

**ANEXO I**

**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).

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

### **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.

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.

*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).

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

\*calculado usando el peso ideal (no graso)

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

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

*Alteración hepática:* No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática (ver 4.4 y 5.2).

### **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 grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) recibiendo dosis diarias de 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato). Por lo tanto, se necesita un ajuste del 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, cada cuatro semanas durante el primer año, y después cada tres meses. En pacientes con riesgo, o historia de disfunción renal, y

en pacientes con insuficiencia renal, se debería considerar monitorizar la función renal con mayor frecuencia.

La evaluación de la función renal ha de repetirse tras una semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa, potasio y glucosa en orina (ver 4.8, tubulopatía proximal), y ajustarse el intervalo de dosis de Viread 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 (ver 4.2). Debería considerarse también 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 clínicamente en pacientes que reciben medicamentos que se eliminan por el mismo transportador renal, transportador de aniones orgánicos humanos 1 (TAOh 1) (p. ej., adefovir dipivoxil; 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, adefovir y cidofovir. Por lo tanto, la farmacocinética de estos medicamentos podría modificarse en caso de ser coadministrados. En voluntarios sanos, con respecto a la farmacocinética, una única dosis de adefovir dipivoxil administrada con tenofovir disoproxil fumarato no dio lugar a una interacción fármaco-fármaco significativa. Sin embargo se desconoce la seguridad clínica, incluyendo los potenciales efectos renales de la co-administración de adefovir dipivoxil y tenofovir disoproxil fumarato. 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).

En un ensayo clínico controlado a 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 anomalías óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas. Si hay sospechas de anomalías óseas se debe realizar la consulta adecuada.

Debe evitarse la administración de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes pretratados infectados con cepas portadoras de 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.

*Enfermedad hepática:* Tenofovir y tenofovir disoproxil fumarato no son metabolizados por enzimas hepáticas. Se ha realizado un estudio farmacocinético en pacientes no infectados por el VIH, con varios grados de daño hepático. No se ha observado ninguna alteración farmacocinética significativa en estos pacientes (ver 5.2).

Los datos de seguridad y eficacia de tenofovir disoproxil fumarato son limitados en pacientes con trastornos hepáticos significativos subyacentes. Pacientes con hepatitis crónica B ó C y tratados con una terapia antirretroviral combinada tienen mayor riesgo de padecer acontecimientos adversos hepáticos graves y potencialmente fatales. En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B ó C, por favor consulte también la información relevante de producto para estos medicamentos.

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 deberían ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la función hepática en dichos pacientes, se tendrá que considerar la interrupción o discontinuación del tratamiento.

*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 (nauseas, 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.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. 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 (véase apartado 4.8).

Tenofovir está estructuralmente relacionado a 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* indican que el riesgo de lipodistrofia fue menor con tenofovir disoproxil fumarato que con estavudina cuando fue administrado con lamivudina y efavirenz.

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. Los principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos son a menudo transitorios. 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 carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

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 acontecimientos adversos relacionados con didanosina (ver 4.5). Se han notificado casos raros de pancreatitis y acidosis láctica, algunos de ellos fatales.

Se ha probado una dosis reducida de didanosina (250 mg) para evitar una sobreexposición de didanosina en caso de administración concomitante con tenofovir disoproxil fumarato, pero esto ha sido asociado con informes sobre fallo virológico alto y de aparición de resistencias en estadios tempranos en varias combinaciones probadas. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina, especialmente en pacientes con carga viral alta y con recuento de células CD4 bajo. Si esta combinación se juzga estrictamente necesaria, en los pacientes deben ser vigilados cuidadosamente la eficacia y la aparición de acontecimientos adversos relacionados con didanosina.

*Triple terapia con análogos de nucleósidos:* Se ha comunicado un alto número de fallos virológicos y de aparición de resistencias prematuras cuando se combinó tenofovir disoproxil fumarato con lamivudina y abacavir y también con lamivudina y didanosina administrados como un régimen único diario.

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 vía 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).

#### *Fármacos antirretrovirales concomitantes*

Emtricitabina, lamivudina, indinavir, y efavirenz: la coadministración con tenofovir disoproxil fumarato no dio lugar a ninguna interacción.

Cuando se administraron conjuntamente tenofovir disoproxil fumarato y lopinavir/ritonavir, no se observó ningún cambio en la farmacocinética de lopinavir y ritonavir. El AUC de tenofovir aumentó aproximadamente un 30% cuando se administró con lopinavir/ritonavir.

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 recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina (ver 4.4).

Cuando se administró conjuntamente tenofovir disoproxil fumarato con atazanavir, se observó un descenso en las concentraciones de atazanavir (descenso de un 25% y 40% del AUC y la  $C_{\min}$  respectivamente comparado con atazanavir 400 mg). Cuando se añadió ritonavir al atazanavir, el impacto negativo de tenofovir sobre la  $C_{\min}$  de atazanavir se redujo significativamente, mientras que el descenso del AUC fue de la misma magnitud (descenso de un 25% y 26% del AUC y la  $C_{\min}$  respectivamente comparado con atazanavir/ritonavir 300/100mg). La coadministración de atazanavir con ritonavir en combinación con tenofovir ha sido confirmada en un ensayo clínico.

#### *Otras interacciones*

No se encontró ninguna interacción farmacocinética cuando se coadministró tenofovir disoproxil fumarato, metadona, ribavirina, adefovir dipivoxil (ver 4.4) o con anticonceptivos hormonales norgestimato/etinilestradiol.

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. No obstante, los pacientes deben saber que se han descrito mareos durante el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato.

#### **4.8 Reacciones adversas**

La evaluación de las reacciones adversas se basa en la experiencia post comercialización y 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 y controlado en el cual 600 pacientes *naive* recibieron tratamiento con 245 mg tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) (n = 299) o estavudina (n = 301) en combinación con lamivudina y efavirenz durante 144 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 están enumeradas a continuación según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) o muy raras ( $< 1/10.000$  incluyendo notificaciones aisladas).

##### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:*

Muy frecuente: hipofosfatemia

Raras: acidosis láctica

##### *Trastornos del sistema nervioso:*

Muy frecuente: mareos

##### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

Muy raras: disnea

##### *Trastornos gastrointestinales:*

Muy frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos

Frecuente: flatulencia

Raras: pancreatitis

##### *Trastornos hepatobiliares:*

Rara: incremento de transaminasas

Muy rara: hepatitis

##### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Raras: rash

*Trastornos renales y urinarios:*

Raras: insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, tubulopatía proximal (incluyendo síndrome de Fanconi), incremento de creatinina

Muy rara: necrosis tubular aguda.

Además, tras su comercialización se han comunicado casos de nefritis y de diabetes insípida de origen renal.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:*

Muy raras: astenia

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

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia (véase apartado 4.4 Advertencias especiales de empleo).

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 la intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

En un ensayo clínico controlado a 144 semanas que comparaba tenofovir disoproxil fumarato con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes *naive*, 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 en el grupo comparador.

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 4.4).

#### **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 por 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>III<sub>B</sub></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 portadoras de 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 semanas 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). 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 susceptibilidad reducida a la terapia con tenofovir disoproxil 245 mg (en forma de fumarato). 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 a 144 semanas, doble ciego con control activo, evaluó 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 un 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 (ART), la proporción de pacientes con ARN de VIH-1 por debajo de 400 copia/ml y 50 copias/ml a las 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. 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 tenofovir disoproxil 245 mg (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 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 tenofovir disoproxil 245 mg

(como fumarato) y en el de 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 (2,7% 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 brazo de tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) tenían VIH que expresó la K65R, siete de estos ocurrieron durante las 48 primeras semanas de tratamiento y el último a 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.

## 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 VIH, tenofovir disoproxil fumarato es rápidamente absorbido y convertido en tenofovir. La administración de dosis múltiples de tenofovir disoproxil fumarato con una comida a 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 mediana 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 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 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 tenofovir disoproxil a 40 pacientes no infectados de VIH 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 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.

### *Insuficiencia Hepática*

Se administró una dosis única de 245 mg de tenofovir disoproxil a pacientes no infectados por el VIH, 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  $C_{\text{máx}}$  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 vida media de tenofovir difosfato fue 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 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  
Monohidrato de lactosa  
Estearato magnésico (E572)

*Cubierta:*

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

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3 Período de validez**

3 años

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

No requiere 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**

25 de octubre de 2005

**11. REQUISITOS DE DISPENSACIÓN**

Con receta médica. Uso Hospitalario.

**12. PRECIO**

PVL: 288,70 €

PVP: 333,60 €

PVP IVA: 346,94 €