

## **RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Viread 245 mg comprimidos con cubierta pelicular

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Lista de excipientes, en 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido con cubierta pelicular.

Comprimidos con cubierta pelicular 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

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

El beneficio de Viread se ha demostrado en base a los resultados de un estudio con pacientes *naive* en tratamiento, incluyendo pacientes con una carga viral alta (> 100.000 copias/ml) y de estudios 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).

A la hora de decidir un nuevo régimen para pacientes cuyo régimen antirretroviral haya fracasado, se deberá prestar especial atención a los patrones de mutaciones asociados a distintos medicamentos y al historial terapéutico del paciente en concreto. Sería adecuado realizar pruebas de resistencia viral, siempre que sea posible.

Ver sección 5.1, “Propiedades farmacodinámicas”.

### 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.

*Adultos:* La dosis recomendada es de 245 mg (un comprimido), administrado una vez al día por vía oral, acompañado de alimentos.

*Niños y adolescentes:* No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Viread en pacientes menores de 18 años (ver 4.4). No debe administrarse Viread a niños o adolescentes hasta que no se disponga de más datos que describan la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes menores de 18 años.

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

*Insuficiencia renal:* Tenofovir se elimina por excreción renal y la exposición a tenofovir aumenta en pacientes con insuficiencia renal (ver 5.2). Es necesario un ajuste de dosis en todos los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, tal como se detalla en la tabla.

Las modificaciones del intervalo de dosis propuestas están basadas en un número limitado de datos y pueden no ser las óptimas. La seguridad y eficacia de estas pautas para el ajuste del intervalo de dosis no han sido clínicamente evaluadas. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal debe ser cuidadosamente monitorizada en estos pacientes (ver 4.4).

	Aclaramiento de creatinina (ml/min)*		Pacientes en hemodiálisis
	30-49	10-29	
Intervalo recomendado para 245mg	Cada 48 horas	Cada 72 a 96 horas	Cada 7 días después de a una sesión completa de hemodiálisis**

\*Calculado usando el peso ideal (no graso)

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

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

*Alteración hepática:* No hay datos disponibles en base a los cuales hacer una recomendación de la dosis en pacientes con alteración hepática (ver 4.4).

#### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato, o a alguno de los excipientes.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tenofovir disoproxil fumarato no se ha estudiado en pacientes menores de 18 años.

Tenofovir se elimina principalmente por el riñón. La exposición a tenofovir puede verse incrementada significativamente en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) recibiendo dosis diarias de 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato). Por lo tanto, se requiere un ajuste de intervalo de dosis en todos los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min. En los pacientes con insuficiencia renal previa deben monitorizarse cuidadosamente los signos de toxicidad, como el deterioro de la función renal, así como los cambios en la carga viral, una vez se ha comenzado a administrar Viread durante intervalos prolongados. La seguridad y eficacia de Viread en pacientes con insuficiencia renal no han sido establecidas (ver 4.2 y 5.2).

Se ha descrito insuficiencia renal, que puede incluir hipofosfatemia, con el uso de tenofovir disoproxil fumarato (ver 4.8)

Se recomienda la monitorización de la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) antes del tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato y cada cuatro semanas durante el tratamiento. En pacientes con riesgo, o historia de disfunción renal, y en pacientes con insuficiencia renal, se considera que la función renal debe monitorizarse con mayor frecuencia.

La evaluación de la función renal ha de repetirse tras una semana si el valor del fosfato sérico es < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye a < 50 ml/min. Debería considerarse la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con una disminución del aclaramiento de creatinina de < 50 ml/min o disminución del fosfato sérico de < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

Tenofovir disoproxil fumarato no se ha evaluado en pacientes que reciben medicamentos nefrotóxicos (p. ej. aminoglicósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o

interleucina-2). Debe evitarse el uso de tenofovir disoproxil fumarato con el uso concomitante o reciente de fármacos nefrotóxicos. Si el uso concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y fármacos nefrotóxicos es inevitable, ha de controlarse semanalmente la función renal.

Tenofovir disoproxil fumarato no se ha evaluado en pacientes que reciben medicamentos que se eliminan por el mismo transportador renal, transportador de aniones orgánicos humanos 1 (TAOh 1) (p. ej., cidofovir, un conocido medicamento nefrotóxico). Este transportador renal (TAOh 1) podría ser responsable de la secreción tubular y en parte de la eliminación renal de tenofovir y cidofovir. Por lo tanto, la farmacocinética de estos medicamentos podría modificarse en caso de ser coadministrados. A menos que sea absolutamente necesario, no se recomienda el uso concomitante de ambos medicamentos, pero en caso de que tal uso sea inevitable se deberá controlar la función renal semanalmente (ver 4.5).

Se ha observado toxicidad ósea en pacientes tras 48 semanas de tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato (ver 5.3). Actualmente no se conoce los efectos que tiene la administración a largo plazo sobre el metabolismo óseo ni su relevancia clínica. Si hay sospechas de anormalidades óseas se debe realizar la consulta adecuada.

Debe evitarse la administración de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes pretatados infectados con cepas VIH-1 resistentes a la mutación K65R ( ver 5.1)

Tenofovir disoproxil fumarato no ha sido estudiado en pacientes mayores de 65 años. Los pacientes ancianos son más propensos a padecer una insuficiencia renal, por lo cual se recomienda extremar la precaución a la hora de tratar pacientes ancianos con tenofovir disoproxil fumarato. Tenofovir disoproxil fumarato no se ha evaluado en pacientes con alteración hepática. Tenofovir y tenofovir disoproxil fumarato no son metabolizados por las enzimas hepáticas, por lo que el efecto de posibles alteraciones hepáticas debería ser limitado.

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. No obstante deberá actuarse con precaución al administrar un régimen que contenga análogos nucleósidos y tenofovir disoproxil fumarato. Estos pacientes requerirán un seguimiento estricto.

La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina genera un aumento en la exposición sistémica a didanosina. En pacientes que reciban concomitantemente tenofovir disoproxil fumarato deberá vigilarse cuidadosamente la aparición de acontecimientos adversos relacionados con didanosina, entre los que se incluye entre otros pancreatitis y neuropatía periférica (ver 4.5).

Se advertirá a los pacientes que no se ha demostrado que las terapias antirretrovirales, incluida la de tenofovir disoproxil fumarato, eviten el riesgo de transmisión de VIH por contacto sexual o contaminación sanguínea. Se deberán seguir tomando las precauciones apropiadas.

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

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.

Tenofovir se excreta vía renal, tanto por filtración como por secreción activa via el transportador aniónico (TAOh 1). La administración conjunta de tenofovir disoproxil fumarato con otros medicamentos que también son secretados activamente por medio del transportador aniónico (p. ej. cidofovir) puede inducir un aumento de la concentración de tenofovir o de los medicamentos coadministrados (ver 4.4).

Se ha evaluado la administración de tenofovir disoproxil fumarato en combinación con didanosina, lamivudina, indinavir, efavirenz y lopinavir/ritonavir. No se detectó interacción con lamivudina, indinavir o efavirenz. Cuando se administraron conjuntamente tenofovir disoproxil fumarato y

lopinavir/ritonavir, se observó un descenso de  $C_{max}$  y AUC (área bajo la curva) de aproximadamente un 15% para lopinavir, mientras que estos parámetros aumentaron en un 30% para tenofovir. Cuando se administraron cápsulas gastroresistentes de didanosina dos horas antes o a la vez que tenofovir disoproxil fumarato, el AUC para didanosina aumentó por término medio en un 48% y 60% respectivamente. La media de aumento del AUC de didanosina fue de un 44% cuando se administraron comprimidos tamponados una hora antes de la toma de tenofovir. En ambos casos, los parámetros farmacocinéticos para tenofovir administrado con una comida ligera no cambiaron. No se puede dar ninguna recomendación sobre el ajuste de dosis cuando se administran concomitantemente estos dos fármacos. (ver 4.4).

No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos hormonales.

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

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

##### *Embarazo*

No se dispone de datos clínicos para tenofovir disoproxil fumarato en embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos adversos directos o indirectos del tenofovir disoproxil fumarato sobre el embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal (ver 5.3).

Solo deberá emplearse tenofovir disoproxil fumarato durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto.

No obstante, dado que se desconocen los riesgos potenciales sobre los fetos humanos, el uso de tenofovir disoproxil fumarato en mujeres en edad fértil deberá ir acompañado del uso de un sistema anticonceptivo eficaz.

##### *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 no alimenten a sus hijos con la leche materna para evitar la transmisión del VIH.

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

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8 Reacciones adversas**

*Experiencia de ensayos clínicos pivotaes:* La evaluación de las reacciones adversas se basa en los resultados 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 a doble ciego comparativo en el cual 600 pacientes *naïve* recibieron tratamiento con 245 mg tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) (n = 299) o estavudina (n = 301) en combinación con lamivudina y efavirenz durante 48 semanas.

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.

Las reacciones adversas sospechosas (o como mínimo, posibles) de estar relacionadas con el tratamiento se encuentran listadas a continuación según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $> 1/10$ ) o frecuentes ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

*Sistema gastrointestinal:*

Muy frecuentes: diarreas, náuseas, vómitos

Frecuente: flatulencia

*Metabolismo y nutrición:*

Muy frecuente: hipofosfatemia

*Sistema nervioso:*

Muy común: mareos

Aproximadamente un 1% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato interrumpió el tratamiento debido a efectos gastrointestinales.

Los descensos, de leves a moderados (grado 1 y 2), de fosfato en suero (de 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) - 2,2 mg/dl (0,70 mmol/l)) se observaron en un 12% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato frente a un 7% de los pacientes tratados con placebo durante una media de 24 semanas (estudios de control), y en 15% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato durante una media de 58 semanas (datos de seguridad de largo plazo). La mayoría de estos descensos se resolvieron sin interrupción del tratamiento, pero algunos pacientes recibieron fosfato a modo de suplemento.

*Experiencia de estudios observacionales post comercialización:*

Además de las reacciones adversas recogidas en los ensayos clínicos, también se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de 245 mg tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) después de su aprobación.

*Sistémicas:*

Astenia

*Sistema Gastrointestinal:*

Pancreatitis

*Sistema Metabólico y Nutricional:*

Acidosis láctica

*Sistema Respiratorios:*

Disnea

*Piel y mucosas:*

Erupción cutánea

*Sistema Urogenital:*

Incremento de creatinina, insuficiencia renal, fallo renal, tubulopatía proximal (incluyendo síndrome de Fanconi).

## 4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, deberá vigilarse al paciente por si hay evidencia de toxicidad (ver 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 durante la diálisis peritoneal no ha sido estudiada.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

*Grupo farmacoterapéutico:* Antiviral para uso sistémico, 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, a través de dos reacciones de fosforilación, en células T tanto activadas como en reposo, 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 reposo. El difosfato de tenofovir inhibe las polimerasas 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 débil inhibidor de las polimerasas celulares  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$ , con constantes de inhibición cinética ( $K_i$ ) > 200 veces más altas comparadas con la ADN polimerasa humana  $\alpha$  (5,2  $\mu\text{mol/l}$ ) y > 3.000 veces más altas comparadas con las ADN polimerasas humanas  $\beta$  y  $\gamma$  (81,7 y 59,5  $\mu\text{mol/l}$ , respectivamente) que su  $K_i$  comparada con la transcriptasa inversa del VIH-1 (0,02  $\mu\text{mol/l}$ ). 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*.

*Efectos farmacodinámicos:* Tenofovir tiene una actividad antiviral *in vitro* frente a retrovirus y hepadnavirus.

La concentración de tenofovir necesaria para producir un 50% de inhibición ( $CI_{50}$ ) de la cepa salvaje VIH-1<sub>IIIB</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  $CI_{50}$  de 4,9  $\mu\text{mol/l}$  en células MT-4 y frente al virus de la hepatitis B, con una  $CI_{50}$  de 1,1  $\mu\text{mol/l}$  en células HepG2 2.2.15.

La actividad de tenofovir frente al VIH-1 recombinante que expresa mutaciones de resistencia a didanosina (L74V), resistencia a zalcitabina (T69D) y resistencias a multinucleósidos (complejo Q151M) se mantiene dentro del doble del valor de la  $CI_{50}$  de la cepa salvaje. La actividad de tenofovir frente a cepas del VIH-1 con mutaciones asociadas a zidovudina parece depender del tipo y del número de estas mutaciones resistentes. En presencia de la mutación T215Y, se observó un aumento de dos veces del valor de la  $CI_{50}$ . En 10 muestras que tenían múltiples mutaciones asociadas a zidovudina (media 3,4), se observó un promedio de aumento de 3,7 veces del valor de la  $CI_{50}$  (ámbito de 0,8 a 8,4).

El VIH-1 resistente a multinucleósidos con inserción doble de T69S tiene sensibilidad reducida a tenofovir ( $CI_{50}$  > 10 veces). Tenofovir muestra actividad plena frente al VIH-1 resistente a los no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa con mutaciones K103N o Y181C. No es de esperar una resistencia cruzada a mutaciones de inhibidores de la proteasa, debido a las distintas enzimas virales dianas.

Se han seleccionado *in vitro* cepas de VIH-1 con una disminución de la sensibilidad de 3 a 4 veces a tenofovir y que expresan una mutación K65R en la transcriptasa inversa. La mutación K65R en la transcriptasa inversa puede seleccionarse también por zalcitabina, didanosina y abacavir, y produce disminución de sensibilidad a zalcitabina, didanosina, abacavir y lamivudina (14, 4, 3, y 25 veces, respectivamente). Tenofovir disoproxil fumarato debe evitarse en pacientes pretratados con antirretrovirales que tienen cepas resistentes a la mutación K65R ( ver también 4.4).

No se ha determinado la actividad clínica de tenofovir disoproxil fumarato frente al virus de la hepatitis B (VHB) en humanos. Se desconoce si el tratamiento de pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB originará el desarrollo de resistencias del VHB a tenofovir disoproxil fumarato u otros medicamentos.

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

En el ensayo GS-99-907 se trataron a 550 pacientes con tratamiento antirretroviral previo con placebo o 245 mg tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) durante 24 semanas. El recuento celular basal medio de CD4 era de 427 células/mm<sup>3</sup>, el nivel medio inicial del ARN plasmático del VIH-1 era de 3,4 log<sub>10</sub> 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<sub>10</sub> en plasma (DAVG<sub>24</sub>) fue de -0,03 log<sub>10</sub> copias/ml para el grupo de placebo y -0,61 log<sub>10</sub> copias/ml para el de 245 mg tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) (p < 0,0001). La respuesta virológica se redujo sustancialmente en pacientes con resistencia fenotípica a zidovudina >10 veces. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en favor de 245 mg tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) en el cambio medio ponderado por tiempo desde el punto de partida a la semana 24 (DAVG<sub>24</sub>) para el recuento de CD4 (+13 células/mm<sup>3</sup> para 245 mg tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) comparado con -11 células/mm<sup>3</sup> para placebo, valor-p = 0,0008). La respuesta antiviral de tenofovir disoproxil fumarato se mantuvo durante 48 semanas (DAVG<sub>48</sub> fue de -0,57 log<sub>10</sub> copias/ml, la proporción de pacientes con ARN del HIV-1 por debajo de 400 ó 50 copias/ml fue de 41% y 18% respectivamente). Ocho (2%) pacientes tratados con 245 mg tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) desarrollaron la mutación K65R durante las primeras 48 semanas.

El estudio GS-99-903 actualmente en marcha, es un estudio de 144 semanas, doble ciego con control activo, que evalúa la eficacia y seguridad de 245 mg 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/mm<sup>3</sup>, 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 > 100.000 copias/ml y el 39% tenía un recuento de células CD4 < 200 células/ml.

En un análisis por intención de tratar, la proporción de pacientes con ARN de VIH-1 por debajo de 400 copia/ml y 50 copias/ml después de 48 semanas de tratamiento fueron 80% y 76% respectivamente en el grupo tratado con 245 mg tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) comparados con el 84% y 80% en el grupo de estavudina. El cambio medio desde el nivel basal de ARN del VIH-1 y el recuento de CD4 después de 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 tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) y estavudina respectivamente). Se ha observado una respuesta constante al tratamiento con 245 mg 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 ( 2,3% vs. 0,7%). La resistencia a efavirenz o lamivudina estuvo precedida o coincidió con el desarrollo de la mutación K65R en todos los casos. Entre los pacientes que tuvieron fallo con la mutación K65R en el grupo de tenofovir disoproxil fumarato, 5/7 consiguieron posteriormente el control virológico total (< 50 copias/ml) tras cambiar de régimen lo que incluía inhibidores de la proteasa en combinación con nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTIs). En los análisis genotípicos y fenotípicos no hay evidencia de otros patrones de resistencias a tenofovir.

## 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 a pacientes infectados por el VIH, el tenofovir disoproxil fumarato se absorbe con rapidez y se convierte en tenofovir. Las concentraciones máximas de tenofovir se observan en el suero en el intervalo de una hora tras su administración en ayunas y en el intervalo de dos horas si se toma con alimentos. La biodisponibilidad oral de tenofovir a partir de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes en ayunas fue de aproximadamente un 25%. La administración de tenofovir disoproxil fumarato con alimentos con alto contenido graso potenció la biodisponibilidad oral, con un aumento de AUC de tenofovir de aproximadamente un 40% y un aumento de  $C_{max}$  de aproximadamente un 14%. Tras la primera dosis de tenofovir disoproxil fumarato a pacientes que han ingerido una comida copiosa, la  $C_{max}$  media en suero osciló entre 213 y 375 ng/ml. Sin embargo, la administración de tenofovir disoproxil fumarato con una comida ligera no tuvo efectos significativos 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 terminal de tenofovir es de aproximadamente 12 a 18 horas.

### *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 esencial asociado al género.

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 tenofovir disoproxil a 40 pacientes no infectados de VIH con varios grados de insuficiencia renal definida de acuerdo con los criterios de aclaramiento renal (CrCL) (función renal normal cuando el CrCl > 80 ml/min; media con CrCl = 50-79 ml/min; moderada con CrCl = 30-49 ml/min y severa con CrCl = 10-29 ml/min). Comparándolos con pacientes con función renal normal, la exposición media de tenofovir más la desviación estándar se incrementó desde 2.185 + 257 ng.h/ml en sujetos con CrCl > 80 ml/min hasta 3.064 + 927 ng.h/ml, 6.009 + 2.505 ng.h/ml y 15.985 + 7.223 ng.h/ml en pacientes con insuficiencia renal media, moderada y severa 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 requieren 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 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 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.

### *Farmacocinética intracelular*

En células mononucleares de sangre periférica humana no proliferantes (PBMCs) la vida media de tenofovir difosfato resultó ser de aproximadamente 50 horas, mientras que la vida media 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 en suero. 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 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

Los efectos carcinogénicos a largo plazo continúan en estudio, el potencial carcinogénico de tenofovir disoproxil fumarato no puede ser excluido.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### *Núcleo:*

Celulosa microcristalina  
Almidón pregelatinizado (sin gluten)  
Croscarmelosa sódica  
Monohidrato de lactosa  
Estearato magnésico

#### *Cubierta:*

Monohidrato de lactosa  
Hipromelosa  
Dióxido de titanio (E171)  
Triacetato de glicerol  
Laca de aluminio índigo carmín (E132)

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3 Período de validez**

2 años

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

No se precisan condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

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

## **6.6 Instrucciones de uso y manipulación**

Ninguna especial.

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

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB1 6GT  
Reino Unido

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

EU/1/01/200/001

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

5 de febrero 2002

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