximadamente de 12 a 18 horas.

Existen estudios que han establecido que la vía de secreción tubular activa hace pasar el tenofovir a las células del túbulo proximal mediante los transportadores humanos de aniones orgánicos (hOAT) 1 y 3 y lo excretan a la orina mediante la proteína resistente a polifármacos 4 (MRP 4).

### *Linealidad/no linealidad*

La farmacocinética de tenofovir fue independiente de la dosis de tenofovir disoproxil fumarato en un ámbito de dosis de 75 a 600 mg y no se vio afectada por dosis repetidas a ningún nivel de dosis.

### *Edad y género (sexo)*

Los escasos datos disponibles sobre la farmacocinética de tenofovir en mujeres no indican un efecto importante asociado al sexo.

No se han hecho estudios de farmacocinética en niños y adolescentes (menores de 18 años) ni en ancianos (mayores de 65 años).

No se ha estudiado la farmacocinética específica en diferentes grupos étnicos.

### *Insuficiencia renal*

Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir se determinaron después de la administración de una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxil a 40 pacientes no infectados con VIH ni con VHB, con varios grados de insuficiencia renal definida de acuerdo al aclaramiento de creatinina basal con los criterios de aclaramiento renal (CrCl) (función renal normal cuando el CrCl > 80 ml/min; leve con CrCl = 50-79 ml/min; moderada con CrCl = 30-49 ml/min y grave con CrCl = 10-29 ml/min). Comparándolos con pacientes con función renal normal, la exposición media (%CV) de tenofovir se incrementó desde 2.185 (12%) ng·h/ml en sujetos con CrCl > 80 ml/min hasta 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng·h/ml y 15.985 (45%) ng·h/ml en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave respectivamente. Se espera que las dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia renal, con aumento del intervalo de dosis, den lugar a concentraciones plasmáticas más altas y a menores niveles de  $C_{min}$  en pacientes con insuficiencia renal comparados con pacientes con función renal normal. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos hechos.

En pacientes con enfermedad renal en estado terminal (CrCl < 10 ml/min) que necesiten hemodiálisis, entre las diálisis la concentración de tenofovir aumenta sustancialmente después de 48 horas alcanzando una media de  $C_{max}$  de 1.032 ng/ml y una  $AUC_{0-48h}$  media de 42.857 ng·h/ml.

Se recomienda modificar el intervalo de dosificación de 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min o en los pacientes con enfermedad renal terminal que requieran diálisis (ver sección 4.2).

No se ha estudiado la farmacocinética de tenofovir en pacientes no sometidos a hemodiálisis con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes con enfermedad renal en estado terminal bajo diálisis peritoneal u otras formas de diálisis.

### *Insuficiencia hepática*

Se administró una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxil a pacientes no infectados por VIH ni por VHB, con distintos grados de insuficiencia hepática, definida según la clasificación de Child-Pugh-Turcotte (CPT). Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir no se alteraron sustancialmente en sujetos con insuficiencia hepática, lo cual sugiere que no se necesita un ajuste de dosis en estos sujetos. La media (%CV) de los valores de tenofovir de  $C_{máx}$  y  $AUC_{0-\infty}$  fue 223 (34,8%) ng/ml y 2.050 (50,8%) ng·h/ml, respectivamente, en sujetos normales, comparada con 289 (46,0%) ng/ml y 2.310 (43,5%) ng·h/ml en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 305 (24,8%) ng/ml y 2.740 (44,0%) ng·h/ml en sujetos con insuficiencia hepática grave.

### *Farmacocinética intracelular*

En células mononucleares de sangre periférica humana no proliferantes (PBMCs) la semivida de tenofovir difosfato fue de aproximadamente 50 horas, mientras que la semivida en PBMCs estimuladas con fitohemaglutinina fue de aproximadamente 10 horas.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Ensayos preclínicos realizados en ratas, perros y monos revelaron efectos de órgano diana en el tracto gastrointestinal, riñón, hueso y un descenso en la concentración de fosfato sérico. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la densidad mineral ósea (ratas y perros). Los resultados de los estudios en las ratas y monos indicaron que se produjo una disminución en la absorción intestinal de fosfatos atribuible al fármaco, con una posible reducción secundaria de la densidad mineral ósea. Sin embargo, no hay ninguna conclusión que pueda explicarnos el mecanismo subyacente de estas toxicidades.

Se realizaron ensayos de reproducción en ratas y conejos. No se observó ningún efecto en los parámetros de apareamiento o fertilidad ni en ningún parámetro fetal o de embarazo. No se produjeron alteraciones macroscópicas fetales de los tejidos blando o esquelético. Tenofovir disoproxil fumarato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en estudios peri- postnatales de toxicidad.

Se han realizado estudios de genotoxicidad que muestran que tenofovir disoproxil fumarato fue negativo en el ensayo *in vivo* del micronúcleo de la médula ósea de ratón, pero fue positivo para inducir mutaciones precoces en el ensayo *in vitro* de células de linfoma de ratón L5178Y en presencia o ausencia de la activación metabólica de S9. Tenofovir disoproxil fumarato dió positivo en el test de Ames (cepa TA 1535) en dos de tres ensayos, una vez en presencia de S9 mix (aumento de 6,2 a 6,8 veces) y otra vez en ausencia de S9 mix. Tenofovir disoproxil fumarato también fue ligeramente positivo en un test de síntesis no programado de ADN *in vivo/in vitro* en hepatocitos primarios de rata.

Tenofovir disoproxil fumarato no mostró ningún potencial carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad oral a largo plazo en ratas. Un estudio de carcinogenicidad oral a largo plazo en ratones mostró una baja incidencia de tumores duodenales, considerados como relacionados con altas concentraciones locales de tenofovir disoproxil fumarato en el tracto gastrointestinal a dosis de 600 mg/kg/día. Aunque el mecanismo de formación del tumor sea incierto, los hallazgos no parecen ser de relevancia para humanos.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### *Núcleo:*

Celulosa microcristalina (E460)  
Almidón pregelatinizado (sin gluten)  
Croscarmelosa sódica  
Lactosa Monohidrato  
Estearato de magnesio (E572)

#### *Cubierta:*

Lactosa monohidrato  
Hipromelosa (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Triacetato de glicerol (E1518)  
Laca de aluminio índigo carmín (E132)

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Período de validez

4 años

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Viread se presenta en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE), con un tapón a prueba de niños, que contienen 30 comprimidos recubiertos con película con un secante de gel de sílice.

Este medicamento está disponible en envases de 1 y 3 frascos, cada frasco contiene 30 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB21 6GT  
Reino Unido

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/200/001  
EU/1/01/200/002

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 5/febrero/2002  
Fecha de la última renovación: 7/febrero/2007

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
  
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

## **A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Nycomed Oranienburg GmbH  
Lehnitzstrasse 70-98  
D-16515 Oranienburg  
Alemania

Gilead Sciences Ltd  
Unit 13, Stillorgan Industrial Park  
Blackrock Co., Dublín  
Irlanda

Gilead Sciences Limited  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill Co. Cork  
Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

### **• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

### **• OTRAS CONDICIONES**

#### *Sistema de farmacovigilancia*

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe garantizar que el sistema de farmacovigilancia, tal y como se describe en la versión 6.0 (13/05/2010) incluida en la variación Tipo IA EMEA/H/C/419/IA/099 y en posteriores actualizaciones, se encuentra instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante todo el tiempo que permanezca en el mercado.

#### *Plan de Gestión de Riesgos*

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 8.1 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos.
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

*IPS:*

El titular de la autorización de comercialización remitirá los informes periódicos de seguridad (IPS) anualmente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**TEXTO DE LA ETIQUETA DEL FRASCO Y DEL EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Viread 245 mg comprimidos recubiertos con película  
Tenofovir disoproxil

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 245 mg de tenofovir disoproxil equivalente a 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato, ver prospecto para información adicional.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 comprimidos recubiertos con película.  
3 x 30 comprimidos recubiertos con película.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences Intl Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/01/200/001 30 comprimidos recubiertos con película.  
EU/1/01/200/002 3 x 30 comprimidos recubiertos con película.

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Viread [solo en el embalaje exterior]

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Viread 245 mg comprimidos recubiertos con película Tenofovir disoproxil

#### Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Viread y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Viread
3. Cómo tomar Viread
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Viread
6. Información adicional

## 1. QUÉ ES VIREAD Y PARA QUÉ SE UTILIZA

**Viread es un medicamento que se utiliza para tratar la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos mayores de 18 años.**

**Viread también se utiliza para tratar la hepatitis B crónica, una infección por el virus de la hepatitis B (VHB), en adultos.**

No hace falta que tenga VIH para ser tratado con Viread para el VHB.

Viread contiene el principio activo *tenofovir disoproxil*. Este principio activo es un fármaco *antirretroviral* o antiviral que se utiliza para tratar la infección por VIH, o VHB, o ambas. Tenofovir es un *nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa*, que se conoce generalmente como INTI y actúa interfiriendo en la función normal de unas enzimas (en el caso de VIH la *transcriptasa inversa* y en hepatitis B la *DNA polimerasa*) que son esenciales para que los virus se reproduzcan. Para el tratamiento de la infección por VIH, Viread debe usarse siempre en combinación con otros medicamentos.

**Este medicamento no es una cura para la infección por VIH.** Mientras esté tomando Viread podrá seguir teniendo infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por VIH.

También puede continuar transmitiendo el VIH o VHB a otros. Por tanto es importante que tome precauciones para evitar infectar a otras personas.

## 2. ANTES DE TOMAR VIREAD

#### No tome Viread

- **Si es alérgico** (hipersensible) a tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato, o a cualquiera de los demás componentes de Viread incluidos al final de este prospecto.

**Si este es su caso, informe a su médico inmediatamente y no tome Viread.**

## Tenga especial cuidado con Viread

- **Si ha tenido enfermedad renal o si sus análisis han mostrado problemas renales, informe a su médico.** Viread puede afectar a sus riñones. Antes de comenzar el tratamiento, su médico puede solicitar que se haga unos análisis de sangre para comprobar el funcionamiento de sus riñones y puede aconsejarle a que tome los comprimidos con menos frecuencia. Su médico también puede solicitar que se haga unos análisis de sangre durante el tratamiento para controlar sus riñones.

Viread normalmente no se toma junto con otros medicamentos que puedan dañar sus riñones (ver *Uso de otros medicamentos*). Si esto es inevitable, su médico controlará el funcionamiento de sus riñones una vez a la semana.

- **Si tiene más de 65 años, informe a su médico.** Viread no ha sido estudiado en pacientes mayores de 65 años. Si es mayor de esta edad y le han recetado Viread, su médico le controlará cuidadosamente.
- **No administre Viread a niños y adolescentes** menores de 18 años.
- **Hable con su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática, incluyendo hepatitis.** Los pacientes con enfermedad hepática incluyendo hepatitis crónica B ó C, tratados con antirretrovirales, tienen un mayor riesgo de complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Si tiene infección por hepatitis B, su médico considerará cuidadosamente el mejor tratamiento para usted. Si tiene antecedentes de enfermedad hepática o infección crónica por hepatitis B, su médico puede realizarle análisis de sangre para controlar su función hepática.

**Tenga cuidado por la posible aparición de signos de acidosis láctica** (exceso de ácido láctico en su sangre) una vez que haya empezado a tomar Viread. Posibles signos de acidosis láctica son:

- Respiración rápida y profunda
  - Somnolencia
  - Náuseas, vómitos y dolor de estómago
- Este efecto secundario inusual pero grave puede causar aumento del tamaño de su hígado y ocasionalmente ha sido mortal. La acidosis láctica es más frecuente en mujeres, particularmente en aquellas con elevado sobrepeso. Si padece alguna enfermedad hepática puede tener también más riesgo de padecer acidosis láctica. Mientras esté en tratamiento con Viread, su médico le controlará cuidadosamente por si desarrolla signos de acidosis láctica.
  - **Tenga cuidado para no transmitir su infección a otras personas.** Viread no reduce el riesgo de transmisión del VIH o VHB por contacto sexual o contaminación por sangre. Debe continuar tomando precauciones para evitarlo.

## Otras precauciones

En el tratamiento del VIH, la terapia antirretroviral combinada (que incluya Viread) puede aumentar el azúcar en sangre, incrementar las grasas en sangre (hiperlipemia), causar cambios en la distribución de la grasa corporal, y resistencia a la insulina (ver sección 4: *Posibles efectos adversos*).

**Si es diabético, tiene el colesterol alto o sobrepeso, hable con su médico.**

**Infecciones.** Si presenta infección avanzada por VIH (SIDA) y presenta otro tipo de infección, puede desarrollar síntomas de infección e inflamación o empeoramiento de los síntomas de una infección existente, cuando comience el tratamiento con Viread. Estos síntomas pueden indicar que su sistema inmune mejorado está luchando frente a la infección. Esté al tanto por si aparecen signos de inflamación o de infección tras comenzar a tomar Viread. Si nota signos de inflamación o infección, informe a **su médico inmediatamente**.

**Problemas óseos.** Algunos pacientes con VIH que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la falta de riego sanguíneo en el hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro), y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, comuníquese a su médico.

Pueden también ocurrir problemas en los huesos (a veces terminan en fracturas) debido al daño en las células del túbulo renal (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*).

### Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

- **No deje de tomar ningún medicamento anti-VIH** recetado por su médico cuando inicie su tratamiento con Viread si tiene VHB y VIH.
- **No tome Viread** si está usando medicamentos que ya contengan tenofovir disoproxil fumarato. No tome Viread y Hepsera (adefovir dipivoxil) al mismo tiempo.
- **Es muy importante que le diga a su médico si está tomando otros medicamentos que puedan dañar sus riñones.**

Entre estos medicamentos se incluyen:

- aminoglucósidos, pentamidina, o vancomicina (utilizados para tratar infecciones bacterianas)
- anfotericina B (utilizado para tratar infecciones por hongos)
- foscarnet, ganciclovir, o cidofovir (utilizados para tratar infecciones virales)
- interleucina-2 (utilizados para tratar el cáncer)
- adefovir dipivoxil (utilizado para tratar la infección por VHB)
- tacrolimus (utilizado para producir supresión del sistema inmune)
- **Otros medicamentos que contienen didanosina (para el tratamiento de la infección por VIH):** El uso de Viread junto con otros medicamentos antivirales que contengan didanosina puede aumentar los niveles de didanosina en su sangre y reducir el recuento de células CD4. Durante el tratamiento conjunto con medicamentos que contienen tenofovir disoproxil fumarato y didanosina, se han observado de forma rara casos de inflamación del páncreas y acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre), que a veces puede causar la muerte. Su médico considerará cuidadosamente si tratarle con combinaciones de tenofovir y didanosina.

### Toma de Viread con los alimentos y bebidas

- **Tome Viread con alimentos** (por ejemplo, una comida o un aperitivo).

### Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

- **No debe tomar Viread durante el embarazo** a menos que lo haya consultado específicamente con su médico. No hay datos clínicos relativos al uso de Viread en mujeres embarazadas y por lo general no se utiliza salvo que sea absolutamente necesario.

- **Evite quedarse embarazada** durante el tratamiento con Viread. Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz para evitar quedarse embarazada.
- **Si se queda embarazada**, o planea quedarse embarazada, pregunte a su médico acerca de los riesgos y beneficios potenciales de su terapia antirretroviral para usted y para su hijo.
- **Si ha estado tomando Viread** durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su hijo. En niños cuyas madres tomaron medicamentos como Viread (NRTIs) durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al virus fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos secundarios.
- **No dé el pecho a su hijo durante el tratamiento con Viread.** Todavía no se sabe si el principio activo de este medicamento pasa a la leche materna.
- Si es mujer y presenta infección por VIH o VHB, no dé el pecho a su hijo para evitar que el virus pase al niño a través de la leche materna.

### **Conducción y uso de máquinas**

Viread puede producir mareos. Si nota mareos durante el tratamiento con Viread, **no conduzca** ni maneje herramientas o máquinas.

### **Información importante sobre alguno de los componentes de Viread**

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. CÓMO TOMAR VIREAD**

- **Siga exactamente las instrucciones de administración de Viread indicadas por su médico.** Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

### **La dosis normal:**

- **Adultos: un comprimido al día con alimentos** (por ejemplo, una comida o un aperitivo).
- **No administrar a niños ni adolescentes** (menores de 18 años).

Si tiene especial dificultad para tragar, puede usar la punta de una cuchara para machacar el comprimido. Entonces, mezcle el polvo con aproximadamente 100 ml de agua (medio vaso), zumo de naranja o de uva y bébalo inmediatamente.

- **Tome siempre la dosis recomendada por su médico.** Esto es para asegurar que su medicamento sea completamente efectivo, y para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia al tratamiento. No cambie la dosis salvo que su médico le diga que lo haga.
- **Si tiene problemas de riñón**, su médico puede aconsejarle que tome Viread con menos frecuencia.
- **No deje de tomar ningún medicamento anti-VIH** recetado por su médico cuando inicie su tratamiento con Viread si tiene VHB y VIH.
- Si tiene VHB, su médico puede ofrecerle que se realice un test de VIH para ver si tiene VHB y VIH.

Consulte los prospectos de los otros antirretrovirales para saber como tomar dichos medicamentos.

### **Si toma más Viread del que debiera**

Si tomó accidentalmente demasiados comprimidos de Viread, consulte a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano. Lleve consigo el frasco de comprimidos para que pueda describir fácilmente qué ha tomado.

### **Si olvidó tomar Viread**

Es importante que no olvide una dosis de Viread.

**Si olvida una dosis** de Viread, tómela tan pronto como pueda, y luego tome su dosis siguiente a la hora habitual.

**Si es casi la hora de su siguiente dosis**, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Si vomita antes de que haya pasado 1 hora tras haber tomado Viread**, tome otro comprimido. No necesita tomar otro comprimido si vomitó más de una hora después de la toma de Viread.

### **Si interrumpe el tratamiento con Viread**

- No deje de tomar Viread sin que su médico se lo diga. Suspender el tratamiento con Viread puede reducir la eficacia del tratamiento recomendado por su médico. Hable con su médico antes de dejar de tomar Viread por cualquier motivo, particularmente si sufre algún efecto adverso o si tiene otra enfermedad. Contacte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de Viread.
- **Si tiene hepatitis B, o VIH y hepatitis B (coinfeción)**, es muy importante que no interrumpa su tratamiento con Viread sin antes hablar con su médico. Tras interrumpir el tratamiento con Viread, algunos pacientes han presentado análisis de sangre o síntomas indicativos de que su hepatitis había empeorado. Puede ser necesario que le hagan análisis de sangre durante varios meses después de interrumpir el tratamiento. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que esto puede conducir a un empeoramiento de su hepatitis.

Hable con su médico inmediatamente si experimenta cualquier nuevo o inusual síntoma tras interrumpir su tratamiento, particularmente aquellos síntomas que relacione con la infección por virus de la hepatitis B.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Viread puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Efectos adversos muy frecuentes**

(Pueden afectar al menos a 10 de cada 100 pacientes)

- diarrea, vómitos, náuseas, mareos, erupción, sentirse débil

*Los análisis también pueden mostrar:*

- disminución del nivel de fosfatos en sangre

### **Efectos adversos frecuentes**

(Pueden afectar hasta 10 de cada 100 pacientes)

- dolor de cabeza, dolor de estómago, sentirse cansado, sentirse hinchado, flatulencia

*Los análisis también pueden mostrar:*

- problemas en el hígado

### **Efectos adversos poco frecuentes**

(Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- dolor abdominal (de tripa) causado por inflamación del páncreas
- rotura muscular, dolor o debilidad muscular

*Los análisis también pueden mostrar:*

- disminución de los niveles de potasio en sangre
- aumento de creatinina en sangre
- problemas en el páncreas

La rotura muscular, debilitamiento de los huesos (con dolor de huesos y que a veces termina en fracturas), dolor muscular, debilidad muscular y disminución de los niveles de potasio o de fosfato en sangre, pueden ocurrir debido al daño en las células del túbulo renal.

### **Efectos adversos raros**

(Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- exceso de ácido láctico en la sangre (acidosis láctica, un efecto adverso grave que puede llegar a ser mortal). Los siguientes efectos adversos pueden ser signos de acidosis láctica:
  - respiración profunda y rápida
  - somnolencia
  - náuseas, vómitos y dolor de estómago

**Si piensa que puede tener acidosis láctica, contacte con su médico inmediatamente.**

- dolor abdominal (de tripa) causado por inflamación del hígado
- debilitamiento de los huesos (con dolor de huesos y que a veces termina en fracturas)
- inflamación del riñón, aumento del volumen de orina y sensación de sed, daño en las células del túbulo renal
- cambios en su orina y dolor de espalda por problemas en el riñón, incluyendo fallo renal
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta
- hígado graso

## Otros posibles efectos

En el tratamiento del VIH, la terapia antirretroviral combinada (incluyendo Viread) puede producir cambios en el aspecto de su cuerpo debido a una redistribución de la grasa. Puede perder grasa en las piernas, brazos y cara, ganar grasa alrededor de la barriga (abdomen) y órganos internos, aumentar el pecho o acumular grasa en la parte posterior del cuello (“joroba de búfalo”). La causa y los efectos a largo plazo de estos cambios todavía no se conocen.

En el tratamiento del VIH, la terapia antirretroviral combinada también puede producir un incremento de lípidos en sangre (hiperlipemia) y resistencia a la insulina. Su médico analizará dichos cambios.

**Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.**

## 5. CONSERVACIÓN DE VIREAD

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Viread después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y en el cartón después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Viread

- **El principio activo es** tenofovir. Cada comprimido de Viread contiene 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato), equivalentes a 136 mg de tenofovir.
- **Los demás componentes son** celulosa microcristalina (E460), almidón pregelatinizado (sin gluten), croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, y estearato de magnesio (E572) que componen el núcleo del comprimido, y lactosa monohidrato, hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), triacetato de glicerol (E1518) y laca de aluminio índigo carmín (E132) que componen la cubierta pelicular del comprimido.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Comprimidos recubiertos con película de color azul claro en forma de almendra. Los comprimidos están marcados en una de las caras con “GILEAD” y “4331” y en la otra con “300”. Viread está disponible en frascos que contienen 30 comprimidos.

Este medicamento está disponible en envases de 1 y 3 frascos, y cada frasco contiene 30 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Titular de la autorización de comercialización:

Gilead Sciences International Limited

Cambridge

CB21 6GT

Reino Unido

Fabricante:

Gilead Sciences Limited

Unit 13, Stillorgan Industrial Park

Blackrock

County Dublin

Irlanda

o

Nycomed Oranienburg GmbH

Lehnitzstrasse 70-98

D-16515 Oranienburg

Alemania

o

Gilead Sciences Limited

IDA Business & Technology Park

Carrigtohill

County Cork

Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

### **België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium BVBA

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

### **Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium BVBA

Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

### **България**

Gilead Sciences International Ltd

Тел: + 44 (0) 20 7136 8820

### **Magyarország**

Gilead Sciences International Ltd

Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

### **Česká republika**

Gilead Sciences International Ltd

Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

### **Malta**

Gilead Sciences International Ltd

Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

### **Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

### **Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.

Tel: + 31 (0) 20 718 3698

### **Deutschland**

Gilead Sciences GmbH

Tel: + 49 (0) 89 899890-0

### **Norge**

Gilead Sciences Sweden AB

Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

### **Eesti**

Gilead Sciences International Ltd

Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH

Tel: + 43 1 260 830

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 42 73 70 70

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd  
Tel: + 44 (0) 1223 897555

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Lietuva**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Polska**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenija**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenská republika**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd  
Tel: + 44 (0) 1223 897555

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.