



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 3373

BUENOS AIRES, 11 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004976-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GILEAD SCIENCES INC., representada en nuestro país por GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VIREAD / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300mg, aprobada por Certificado N° 51.204.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



DISPOSICIÓN N° 3373

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Que a fojas 267 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VIREAD / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, aprobada por Certificado N° 51.204 y Disposición N° 6447/03, propiedad de la firma GILEAD SCIENCES INC., representada en nuestro país por GADOR S.A., cuyos textos constan de fojas 128 a 265.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6447/03 los prospectos autorizados por las fojas 128 a 173, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



DISPOSICIÓN N° 3373

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.204 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004976-11-2

DISPOSICION N° 3373

js

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3373**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.204 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GILEAD SCIENCES INC., representada en nuestro país por GADOR S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VIREAD / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6447/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011976-03-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3312/10.-	Prospectos de fs. 128 a 265, corresponde desglosar de fs. 128 a 173.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GILEAD SCIENCES INC., representada en nuestro país por GADOR S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.204 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....
11 MAY 2011
.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-004976-11-2

DISPOSICIÓN N° 3373

js


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



3373



VIREAD®

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Venta Bajo Receta Archivada

Comprimidos recubiertos

Industria Canadiense

Industria Alemana

Industria Irlandesa

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil) 300 mg

Excipientes:

Almidón pregelatinizado 33,3 mg

Croscarmelosa sódica 40 mg

Lactosa monohidrato 154,17 mg

Celulosa microcristalina 133,33 mg

Estearato de magnesio 5,84 mg

Opadry II Azul Y-30- 10671 A 26,70 mg

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Infección por VIH-1

VIREAD® está indicado en asociación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección causada por el VIH-1 en los adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más.

Los siguientes aspectos deberán tenerse en cuenta al iniciar el tratamiento con VIREAD® para el tratamiento de la infección por el VIH-1:

- VIREAD® no se debe administrar concomitantemente con TRUVADA® (emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato) ni con ATRIPLA™ (una asociación de dosis fija de emtricitabina, tenofovir y efavirenz) [véase Advertencias y precauciones (5.4)].

1.2 Hepatitis B crónica

VIREAD® está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos.

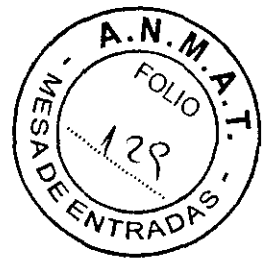
Los siguientes aspectos deberán tenerse en cuenta al iniciar el tratamiento con VIREAD® para el tratamiento de la infección por el VHB:

- Esta indicación se basa principalmente en los datos obtenidos del tratamiento en sujetos que no habían recibido previamente nucleósidos y en una cantidad menor de sujetos que habían recibido previamente lamivudina o dipivoxilo de adefovir. Los

GADORS, S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.º 4.004.056

ABOR S.A.
GA NOEMI GRECO
DOCTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9957



sujetos eran adultos que tenían hepatitis B crónica HBeAg positiva y HBeAg negativa junto con enfermedad hepática compensada [véase *Eficacia clínica en pacientes con hepatitis B crónica (13.3)*].

- VIREAD® fue evaluado en una cantidad limitada de sujetos con hepatitis B crónica y enfermedad hepática descompensada [véase *Reacciones adversas (6.1)*, *Eficacia clínica en pacientes con hepatitis B crónica (13.3)*].
- En los ensayos clínicos, las cantidades de sujetos que tenían sustituciones asociadas con la lamivudina o el adefovir al inicio fueron demasiado reducidas para llegar a conclusiones sobre la eficacia [véase *Microbiología (11.3)*, *Eficacia clínica en pacientes con hepatitis B crónica (13.3)*].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada en adultos

Para el tratamiento del VIH-1 o la hepatitis B crónica: La dosis es un comprimido de 300 mg de VIREAD® una vez al día, administrado por vía oral con o sin alimentos.

Para el tratamiento de la hepatitis B crónica, se desconoce la duración óptima del tratamiento.

2.2 Dosis recomendada en pacientes pediátricos (≥12 años y ≥35 kg)

Para el tratamiento del VIH-1 en pacientes pediátricos de 12 años o más con un peso ≥35 kg: La dosis es un comprimido de 300 mg de VIREAD® una vez al día, administrado por vía oral con o sin alimentos.

2.3 Ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal en adultos

Se produjo un aumento significativo de las exposiciones al fármaco cuando se administró VIREAD® a pacientes con disfunción renal de moderada a grave [véase *Farmacología clínica (11.2)*]. Por lo tanto, el intervalo de dosificación de VIREAD® debe ajustarse en los pacientes con una depuración de creatinina inicial < 50 ml/min, aplicando las recomendaciones del cuadro 1. Las recomendaciones de ajuste de intervalo de dosificación se basan en modelos de datos farmacocinéticos de dosis única en los pacientes no infectados por el VIH ni por el VHB con diferentes grados de disfunción renal, incluso enfermedad renal terminal que precisa hemodiálisis.

No se han evaluado clínicamente la seguridad ni la eficacia de estas recomendaciones de ajuste de intervalo de dosificación en los pacientes con disfunción renal moderada o grave; por lo tanto, se deben controlar estrictamente la respuesta clínica al tratamiento y la función renal en estos pacientes [véase *Advertencias y precauciones (5.3)*].

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 50 a 80 ml/min). Debe realizarse una vigilancia sistemática de la depuración de creatinina calculada y del fósforo sérico en todos los pacientes con disfunción renal leve [véase *Advertencias y precauciones (5.3)*].

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODEPADO
D.N.I. 4 034 093

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 2987

Cuadro 1. Ajuste de la dosificación en los pacientes con alteración en la depuración de creatinina.

	Depuración de creatinina (ml/min) ^a			Pacientes en hemodiálisis
	≥ 50	30 – 49	10 – 29	
Intervalo recomendado de dosificación de 300 mg	Cada 24 horas	Cada 48 horas	Cada 72 a 96 horas	Cada 7 días o después de un total de aproximadamente 12 horas de diálisis ^b

a. Calculado con el peso corporal ideal (sin grasa).

b. Generalmente una vez por semana, suponiendo tres sesiones de hemodiálisis por semana de aproximadamente 4 horas de duración. Se debe administrar VIREAD[®] después de que termine la diálisis.

No se han evaluado las propiedades farmacocinéticas del tenofovir en los pacientes que no estén en hemodiálisis, con un valor de depuración de creatinina < 10 ml/min; por lo tanto, no se dispone de una dosis recomendada para estos pacientes.

No hay datos disponibles que permitan hacer recomendaciones sobre la dosis a utilizar en pacientes pediátricos de 12 años o más con insuficiencia renal.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

VIREAD[®] se comercializa en forma de comprimidos. Cada comprimido contiene 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, lo que es equivalente a 245 mg de disoproxilo de tenofovir. Los comprimidos son de forma de almendra, de color azul claro, recubiertos con película, y tienen la palabra "GILEAD" y "4331" grabadas en bajorrelieve de un lado y "300" del otro lado.

4 CONTRAINDICACIONES

VIREAD[®] está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad previamente comprobada a cualquiera de los componentes del producto.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Se ha notificado la aparición de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos mortales, con el uso de nucleosídicos, incluso VIREAD[®], en asociación con otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos se registraron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a los nucleosídicos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener especial precaución cuando se administran nucleosídicos a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos para enfermedades hepáticas. Sin embargo, también se han notificado casos en los pacientes que no tenían factores de riesgo conocidos. El tratamiento con VIREAD[®] se debe suspender en cualquier paciente que presente resultados clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (lo cual puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

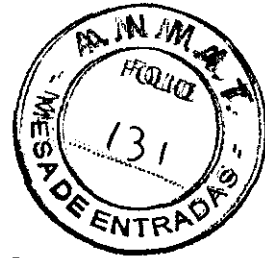
5.2 Exacerbación de la hepatitis después de la suspensión del tratamiento

La suspensión del tratamiento contra el VHB, incluido VIREAD[®], puede estar asociada con exacerbaciones agudas y graves de la hepatitis. Se debe controlar rigurosamente a

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODEPADO
D.N.I.: 4.034.086

3
GADOR S.A.
SIGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. No 00000000



los pacientes infectados por el VHB que suspendan la administración de VIREAD[®], con seguimiento clínico y de laboratorio durante por lo menos varios meses después de la suspensión del tratamiento. Si fuese conveniente, puede estar justificada la reanudación del tratamiento contra la hepatitis B.

5.3 Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal

El tenofovir se elimina principalmente por los riñones. Se han notificado casos de trastornos renales, entre ellos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave), asociados con el uso de VIREAD[®] [véase *Reacciones adversas* (6.2)].

Se recomienda calcular la depuración de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar la terapia y según se requiera clínicamente durante el tratamiento con VIREAD[®]. Debe realizarse la vigilancia sistemática de la depuración de creatinina calculada y del fósforo sérico en todos los pacientes con riesgo de disfunción renal, incluso los pacientes que han sufrido anteriormente alteraciones renales mientras recibían HEPSERA[®] (dipivoxilo de adefovir).

Se recomienda el ajuste del intervalo de dosificación de VIREAD[®] y la vigilancia estricta de la función renal en todos los pacientes con una depuración de creatinina < 50 ml/min [véase *Posología y administración* (2.3)]. No hay información sobre la inocuidad ni la eficacia en los pacientes con disfunción renal que hayan recibido VIREAD[®] siguiendo estas pautas de dosificación, por lo que el beneficio potencial del tratamiento con VIREAD[®] debe evaluarse en relación con el posible riesgo de la toxicidad renal.

Se debe evitar el uso de VIREAD[®] con el uso reciente o concomitante de un medicamento nefrotóxico.

5.4 Administración concomitante con otros productos

VIREAD[®] no debe utilizarse en asociación con los productos de asociación de dosis fijas TRUVADA[®] (emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato) o ATRIPLA[®] (emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz), ya que el tenofovir disoproxil fumarato es un componente de estos productos.

VIREAD[®] no deberá administrarse con HEPSERA[®] (dipivoxilo de adefovir) [véase *Interacciones medicamentosas* (7.4)].

5.5 Pacientes con infección concomitante por el VIH-1 y el VHB

Debido al riesgo de desarrollar resistencia al VIH-1, VIREAD[®] debe utilizarse únicamente en pacientes infectados concomitantemente por el VIH-1 y el VHB como parte de un régimen adecuado combinado con antirretrovirales.

Deben ofrecerse pruebas de anticuerpos contra el VIH-1 a todos los pacientes infectados por el VHB antes de iniciar el tratamiento con VIREAD[®]. También se recomienda que se hagan análisis en todos los pacientes infectados por el VIH-1 para detectar la presencia de hepatitis B crónica antes de iniciar el tratamiento con VIREAD[®].

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENÍACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9897



5.6 Disminución de la densidad mineral ósea

Se debe plantear la evaluación de la densidad mineral ósea (DMO) en los adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más que tienen antecedentes de fracturas óseas patológicas u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, dichos suplementos pueden ser beneficiosos para todos los pacientes. Se debe obtener asesoramiento adecuado si se sospecha de la presencia de anomalías óseas.

En los sujetos adultos infectados por el VIH-1 tratados con VIREAD® en el Estudio 903, después de 144 semanas, se observó una disminución de la DMO con respecto al valor inicial, en la columna lumbar y en la cadera, en ambos grupos del estudio. En la 144ª semana, hubo una disminución en el porcentaje medio significativamente superior, con respecto al valor inicial, de la DMO de la columna lumbar en los pacientes tratados con VIREAD® + lamivudina + efavirenz (-2,2% ± 3,9), en comparación con los pacientes tratados con estavudina + lamivudina + efavirenz (-1,0% ± 4,6). Los cambios en la DMO de la cadera fueron similares en los dos grupos de tratamiento (-2,8% ± 3,5 en el grupo tratado con VIREAD® en comparación con el 2,4% ± 4,5 en el grupo que recibió estavudina).

En ambos grupos, la mayoría de la reducción de la DMO se produjo durante las primeras 24 a 48 semanas del estudio y se mantuvo durante 144 semanas. El 28% de los pacientes tratados con VIREAD®, en comparación con el 21% de los que recibieron estavudina, perdieron por lo menos el 5% de la DMO en la columna o el 7% de la DMO en la cadera.

Se notificaron fracturas clínicamente relevantes (excepto de los dedos de los pies y las manos) en cuatro pacientes del grupo que recibió VIREAD® y en seis pacientes del grupo tratado con estavudina. Además, hubo aumentos significativos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina específica del tejido óseo sérica, osteocalcina sérica, telopéptido C sérico y telopéptido N urinario) en el grupo tratado con VIREAD®, en comparación con el grupo que recibió estavudina, lo que sugiere un mayor recambio óseo. Las concentraciones séricas de la hormona paratiroidea y las concentraciones séricas de la 1.25-vitamina D también fueron superiores en el grupo que recibió VIREAD®. A excepción de la fosfatasa alcalina específica del tejido óseo, estos cambios dieron como resultado valores que se mantuvieron dentro de los límites de la normalidad.

En un estudio clínico de sujetos pediátricos de 12 años o más infectados por el VIH-1 (Estudio 321), los efectos óseos fueron similares a los de los adultos. En circunstancias normales, la DMO aumenta rápidamente en este grupo etario. En este estudio, la tasa media de ganancia ósea fue menor en el grupo tratado con VIREAD® que en el grupo de placebo. Seis sujetos tratados con VIREAD® y un sujeto tratado con placebo presentaron una pérdida significativa (> 4%) de la DMO de la columna lumbar a las 48 semanas. Entre los 28 sujetos que recibieron VIREAD® durante 96 semanas, las puntuaciones Z disminuyeron en -0,341 para la columna lumbar y -0,458 para el cuerpo completo. El crecimiento del esqueleto (altura) pareció no verse afectado. Los marcadores de recambio óseo en los sujetos pediátricos de 12 años o más tratados

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENÍACAR
APODEPADO
D.N. 11.41094 ORJ

5
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8007



con VIREAD® indican un aumento del recambio óseo, lo que es coherente con los efectos observados en adultos.

Se desconocen los efectos que los cambios asociados con VIREAD® en la DMO y en los marcadores bioquímicos pueden tener en la salud ósea a largo plazo y en el riesgo futuro de fracturas.

Se han notificado casos de osteomalacia (asociada a tubulopatía renal proximal y que puede contribuir a las fracturas) en relación con el uso de VIREAD® [véase *Reacciones adversas (6.2)*].

No se han estudiado los efectos óseos de VIREAD® en pacientes con infección crónica por el VHB.

5.7 Redistribución de las grasas

En los pacientes infectados por el VIH-1, se ha observado la redistribución o acumulación de la grasa corporal, incluso obesidad central, acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, aumento de tamaño de las mamas y "aspecto cushingoide" en los pacientes que recibieron terapia antirretroviral en asociación. Se desconocen actualmente el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos fenómenos. No se ha establecido una relación causal.

5.8 Síndrome de reconstitución inmunológica

Se ha informado la aparición del síndrome de reconstitución inmunológica en los pacientes infectados por el VIH y tratados con tratamiento antirretroviral de asociación, lo que incluye a VIREAD®. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral asociado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde pueden presentar una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas residuales o indolentes (por ejemplo, infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

5.9 FRACASO VIROLÓGICO TEMPRANO

Estudios clínicos en pacientes infectados por el VIH han demostrado que algunas pautas que contienen solamente tres nucleósidos inhibidores de la retrotranscriptasa (INRT) son generalmente menos eficaces que las pautas de tres medicamentos que contienen dos INRT en combinación con algún inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa o un inhibidor de la proteasa del VIH-1. En particular, se han notificado fracasos virológicos tempranos y tasas elevadas de sustituciones de resistencia. Por lo tanto, las pautas de tres nucleosídicos deberán utilizarse con precaución. Se debe controlar rigurosamente a los pacientes que estén utilizando solamente una pauta con tres nucleosídicos y se debe plantear la modificación de su tratamiento.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACHO
APODERADO
D.N. 4.004.000

GADOR S.A.

6
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9957



6 REACCIONES ADVERSAS

En otros apartados de la ficha técnica se tratan las siguientes reacciones adversas:

- Acidosis láctica o hepatomegalia grave con esteatosis [véase Advertencia de la caja, Advertencias y precauciones (5.1)].
- Exacerbación aguda y grave de la hepatitis [véase Advertencia de la caja, Advertencias y precauciones (5.2)].
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal [véase Advertencias y precauciones (5.3)].
- Disminución de la densidad mineral ósea [véase Advertencias y precauciones (5.6)].
- Síndrome de reconstitución inmunológica [véase Advertencias y precauciones (5.8)].

6.1 Reacciones adversas de la experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Ensayos clínicos en pacientes adultos con infección por VIH-1

Se ha tratado a más de 12.000 pacientes con VIREAD® solo o en asociación con otros antirretrovirales, durante periodos de 28 días hasta 215 semanas, en ensayos clínicos y en estudios de acceso ampliado. Un total de 1.544 pacientes han recibido VIREAD® en dosis de 300 mg, una vez al día, en los ensayos clínicos; más de 11.000 pacientes han recibido VIREAD® en estudios de acceso ampliado.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$, 2º a 4º grados) identificados a partir de cualquiera de los tres grandes ensayos clínicos controlados son erupción cutánea, diarrea, cefalea, dolor, depresión, astenia y náuseas.

Pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales

Estudio 903. Reacciones adversas aparecidas con el tratamiento: Las reacciones adversas más frecuentes que se observaron en un estudio de comparación, controlado, y con doble enmascaramiento ("doble ciego"), en el que 600 pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales recibieron VIREAD® (N = 299) o estavudina (N = 301) en asociación con lamivudina y efavirenz, durante 144 semanas (Estudio 903), fueron reacciones digestivas y mareos de leves a moderados.

Las reacciones adversas leves (primer grado) fueron frecuentes, con una incidencia similar en ambos grupos de tratamiento, y consistieron en mareos, diarrea y náuseas. En el cuadro 2 se resumen algunas de las reacciones adversas de moderadas a graves que aparecieron con el tratamiento.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I.: 4.004.03

7
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 777



Cuadro 2. Algunas reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento^a (2° a 4° grados), notificadas en $\geq 5\%$ de cualquier grupo de tratamiento del estudio 903 (0 a 144 semanas).

	VIREAD [®] + 3TC + EFV	d4T + 3TC + EFV
	N = 299	N = 301
Organismo en general		
Cefalea	14%	17%
Dolor	13%	12%
Fiebre	8%	7%
Dolor abdominal	7%	12%
Dolor lumbar	9%	8%
Astenia	6%	7%
Aparato digestivo		
Diarrea	11%	13%
Náuseas	8%	9%
Dispepsia	4%	5%
Vómitos	5%	9%
Trastornos metabólicos		
Lipodistrofia ^b	1%	8%
Sistema musculoesquelético		
Artralgia	5%	7%
Mialgia	3%	5%
Sistema nervioso		
Depresión	11%	10%
Insomnio	5%	8%
Mareos	3%	6%
Neuropatía periférica ^c	1%	5%
Ansiedad	6%	6%
Aparato respiratorio		
Neumonía	5%	5%
Piel y anexos		
Erupciones ^d	18%	12%

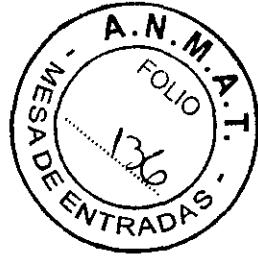
- a. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los acontecimientos adversos que aparecen con el tratamiento, con independencia de la relación con el fármaco del estudio.
- b. La lipodistrofia representa una serie de reacciones adversas descritas por los investigadores, no un síndrome definido por el protocolo.
- c. La neuropatía periférica incluye la neuritis periférica y la neuropatía.
- d. Las erupciones cutáneas incluyen erupción cutánea, prurito, erupción maculopapular, urticaria, erupción vesículo-ampollar y erupción pustular.

Anomalías de laboratorio: A excepción de los aumentos en colesterol y triglicéridos en ayunas que fueron más frecuentes en el grupo tratado con estavudina (40% y 9%) en

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODEPADO
D.N.I.: 4.084.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9977



comparación con el grupo tratado con VIREAD® (19% y 1%) respectivamente, las anomalías de laboratorio observadas en este estudio ocurrieron con frecuencias similares en los grupos tratados con VIREAD® y con estavudina. En el cuadro 3 se presenta un resumen de las anomalías de laboratorio de 3° y 4° grados.

Cuadro 3. Anomalías de laboratorio de 3° y 4° grados notificadas en ≥ 1% de los pacientes tratados con VIREAD® en el Estudio 903 (0 a 144 semanas).

	VIREAD® + 3TC + EFV	d4T + 3TC + EFV
	N = 299	N = 301
Cualquier anomalía de laboratorio ≥ 3° grado	36%	42%
Colesterol en ayunas (> 240 mg/dl)	19%	40%
Creatininasasa (V: > 990 U/l; M: > 845 U/l)	12%	12%
Aamilasa sérica (> 175 U/l)	9%	8%
AST (V: > 180 U/l; M: > 170 U/l)	5%	7%
ALT (V: > 215 U/l; M: > 170 U/l)	4%	5%
Hematuria (> 100 hematíes/CAR)	7%	7%
Neutrófilos (< 750/mm ³)	3%	1%
Triglicéridos en ayunas (> 750 mg/dl)	1%	9%

Estudio 934. Reacciones adversas aparecidas con el tratamiento: En el estudio 934, se administró a 511 pacientes sin tratamiento antirretroviral previo VIREAD® + EMTRIVA® (emtricitabina) asociado a efavirenz (N = 257), o bien zidovudina y lamivudina asociados a efavirenz (N = 254). Las reacciones adversas observadas en este estudio fueron en general coherentes con las observadas en estudios anteriores en los pacientes con o sin tratamiento previo con antirretrovirales (cuadro 4).

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENÍACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
GA NOEMI GRECO
ECTORA TECNICA
MAT. N° 9957



Cuadro 4. Algunas reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento^a (2° a 4° grados), notificadas en $\geq 5\%$ de cualquier grupo de tratamiento del estudio 934 (0 a 144 semanas).

	VIREAD ^{®b} + FTC + EFV	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Trastorno digestivo		
Diarrea	9%	5%
Náuseas	9%	7%
Vómitos	2%	5%
Trastornos generales y estado del lugar de la administración		
Fatiga	9%	8%
Infecciones		
Sinusitis	8%	4%
Infecciones en las vías respiratorias superiores	8%	5%
Nasofaringitis	5%	3%
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	6%	5%
Mareos	8%	7%
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	9%	7%
Insomnio	5%	7%
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		
Erupciones cutáneas ^c	7%	9%

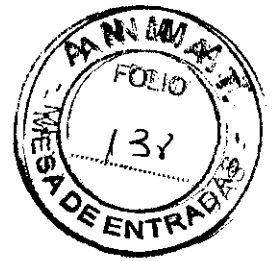
- a. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los acontecimientos adversos que aparecen con el tratamiento, con independencia de la relación con el fármaco del estudio.
- b. De la 96^a a la 144^a semanas del estudio, los pacientes recibieron TRUVADA[®] (emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato) con efavirenz en lugar de VIREAD[®] + EMTRIVA[®] (emtricitabina) con efavirenz.
- c. Las erupciones consisten en erupciones cutáneas, erupciones exfoliativas, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica y erupción vesicular.

Anomalías de laboratorio: Las anomalías de laboratorio observadas en este estudio fueron en general coherentes con las observadas en estudios anteriores (cuadro 5).

GADOR, S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR, S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9007



Cuadro 5. Anomalías de laboratorio significativas notificadas en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento del estudio 934 (0 a 144 semanas).

	VIREAD ^{®a} + FTC + EFV	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Cualquier anomalía de laboratorio $\geq 3^{\circ}$ grado	30%	26%
Colesterol en ayunas (> 240 mg/dl)	22%	24%
Creatinacinasas (V: > 990 U/l; M: > 845 U/l)	9%	7%
Amilasa sérica (> 175 U/l)	8%	4%
Fosfatasa alcalina (> 550 U/l)	1%	0%
AST (V: > 180 U/l; M: > 170 U/l)	3%	3%
ALT (V: > 215 U/l; M: > 170 U/l)	2%	3%
Hemoglobina (< 8,0 mg/dl)	0%	4%
Hiperglucemia (> 250 mg/dl)	2%	1%
Hematuria (> 75 hematíes/CAR)	3%	2%
Glucosuria ($\geq 3+$)	< 1%	1%
Neutrófilos (< 750/mm ³)	3%	5%
Triglicéridos en ayunas (> 750 mg/dl)	4%	2%

a. De la 96^a a la 144^a semanas del estudio, los pacientes recibieron TRUVADA[®] (emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato) con efavirenz en lugar de VIREAD[®] + EMTRIVA[®] (emtricitabina) con efavirenz.

Pacientes con tratamiento previo con antirretrovirales.

Reacciones adversas aparecidas con el tratamiento: Las reacciones adversas observadas en los pacientes con tratamiento previo fueron generalmente coherentes con aquellas observadas en los pacientes sin tratamiento previo, entre ellas, reacciones digestivas de leves a moderadas, como náuseas, diarrea, vómitos y flatulencia. Menos del 1% de los pacientes interrumpieron su participación en los estudios clínicos debido a reacciones adversas digestivas (estudio 907).

En el cuadro 6 se presenta un resumen de las reacciones adversas de moderadas a graves, aparecidas con el tratamiento, que se presentaron durante las primeras 48 semanas del Estudio 907.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 977



Cuadro 6. Algunas reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento^a (2^o a 4^o grados), notificadas en $\geq 3\%$ de cualquier grupo de tratamiento del estudio 907 (0 a 48 semanas).

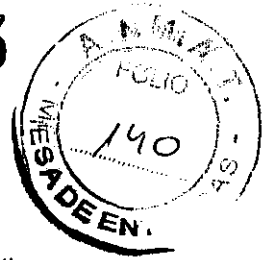
	VIREAD® (N = 368) (0 a 24 ^a semanas)	Placebo (N = 182) (0 a 24 ^a semanas)	VIREAD® (N = 368) (0 a 48 ^a semanas)	Cruzamiento de placebo a VIREAD® (N = 170) (24 ^a a 48 ^a semanas)
Organismo en general				
Astenia	7%	6%	11%	1%
Dolor	7%	7%	12%	4%
Cefalea	5%	5%	8%	2%
Dolor abdominal	4%	3%	7%	6%
Dolor lumbar	3%	3%	4%	2%
Dolor torácico	3%	1%	3%	2%
Fiebre	2%	2%	4%	2%
Aparato digestivo				
Diarrea	11%	10%	16%	11%
Náuseas	8%	5%	11%	7%
Vómitos	4%	1%	7%	5%
Anorexia	3%	2%	4%	1%
Dispepsia	3%	2%	4%	2%
Flatulencia	3%	1%	4%	1%
Aparato respiratorio				
Neumonía	2%	0%	3%	2%
Sistema nervioso				
Depresión	4%	3%	8%	4%
Insomnio	3%	2%	4%	4%
Neuropatía periférica ^b	3%	3%	5%	2%
Mareos	1%	3%	3%	1%
Piel y apéndices				
Erupciones cutáneas ^c	5%	4%	7%	1%
Sudoración	3%	2%	3%	1%
Sistema musculoesquelético				
Mialgia	3%	3%	4%	1%
Sistema metabólico				
Pérdida de peso	2%	1%	4%	2%

- a. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los acontecimientos adversos que aparecen con el tratamiento, con independencia de la relación con el fármaco del estudio.
- b. La neuropatía periférica consiste en neuritis y neuropatía periféricas.
- c. Las erupciones cutáneas incluyen erupción cutánea, prurito, erupción maculopapular, urticaria, erupción vesículo-ampollar y erupción pustular.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.004.086

12
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 907



Anomalías de laboratorio: Las anomalías de laboratorio observadas en este estudio se presentaron con frecuencias similares en los grupos tratados con placebo y con VIREAD®. En el cuadro 7 se presenta un resumen de las anomalías de laboratorio de 3° y 4° grados.

Cuadro 7. Anomalías de laboratorio de 3° y 4° grados notificadas en ≥ 1% de los pacientes tratados con VIREAD® en el Estudio 907 (0 a 48 semanas).

	VIREAD® (N = 368) (0 a 24ª semanas)	Placebo (N = 182) (0 a 24ª semanas)	VIREAD® (N = 368) (0 a 48ª semanas)	Cruzamiento de placebo a VIREAD® (N = 170) (24ª a 48ª semanas)
Cualquier anomalía de laboratorio ≥ 3º grado	25%	38%	35%	34%
Triglicéridos (> 750 mg/dl)	8%	13%	11%	9%
Creatinacinas (V: > 990 U/l; M: > 845 U/l)	7%	14%	12%	12%
Amilasa sérica (> 175 U/l)	6%	7%	7%	6%
Glucosuria (≥ 3+)	3%	3%	3%	2%
AST (V: > 180 U/l; M: > 170 U/l)	3%	3%	4%	5%
ALT (V: > 215 U/l; M: > 170 U/l)	2%	2%	4%	5%
Glucosa sérica (> 250 U/l)	2%	4%	3%	3%
Neutrófilos (< 750/mm³)	1%	1%	2%	1%

Ensayos clínicos en sujetos pediátricos de 12 años o más con infección por VIH-1

La evaluación de las reacciones adversas se basa en un ensayo aleatorizado (Estudio 321) en 87 sujetos pediátricos (12 a <18 años) infectados por el VIH-1 que recibieron tratamiento con VIREAD® (N=45) o placebo (N=42) en combinación con otros antirretrovirales durante 48 semanas. Las reacciones adversas observadas en los adolescentes que recibieron tratamiento con VIREAD® fueron coherentes con las observadas en los ensayos clínicos con adultos.

Los efectos óseos observados en los sujetos pediátricos de 12 años o más fueron coherentes con los observados en los ensayos clínicos con adultos [véase *Advertencias y precauciones (5.6)*].

Ensayos clínicos en sujetos adultos con hepatitis B crónica y enfermedad hepática compensada

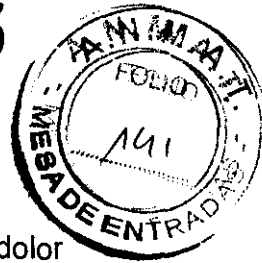
Reacciones adversas aparecidas con el tratamiento: En los ensayos clínicos controlados en los que participaron sujetos con hepatitis B crónica (0102 y 0103), una mayor cantidad de sujetos tratados con VIREAD® durante el período de 48 semanas con doble ciego presentó náuseas: el 9% con VIREAD® frente al 2% con HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir). Entre otras reacciones adversas aparecidas con el tratamiento, que se informaron en > 5% de los sujetos tratados con VIREAD®, se

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAP
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9917



incluyen: dolor abdominal, diarrea, dolor de cabeza, mareos, fatiga, nasofaringitis, dolor de espalda y erupciones cutáneas.

No se observaron cambios significativos en el perfil de tolerabilidad (naturaleza o gravedad de las reacciones adversas) en los sujetos que continuaron el tratamiento con VIREAD® durante un máximo de 144 semanas en estos estudios.

Anomalías de laboratorio: En el cuadro 8, se presenta un resumen de las anomalías de laboratorio de 3º y 4º grados hasta la 48ª semana. Las anomalías de laboratorio de 3º y 4º grados fueron similares en los sujetos que continuaron el tratamiento con VIREAD® durante un máximo de 144 semanas en estos estudios.

Cuadro 8. Anomalías de laboratorio de 3º y 4º grados Informadas en ≥ 1% de los sujetos tratados con VIREAD® en los Estudios 0102 y 0103 (0-48 semanas)

	VIREAD® (N = 426)	HEPSERA®* (N = 215)
Cualquier anomalía de laboratorio ≥ 3º grado	19%	13%
Creatina cinasa (V: > 990 U/l; M: > 845 U/l)	2%	3%
Amilasa sérica (> 175 U/l)	4%	1%
Glucosuria (≥ 3+)	3%	< 1%
AST (V: > 180 U/l; M: > 170 U/l)	4%	4%
ALT (V: > 215 U/l; M: > 170 U/l)	10%	6%

*dipivoxilo de adefovir

La incidencia general de exacerbaciones de la ALT (definidas como ALT sérica > 2 × valor inicial y > 10 × LSN, con o sin síntomas asociados) durante el tratamiento fue similar entre VIREAD® (2,6%) y HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir) (2%). En general, las exacerbaciones de la ALT se produjeron dentro de las primeras 4 a 8 semanas de tratamiento y estuvieron acompañadas de disminuciones en los niveles de ADN de VHB. Ninguno de los sujetos presentó indicios de descompensación. Las exacerbaciones de la ALT se resolvieron habitualmente en el plazo de 4 a 8 semanas sin modificar la medicación del estudio.

Ensayo clínico en sujetos adultos con hepatitis B crónica y enfermedad hepática descompensada

En un pequeño estudio aleatorizado, doble ciego, con control activo (0108), se administró tratamiento con VIREAD® u otros fármacos antivirales durante un máximo de 48 semanas a sujetos con hepatitis B crónica (HBC) y enfermedad hepática descompensada [véase Estudios clínicos (14.2)]. Entre los 45 sujetos que recibieron VIREAD®, las reacciones adversas de cualquier nivel de gravedad aparecidas con el tratamiento que se informaron con mayor frecuencia fueron dolor abdominal (22%), náuseas (20%), insomnio (18%), prurito (16%), vómitos (13%), mareos (13%) y pirexia (11%). Hasta la 48ª semana del estudio, dos (4%) de los 45 sujetos murieron debido al avance de la enfermedad hepática. Tres (7%) de los 45 sujetos suspendieron el

GADORSIA

ADELMO F. ABENÍACAR
APODERADO
D.N.I.: 4 094 090

GADORSIA
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 0007



tratamiento debido a una reacción adversa. Cuatro (9%) de los 45 sujetos presentaron un aumento confirmado de 0,5 mg/dl en la creatinina sérica (hasta la 48ª semana, 1 sujeto también presentó un nivel confirmado de fósforo sérico < 2 mg/dl). Tres de estos sujetos (cada uno de ellos tenía una puntuación ≥ 10 en la escala de Child-Pugh y una puntuación ≥ 14 en el modelo para enfermedad hepática terminal MELD en el momento del ingreso) presentaron insuficiencia renal. Debido a que tanto VIREAD® como la enfermedad hepática descompensada pueden afectar a la función renal, es difícil de precisar en qué medida VIREAD® contribuyó a la disfunción renal en esta población.

Uno de los 45 sujetos presentó una exacerbación hepática mientras estaba en tratamiento durante el estudio de 48 semanas.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de VIREAD®. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción alérgica (incluso angioedema)

Trastornos de la nutrición y el metabolismo

Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea

Trastornos digestivos

Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas (con mayor frecuencia, de la AST, la ALT, la gamma GT)

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada como dolor óseo y que puede contribuir a las fracturas), debilidad muscular, miopatía

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluso casos agudos), diabetes insípida nefrótica, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria

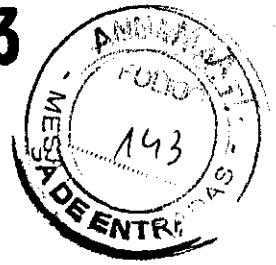
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Astenia

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

15
GADOR S.A.
CORBAINGEM GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MATEO S...



Las siguientes reacciones adversas, enumeradas bajo los encabezados de los sistemas corporales anteriores, pueden producirse a consecuencia de la tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En este apartado se explican las interacciones clínicamente relevantes observadas con VIREAD®. Los estudios de interacciones medicamentosas se describen en otro lugar de la ficha técnica [véase *Farmacología clínica* (11.2)].

7.1 Didanosina

La administración concomitante de VIREAD® y didanosina debe iniciarse con precaución y se debe controlar estrictamente a los pacientes que reciben esta asociación, a fin de detectar reacciones adversas asociadas a la didanosina. Se debe interrumpir la administración de didanosina en los pacientes que presenten reacciones adversas asociadas a este fármaco.

Cuando se administró VIREAD® con didanosina, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la didanosina (administrada como formulación amortiguada o con recubrimiento entérico) aumentaron significativamente [véase *Farmacología clínica* (11.2)]. Se desconoce el mecanismo de esta interacción.

Las concentraciones más altas de didanosina podrían potenciar las reacciones adversas asociadas a este fármaco, como pancreatitis y neuropatía. Se ha observado la supresión de los recuentos de linfocitos CD4⁺ en los pacientes que recibieron tenofovir disoproxil fumarato (Tenofovir DF) con didanosina, en dosis de 400 mg diarios.

En los pacientes con un peso > 60 kg, se debe reducir la dosis de didanosina a 250 mg cuando se administra concomitantemente con VIREAD®. No se dispone de información para recomendar un ajuste de la dosis de didanosina en los pacientes adultos o pediátricos con un peso inferior a 60 kg. Cuando se administran al mismo tiempo VIREAD® y didanosina EC, se pueden tomar en ayunas o con una comida ligera (< 400 kcal, 20% de grasas). La administración concomitante de la formulación de comprimidos amortiguados de didanosina con VIREAD® se debe realizar en ayunas.

7.2 Atazanavir

Se ha demostrado que el atazanavir aumenta las concentraciones de tenofovir [véase *Farmacología clínica* (11.2)]. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Se debe vigilar a los pacientes que reciben atazanavir y VIREAD® para detectar reacciones adversas asociadas a VIREAD®. Se debe interrumpir la administración de VIREAD® en los pacientes que presentan reacciones adversas asociadas a este fármaco.

VIREAD® disminuye el AUC y la C_{min} del atazanavir [véase *Farmacología clínica* (11.2)]. Cuando se administra concomitantemente con VIREAD®, se recomienda administrar atazanavir en dosis de 300 mg con ritonavir en dosis de 100 mg.

GADON S.A.

ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D.N.I. 4.091.007

GADON S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 5.007



El atazanavir sin ritonavir no se debe administrar concomitantemente junto con VIREAD®.

7.3 Lopinavir y ritonavir

Se ha demostrado que la asociación de lopinavir y ritonavir aumenta las concentraciones de tenofovir [véase *Farmacología clínica (11.2)*]. Se desconoce el mecanismo de esta interacción.

Se debe vigilar a los pacientes que reciben la asociación de lopinavir y ritonavir con VIREAD® para detectar reacciones adversas asociadas a VIREAD®. Se debe interrumpir la administración de VIREAD® en los pacientes que presentan reacciones adversas asociadas a este fármaco.

7.4 Fármacos que afectan a la función renal

Como el tenofovir se elimina principalmente por los riñones [véase *Farmacología clínica (11.2)*], la administración concomitante de VIREAD® con fármacos que reducen la función renal o que compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas del tenofovir o aumentar las concentraciones de otros fármacos eliminados por la vía renal. Algunos ejemplos son, entre otros, cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir y valganciclovir. Los fármacos que disminuyen la función renal también pueden aumentar las concentraciones séricas de tenofovir.

En el tratamiento de la hepatitis B crónica, VIREAD® no debe administrarse en combinación con HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo de categoría B

Se han realizado estudios sobre reproducción en ratas y conejos, con dosis de hasta 14 y 19 veces la dosis en seres humanos, según comparaciones de la superficie corporal, y no se han observado indicios de trastornos de la fertilidad o de daño al feto causados por el tenofovir. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en las mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en los animales no siempre predicen la respuesta en los seres humanos, sólo se debe administrar VIREAD® durante el embarazo si es estrictamente necesario.

Registro de Embarazo con Antirretrovirales: Se instiga a los médicos a que registren en el siguiente sitio de Internet a las pacientes que se queden embarazadas: www.kendle.com/registries/.

8.2 Madres en período de lactancia

Lactancia: Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (de EE.UU.) recomiendan a las madres infectadas por el VIH-1 que no den leche materna a sus hijos a fin de evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH-1. Los estudios en las ratas demostraron que el tenofovir se secreta por la leche.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENÍACAR
APODERADO
C.N.I. 4 604 001

17
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º C.



Se desconoce si el tenofovir se excreta en la leche materna de los seres humanos. Debido a la posibilidad tanto de transmisión del VIH-1 como de reacciones adversas graves en los lactantes, **se debe indicar a las madres que no amamenten a los bebés si reciben VIREAD®.**

8.3 Uso pediátrico

Pacientes pediátricos de 12 años o más

La seguridad de VIREAD® en pacientes pediátricos de 12 a <18 años está respaldada por los datos de un estudio aleatorizado en el que se administró VIREAD® a sujetos con infección por VIH-1 que habían recibido tratamiento previo. En este estudio, el perfil farmacocinético de VIREAD® fue similar al que había demostrado ser seguro y eficaz en los ensayos clínicos con adultos.

En el Estudio 321, 87 sujetos de 12 a <18 años que habían recibido tratamiento previo recibieron tratamiento con VIREAD® (N=45) o placebo (N=42) junto con un régimen de fondo optimizado (OBR) durante 48 semanas. El recuento basal medio de células CD4 fue de 374 células/mm³ y el valor basal medio de ARN del VIH-1 en plasma fue de 4,6 log₁₀ copias/ml. Al inicio, el 90% de los sujetos presentaban sustituciones asociadas con la resistencia a los INRT en sus aislados de VIH-1. En conjunto, el ensayo no mostró ninguna diferencia en la respuesta virológica entre los grupos de tratamiento de VIREAD® y de placebo. Los análisis de subgrupos indican que la ausencia de una diferencia en la respuesta virológica podría atribuirse a desequilibrios entre los grupos de tratamiento en cuanto a la susceptibilidad viral basal a VIREAD® y al régimen de fondo optimizado.

Aunque los cambios en el ARN del VIH-1 en estos sujetos con gran cantidad de tratamientos previos fueron menores a los esperados, la comparabilidad de los datos farmacocinéticos y de seguridad respecto de los datos observados en adultos apoya el uso de VIREAD® en pacientes pediátricos ≥12 años que pesan ≥35 kg y cuyos aislados de VIH-1 se espera que sean sensibles a VIREAD® [véase *Advertencias y precauciones* (5.6), *Reacciones adversas* (6.1) y *Farmacología clínica* (11.2)].

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en los pacientes pediátricos menores de 12 años.

8.4 Uso geriátrico

En los estudios clínicos de VIREAD® no se incluyó el número suficiente de pacientes de 65 años o más como para determinar si responden de forma diferente que los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes de edad avanzada debe ser cautelosa y se deben tener en cuenta la mayor frecuencia de disminución de la función cardíaca, renal o hepática, y las enfermedades concomitantes u otros tratamientos con fármacos.

8.5 Pacientes con disfunción renal

Se recomienda modificar el intervalo de dosificación de VIREAD® en los pacientes con una depuración de creatinina < 50 ml/min o en los pacientes con enfermedad renal

GADOR S.A.

ADELMÓ F. ABENÍACAR
APODEPADO
D.N.I. 4.034.086

18
GADOR S.A.

OLGA NOEMI GREG
DIRECTORA TECN.
MAT. Nº 0007



terminal que precisan diálisis [véase *Dosificación y administración* (2.3), *Farmacología clínica* (11.2)].

9 SOBREDOSIS

La experiencia clínica disponible con dosis superiores a la dosis terapéutica de VIREAD® de 300 mg es limitada. En el Estudio 901, se administró tenofovir disoproxil fumarato en dosis de 600 mg a ocho pacientes, por vía oral, durante 28 días. No se notificaron reacciones adversas graves. Se desconocen los efectos de dosis más altas.

Si hay una sobredosis, se debe controlar al paciente para detectar si hay indicios de toxicidad, y se debe aplicar el tratamiento de apoyo habitual, según sea necesario.

El tenofovir se elimina de forma eficaz mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Luego de una dosis única de 300 mg de VIREAD®, una sesión de hemodiálisis de cuatro horas eliminó aproximadamente el 10% de la dosis de tenofovir administrada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011)4962-6666/2247.

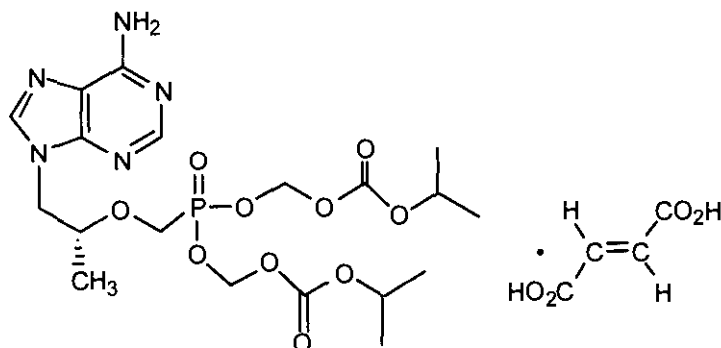
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

10 DESCRIPCIÓN

VIREAD® es el nombre comercial del tenofovir disoproxil fumarato (un profármaco de tenofovir), que es una sal del ácido fumárico del éster bis-isopropoxicarboniloximetilo derivado de tenofovir. *In vivo*, el tenofovir disoproxil fumarato se convierte en tenofovir, un fosfonato nucleosídico acíclico (nucleótido) del 5'-monofosfato de adenosina. El tenofovir muestra actividad contra la retrotranscriptasa del VIH-1.

El nombre químico del tenofovir disoproxil fumarato es fumarato de 9-[(R)-2-[[bis[[isopropoxicarbonil]oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina (1:1). Su fórmula molecular es $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$, y su peso molecular, 635,52. Tiene la siguiente fórmula estructural:

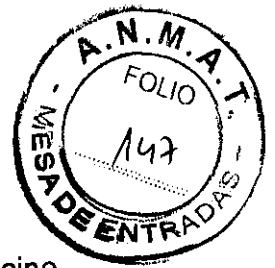


GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.L. 3.031.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9057



El tenofovir disoproxil fumarato es un polvo cristalino, de color blanco a blanquecino, con una solubilidad de aproximadamente 13,4 mg/ml en agua destilada, a 25 °C. Tiene un coeficiente de partición (log p) del amortiguador de octanol / fosfato (pH 6,5) de 1,25 a 25 °C.

Los comprimidos VIREAD® son para administración oral. Cada comprimido contiene 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, lo que es equivalente a 245 mg de disoproxilo de tenofovir, y además contiene los siguientes componentes no activos: croscaramelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado. Los comprimidos están recubiertos con Opadry II Y-30-10671-A, que contiene laca de aluminio azul FD&C n.º 2, hidroxipropil metilcelulosa 2910, monohidrato de lactosa, dióxido de titanio y triacetina.

En este prospecto, todas las dosis se expresan en términos de tenofovir disoproxil fumarato, excepto cuando se indique lo contrario.

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 Mecanismo de acción

El tenofovir disoproxil fumarato es un antivirico [véase *Farmacología clínica* (12.3)].

11.2 Propiedades farmacocinéticas

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas del tenofovir disoproxil fumarato en voluntarios sanos y en personas infectadas con el VIH-1.

Las propiedades farmacocinéticas del tenofovir son similares en estas poblaciones.

Absorción

VIREAD® es un profármaco del diéster soluble en agua del ingrediente activo tenofovir. La biodisponibilidad oral del tenofovir en VIREAD® en pacientes en ayunas es de aproximadamente el 25%. Después de la administración en ayunas por vía oral de una dosis única de VIREAD® de 300 mg a pacientes infectados con el VIH-1, las máximas concentraciones en el suero ($C_{máx}$) se alcanzan en $1,0 \pm 0,4$ h. El valor de la $C_{máx}$ es de $0,30 \pm 0,09$ µg/ml, y el del AUC, de $2,29 \pm 0,69$ µg·h/ml.

Las propiedades farmacocinéticas del tenofovir son proporcionales a la dosis en un espectro de dosis de VIREAD® de 75 a 600 mg, y no se ven afectadas por dosis repetidas.

Distribución

La fijación *in vitro* del tenofovir a las proteínas en el plasma es inferior al 0,7, y en el suero, al 7,2%, en el intervalo de concentración de tenofovir de 0,01 a 25 µg/ml. El volumen de distribución en estado de equilibrio es de $1,3 \pm 0,6$ l/kg, después de una administración intravenosa de tenofovir de 1,0 mg/kg, y de $1,2 \pm 0,4$ l/kg, después de una administración de 3,0 mg/kg.

Metabolismo y eliminación

Los estudios *in vitro* indican que ni el disoproxilo de tenofovir ni el tenofovir son sustratos de las enzimas CYP.

GADDO S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.004.086

GADDO S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9967

3373



Después de la administración intravenosa de tenofovir, aproximadamente entre el 70 y el 80% de la dosis se recupera en la orina como tenofovir inalterado dentro de las 72 horas de su administración. Después de la administración por vía oral de una dosis única de VIREAD[®], la semivida de eliminación terminal del tenofovir es de aproximadamente 17 horas. Después de la administración de varias dosis por vía oral de VIREAD[®] de 300 mg una vez por día (con alimentos), el $32 \pm 10\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina en el lapso de 24 horas.

El tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Puede haber competencia por la eliminación con otros compuestos que también se eliminan por la vía renal.

Efectos de los alimentos en la absorción oral

La administración de VIREAD[®] después de una comida con un alto contenido de grasas (~700 a 1000 kcal con un contenido de 40 al 50% de grasas) aumenta la biodisponibilidad oral, con un aumento del $AUC_{0-\infty}$ del tenofovir de aproximadamente el 40%, y un aumento en la $C_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente el 14%. Sin embargo, la administración de VIREAD[®] con una comida ligera no tuvo efectos significativos en las propiedades farmacocinética del tenofovir si se compara con la administración del fármaco en ayunas. Los alimentos retrasan el tiempo para alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$ de tenofovir en aproximadamente una hora. La $C_{m\acute{a}x}$ del tenofovir es de $0,33 \pm 0,12 \mu\text{g/ml}$, y el AUC, $3,32 \pm 1,37 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, después de varias dosis de VIREAD[®] de 300 mg, una vez al día, con alimentos, sin controlar el contenido de los alimentos.

Poblaciones especiales

Raza: No hubo el número suficiente de grupos raciales y étnicos diferentes a la raza blanca para poder determinar adecuadamente las diferencias farmacocinéticas entre estas poblaciones.

Sexo: Las propiedades farmacocinéticas del tenofovir son similar en los pacientes varones y mujeres.

Pacientes pediátricos de 12 años o más: Se evaluó la farmacocinética del tenofovir en estadio estacionario en 8 sujetos pediátricos con infección por VIH-1 (de 12 a <18 años). Las medias (\pm DE) de la $C_{m\acute{a}x}$ y del AUC_{tau} son $0,38 \pm 0,13 \mu\text{g/ml}$ y $3,39 \pm 1,22 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente. La exposición a tenofovir alcanzada en estos sujetos pediátricos que recibieron dosis diarias orales de 300 mg de VIREAD[®] fue similar a las exposiciones alcanzadas en adultos que recibieron dosis de 300 mg de VIREAD[®] una vez al día.

No se han realizado estudios farmacocinéticos en sujetos pediátricos <12 años de edad.

Pacientes geriátricos: No se han realizado estudios farmacocinéticos en ancianos (> 65 años).

Pacientes con disfunción renal: Las propiedades farmacocinéticas del tenofovir están alteradas en los pacientes con disfunción renal [véase Advertencias y precauciones (5.3)]. En los pacientes con una depuración de creatinina < 50 ml/min o con

GADOR, S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.034.088

21
GADOR, S. A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 0067



enfermedad renal terminal (ERT) que requieren diálisis, la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{0-\infty}$ del tenofovir aumentaron (cuadro 9). Se recomienda modificar el intervalo de dosificación de VIREAD® en los pacientes con una depuración de creatinina < 50 ml/min o en los pacientes con enfermedad renal terminal que precisan diálisis [véase *Dosificación y administración* (2.3)].

Cuadro 9. Parámetros farmacocinéticos (media ± desviación estándar) del tenofovir^a en pacientes con distintos grados de función renal.

Valor inicial de depuración de creatinina (ml/min)	> 80 (N = 3)	50 – 80 (N = 10)	30 – 49 (N = 8)	12 – 29 (N = 11)
$C_{m\acute{a}x}$ (µg/ml)	0,34 ± 0,03	0,33 ± 0,06	0,37 ± 0,16	0,60 ± 0,19
$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/ml)	2,18 ± 0,26	3,06 ± 0,93	6,01 ± 2,50	15,98 ± 7,22
CL/F (ml/min)	1043,7 ± 115,4	807,7 ± 279,2	444,4 ± 209,8	177,0 ± 97,1
CL_{renal} (ml/min)	243,5 ± 33,3	168,6 ± 27,5	100,6 ± 27,5	43,0 ± 31,2

a. 300 mg, dosis única de VIREAD®.

El tenofovir se elimina de forma eficaz mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54%. Después de una dosis única de 300 mg de VIREAD®, una sesión de hemodiálisis de cuatro horas eliminó aproximadamente el 10% de la dosis de tenofovir administrada.

Pacientes con disfunción hepática: Se han estudiado las propiedades farmacocinéticas del tenofovir después de una dosis única de 300 mg de VIREAD®, en pacientes no infectados por el VIH y con disfunción hepática moderada a grave. No hubo alteraciones importantes en las propiedades farmacocinéticas del tenofovir en pacientes con disfunción hepática, en comparación con los pacientes con una función hepática normal. No se requiere ningún cambio de la dosificación de VIREAD® en los pacientes con disfunción hepática.

Evaluación de las interacciones medicamentosas

En concentraciones considerablemente mayores (~300 veces) que las observadas *in vivo*, el tenofovir no inhibió el metabolismo del fármaco *in vitro* mediado por ninguna de las siguientes isoformas CYP en los seres humanos: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 o CYP2E1. Sin embargo, se observó una disminución pequeña (6%), pero estadísticamente significativa, en el metabolismo del sustrato CYP1A.

Sobre la base de los resultados de los experimentos *in vitro* y la vía de eliminación conocida del tenofovir, la posibilidad de interacciones mediadas por el CYP que afectan al tenofovir con otros medicamentos es baja [véase *Farmacología clínica* (1.2)].

Se ha evaluado VIREAD® en voluntarios sanos en asociación con abacavir, atazanavir, didanosina, efavirenz, emtricitabina, entecavir, indinavir, lamivudina, lopinavir/ritonavir, metadona, nelfinavir, anticonceptivos orales, ribavirina, y saquinavir/ritonavir y tacrolimus. Los cuadros 10 y 11 resumen los efectos farmacocinéticos del fármaco

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODEPADO
D.N.I.: 4.034.030

22
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GIER
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9007

3373

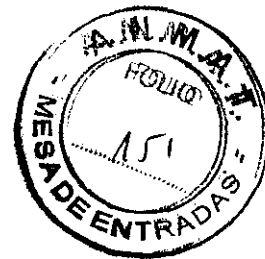


administrado concomitantemente sobre las propiedades farmacocinéticas del tenofovir, y los efectos de VIREAD® sobre las propiedades farmacocinéticas del fármaco administrado concomitantemente.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODEPACO
D.N.I.: 4.099.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GREGG
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 001



Cuadro 10. Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del tenofovir^a en presencia del fármaco administrado concomitantemente.

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	N	% de cambio de los parámetros farmacocinéticos del tenofovir ^b (IC 90%)		
			C _{máx}	AUC	C _{mín}
Abacavir	300 una vez	8	↔	↔	N.P.
Atazanavir ^c	400 una vez al día x 14 días	33	↑ 14 (↑ 8 a ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 a ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 a ↑ 30)
Didanosina (recubrimiento entérico)	400 una vez	25	↔	↔	↔
Didanosina (amortiguada)	250 ó 400 una vez al día x 7 días	14	↔	↔	↔
Efavirenz	600 una vez al día x 14 días	29	↔	↔	↔
Emtricitabina	200 una vez al día x 7 días	17	↔	↔	↔
Entecavir	1 mg una vez al día x 10 días	28	↔	↔	↔
Indinavir	800 tres veces al día x 7 días	13	↑ 14 (↓ 3 a ↑ 33)	↔	↔
Lamivudina	150 dos veces al día x 7 días	15	↔	↔	↔
Lopinavir y Ritonavir	400/100 dos veces al día x 14 días	24	↔	↑ 32 (↑ 25 a ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 a ↑ 66)
Nelfinavir	1250 dos veces al día x 14 días	29	↔	↔	↔
Saquinavir y ritonavir	1000/100 dos veces al día x 14 días	35	↔	↔	↑ 23 (↑ 16 a ↑ 30)
Tacrolimus	0,05 mg/kg dos veces al día x 7 días	21	↑ 13 (↑ 1 a ↑ 27)	↔	↔

a. Los sujetos recibieron 300 mg de VIREAD[®] una vez al día.

b. Aumento = ↑; Disminución = ↓; Sin efecto = ↔; N.P. = No procede

c. Ficha técnica de Reyataz (sulfato de atazanavir).

Después de administrar varias dosis a pacientes negativos para el VIH y para el VHB que recibieron tratamiento de mantenimiento crónico con metadona o anticonceptivos orales, o dosis únicas de ribavirina, las propiedades farmacocinéticas del tenofovir en estado de equilibrio fueron similares a las observada en estudios anteriores, lo que

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODEPADO
C.N.I. 4.084.080

24
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GREY
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 1



indica la falta de interacciones medicamentosas clínicamente importantes entre estos fármacos y VIREAD®.

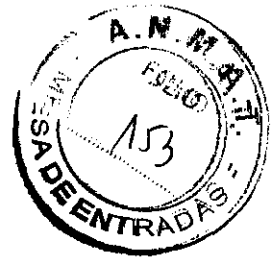
Cuadro 11. Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado en presencia de VIREAD®.

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	N	% de cambio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado ^a (IC 90%)		
			C _{máx}	AUC	C _{mín}
Abacavir	300 una vez	8	↑ 12 (↓ 1 a ↑ 26)	⇔	N.P.
Atazanavir ^b	400 una vez al día x 14 días	34	↓ 21 (↓ 27 a ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 a ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 a ↓ 32)
Atazanavir ^b	Atazanavir/Ritonavir 300/100 una vez al día x 42 días	10	↓ 28 (↓ 50 a ↑ 5)	↓ 25 ^c (↓ 42 a ↓ 3)	↓ 23 ^c (↓ 46 a ↑ 10)
Efavirenz	600 una vez al día x 14 días	30	⇔	⇔	⇔
Emtricitabina	200 una vez al día x 7 días	17	⇔	⇔	↑ 20 (↑ 12 a ↑ 29)
Entecavir	1 mg una vez al día x 10 días	28	⇔	↑ 13 (↑ 11 a ↑ 15)	⇔
Indinavir	800 tres veces al día x 7 días	12	↓ 11 (↓ 30 a ↑ 12)	⇔	⇔
Lamivudina	150 dos veces al día x 7 días	15	↓ 24 (↓ 34 a ↓ 12)	⇔	⇔
Lopinavir Ritonavir	Lopinavir / Ritonavir 400/100 dos veces al día x 14 días	24	⇔ ⇔	⇔ ⇔	⇔ ⇔
Metadona ^d	40 a 110 una vez al día x 14 días ^e	13	⇔	⇔	⇔
Nelfinavir Metabolito M8	1250 dos veces al día x 14 días	29	⇔ ⇔	⇔ ⇔	⇔ ⇔
Anticonceptivos orales ^f	Etinilestradiol/ Norgestimato (Ortho- Tricyclen) una vez al día x 7 días	20	⇔	⇔	⇔
Ribavirina	600 una vez	22	⇔	⇔	N.P.
Saquinavir Ritonavir	Saquinavir / Ritonavir 1000/100 dos veces al día x 14 días	32	↑ 22 (↑ 6 a ↑ 41) ⇔	↑ 29 ^g (↑ 12 a ↑ 48) ⇔	↑ 47 ^g (↑ 23 a ↑ 76) ↑ 23 (↑ 3 a ↑ 46)
Tacrolimus	0,05 mg/kg dos veces al día x 7 días	21	⇔	⇔	⇔

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

25
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECC
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



- Aumento = ↑; Disminución = ↓; Sin efecto = ⇔; N.P.= No procede.
- Ficha técnica de Reyataz (sulfato de atazanavir)
- En los pacientes infectados por el VIH, al añadir Tenofovir DF al atazanavir en dosis de 300 mg más ritonavir en dosis de 100 mg, se obtuvieron valores de AUC y C_{min} de atazanavir que fueron 2,3 y 4 veces superiores a los valores correspondientes observados con atazanavir en dosis de 400 mg cuando se administró solo.
- Las exposiciones a la metadona R (activa), S y total fueron equivalentes cuando se administró sola o con VIREAD®.
- Se mantuvo a cada paciente en su dosis estable de metadona. No se notificaron alteraciones farmacodinámicas (toxicidad por opiáceos ni síntomas o signos de abstinencia).
- Las exposiciones al etinilestradiol y al 17-desacetil norgestimato (metabolito farmacológicamente activo) fueron equivalentes cuando se administraron solos o con VIREAD®.
- Se espera que los aumentos en el AUC y la C_{min} no sean clínicamente significativos; por lo tanto, no se requieren ajustes en las dosis cuando el Tenofovir DF y el saquinavir reforzado con ritonavir se administran juntos.

En el cuadro 12 se resume la interacción medicamentosa entre VIREAD® y la didanosina. La administración concomitante de VIREAD® y didanosina debe realizarse con cautela [véase *Interacciones medicamentosas (7.1)*]. Cuando se administró con varias dosis de VIREAD®, la $C_{máx}$ y el AUC de la didanosina en dosis de 400 mg aumentaron significativamente.

Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Cuando se administraron cápsulas de didanosina con recubrimiento entérico de 250 mg con VIREAD®, las exposiciones sistémicas a la didanosina fueron similares a las observadas con las cápsulas con recubrimiento entérico de 400 mg solas, administradas en ayunas.

Cuadro 12. Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos de la didanosina en presencia de VIREAD®.

Dosis de didanosina (mg) / forma de administración	Forma de administración de VIREAD® ^a	N	% diferencia (IC 90%) frente a Didanosina, 400 mg sola en ayunas ^b	
			$C_{máx}$	AUC
Comprimidos amortiguados				
400 una vez al día ^c x 7 días	En ayunas 1 hora después de la didanosina	14	↑ 28 (↑ 11 a ↑ 48)	↑ 44 (↑ 31 a ↑ 59)
Cápsulas con recubrimiento entérico				
400 una vez, en ayunas	Con alimentos, 2 h después de la didanosina	26	↑ 48 (↑ 25 a ↑ 76)	↑ 48 (↑ 31 a ↑ 67)
400 una vez, con alimentos	Simultáneamente con la didanosina	26	↑ 64 (↑ 41 a ↑ 89)	↑ 60 (↑ 44 a ↑ 79)
250 una vez, en ayunas	Con alimentos, 2 h después de la didanosina	28	↓ 10 (↓ 22 a ↑ 3)	⇔
250 una vez, en ayunas	Simultáneamente con la didanosina	28	⇔	↑ 14 (0 a ↑ 31)
250 una vez, con alimentos	Simultáneamente con la didanosina	28	↓ 29 (↓ 39 a ↓ 18)	↓ 11 (↓ 23 a ↑ 2)

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.034.030

GADOR S.A.
DIEGA NOEMI CRICO
DIRECTORA TÉCNICA
INMAT. N° 0077

3373



- a. La administración fue con una comida ligera (~373 kcal, 20% de grasas).
- b. Aumento = ↑; Disminución = ↓; Sin efecto = ⇔
- c. Incluye a 4 sujetos con peso < 60 kg que recibieron ddl en dosis de 250 mg.

11.3 Microbiología

Mecanismo de acción

El tenofovir disoproxil fumarato es un diéster de fosfonato nucleosídico acíclico análogo del monofosfato de adenosina. El tenofovir disoproxil fumarato requiere la hidrólisis inicial del diéster para su conversión a tenofovir y fosforilaciones subsiguientes por medio de enzimas celulares para formar el difosfato de tenofovir, un terminador de cadenas obligado. El difosfato de tenofovir inhibe la actividad de la retrotranscriptasa del VIH-1 y de la retrotranscriptasa del VHB al competir con el sustrato natural de 5'-trifosfato de desoxiadenosina y, después de la incorporación al ADN, por la terminación de la cadena de ADN. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas del ADN de mamíferos α , β , y de la polimerasa del ADN mitocondrial γ .

ACTIVIDAD CONTRA EL VIH

Actividad antivírica

Se evaluó la actividad antiviral del tenofovir contra los inóculos clínicos y de laboratorio de VIH-1 en las líneas celulares linfoblastoides, células de monocitos/macrófagos primarias y linfocitos sanguíneos periféricos. Los valores de concentración eficaz al 50% (CE₅₀) del tenofovir estuvieron en el intervalo entre 0,04 μ M y 8,5 μ M. Se observaron efectos que variaron entre aditivos y sinérgicos, en estudios de asociación de fármacos de tenofovir con inhibidores de la retrotranscriptasa nucleosídicos (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inhibidores de la retrotranscriptasa no nucleosídicos (delavirdina, efavirenz, nevirapina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). El tenofovir mostró actividad antivírica en cultivo celular contra los clades A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores de CE₅₀ variaron entre 0,5 μ M y 2,2 μ M) y actividad específica de la cepa contra el VIH-2 (los valores de CE₅₀ variaron entre 1,6 μ M y 5,5 μ M).

Resistencia

Se han seleccionado en un cultivo celular cepas aisladas del VIH-1 con una disminución de la sensibilidad al tenofovir. Estos virus expresaron una sustitución K65R en la retrotranscriptasa y mostraron una reducción de 2 a 4 veces de la sensibilidad al tenofovir.

En el Estudio 903 de pacientes sin tratamiento antirretroviral previo (VIREAD® + lamivudina + efavirenz, en comparación con estavudina + lamivudina + efavirenz) [véase Estudios clínicos (13.1)], los análisis genotípicos de cepas aisladas de pacientes con fracaso virológico después de 144 semanas demostraron que el desarrollo de sustituciones asociadas a la resistencia al efavirenz y a la lamivudina era muy frecuente y sin diferencias entre los grupos de tratamiento. La sustitución K65R se presentó en 8 de 47 (17%) de cepas aisladas de pacientes analizados del grupo tratado con VIREAD®, y en 2 de 49 (4%) de cepas aisladas de pacientes analizados del grupo

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
C.N.I.: 4.094.086

27
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GREG
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 0007



tratado con estavudina. De los 8 pacientes cuyo virus desarrolló K65R en el grupo tratado con VIREAD® después de 144 semanas de tratamiento, 7 de los casos ocurrieron en las primeras 48 semanas de tratamiento, y uno, a las 96 semanas. En este estudio no se identificaron otras sustituciones que dieran como resultado resistencia a VIREAD®.

En el Estudio 934 de pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales (VIREAD® + EMTRIVA® (emtricitabina) + efavirenz, en comparación con zidovudina (AZT)/lamivudina (3TC) + efavirenz) [véase Estudios clínicos (13.1)], los análisis genotípicos realizados en cepas aisladas del VIH-1 de todos los pacientes con fracaso virológico confirmado con > 400 copias/ml de ARN del VIH-1 en la 144ª semana o que suspendieron el tratamiento de forma prematura demostraron que el desarrollo de mutaciones asociadas con resistencia al efavirenz era muy frecuente y similar entre los dos grupos de tratamiento. Se observó la sustitución de aminoácidos M184V, asociada con resistencia a EMTRIVA® (emtricitabina) y a lamivudina, en 2/19 de las cepas aisladas de los pacientes analizados en el grupo tratado con EMTRIVA® (emtricitabina) + VIREAD®, y en 10/29 de las cepas aisladas de los pacientes analizados en el grupo tratado con zidovudina/lamivudina. En las 144 semanas del estudio 934, ningún paciente había presentado una sustitución K65R detectable en su VIH-1, según los análisis genotípicos habituales.

Resistencia cruzada

Se ha reconocido la resistencia cruzada entre ciertos inhibidores de la retrotranscriptasa. La sustitución de K65R seleccionada por el tenofovir también es seleccionada en algunos individuos infectados por el VIH-1, tratados con abacavir, didanosina o zalcitabina. Las cepas aisladas del VIH-1 con esta mutación también muestran una disminución de la sensibilidad a la emtricitabina y a la lamivudina. Por lo tanto, puede presentarse la resistencia cruzada entre estos fármacos en pacientes cuyos virus hospedan la mutación K65R. Las cepas aisladas del VIH-1 de los pacientes (N = 20) cuyo VIH-1 expresó un promedio de tres sustituciones de la retrotranscriptasa asociadas a la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) mostraron una disminución de 3,1 veces de la sensibilidad al tenofovir. El VIH-1 resistente a varios nucleosídicos con una sustitución de doble inserción T69S en la retrotranscriptasa mostró una disminución de la sensibilidad al tenofovir.

En los Estudios 902 y 907, realizados en pacientes con tratamiento previo con antirretrovirales (VIREAD® + tratamiento de fondo estándar (TFE), en comparación con placebo + TFE) [véase Estudios clínicos (13.1)], 14 de 304 (5%) pacientes tratados con VIREAD® con fracaso virológico hasta la 96ª semana tuvieron una disminución > 1,4 veces (mediana, 2,7 veces) de la sensibilidad al tenofovir. El análisis genotípico de las cepas aisladas iniciales y de fracaso mostró la presentación de la sustitución K65R en el gen de la retrotranscriptasa del VIH-1.

Se ha evaluado la respuesta virológica al tratamiento con VIREAD® con respecto al genotipo vírico inicial (N = 222) en pacientes con tratamiento previo con antirretrovirales que participaron en los estudios 902 y 907.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODEPADO
C.N.I.: 4.094.026

28
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GREG
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 997

3373



En estos estudios clínicos, el 94% de los participantes evaluados tenían cepas aisladas del VIH-1 iniciales que expresaban al menos una mutación en el nucleosídico inhibidor de la retrotranscriptasa (NRTI). Las respuestas virológicas de los pacientes del subestudio de genotipos fueron similares a los resultados generales del estudio.

Se realizaron varios análisis exploratorios para evaluar el efecto de sustituciones específicas y pautas mutacionales en los resultados virológicos. Debido al gran número de comparaciones potenciales, no se realizaron pruebas estadísticas. Se observaron varios grados de resistencia cruzada de VIREAD® a sustituciones asociadas a la resistencia a la zidovudina preexistentes (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) y parecían depender del tipo y número de sustituciones específicas. Los pacientes tratados con VIREAD® cuyo VIH-1 expresó tres o más sustituciones asociadas a la resistencia a la zidovudina que consistieron en la mutación de la retrotranscriptasa M41L o L210W presentaron respuestas reducidas al tratamiento con VIREAD®; sin embargo, estas respuestas fueron de todas maneras mejores en comparación con las respuestas al placebo. La presencia de la sustitución D67N, K70R, T215Y/F o K219Q/E/N no pareció afectar a las respuestas al tratamiento con VIREAD®. Los pacientes cuyo virus expresaba una sustitución L74V sin sustituciones asociadas a la resistencia a la zidovudina (N = 8) presentaron una disminución de la respuesta a VIREAD®. Se dispone de datos limitados en el caso de los pacientes cuyo virus expresaba una sustitución Y115F (N = 3), una sustitución Q151M (N = 2) o una inserción T69 (N = 4), todos los cuales presentaban una disminución de la respuesta.

En los análisis definidos en el protocolo, la respuesta virológica a VIREAD® no estuvo disminuida en los pacientes con infección por el VIH-1 que expresaron la sustitución M184V asociada a la resistencia a la asociación de abacavir, emtricitabina y lamivudina. Las respuestas del ARN del VIH-1 en estos pacientes se mantuvieron hasta la 48ª semana.

Análisis fenotípicos de los Estudios 902 y 907

El análisis fenotípico del VIH-1 inicial de los sujetos que habían recibido tratamiento previo (N = 100) demostró una correlación entre la sensibilidad a VIREAD® inicial y la respuesta al tratamiento con VIREAD®. En el cuadro 13, se resume la respuesta del ARN del VIH-1 según la sensibilidad inicial a VIREAD®.

Cuadro 13. Respuesta del ARN del VIH-1 en la 24ª semana según la sensibilidad inicial a VIREAD® (Intención de tratar).^a

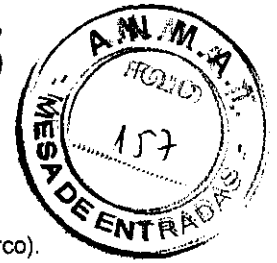
Sensibilidad inicial a VIREAD® ^b	Variación en el ARN del VIH-1 ^c (N)
< 1	-0,74 (35)
> 1 y ≤ 3	-0,56 (49)
> 3 y ≤ 4	-0,3 (7)
> 4	-0,12 (9)

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
C.N.I.T. 4.034.020

GADOR S.A. 29

OLGA NOEMI GREZ
DIRECTORA TECN
MAY. 1990



- La sensibilidad a tenofovir se determinó mediante un ensayo Antivirogram fenotípico recombinante (Virco).
- Variación en cantidad de veces en la sensibilidad respecto de la cepa no mutante.
- Variación promedio del ARN del VIH-1 respecto de los valores iniciales hasta la 24ª semana (DAVG₂₄) en log₁₀ copias/ml.

ACTIVIDAD CONTRA EL VHB

Actividad antivírica

La actividad antivírica del tenofovir contra el VHB se evaluó en la línea celular HepG2 2.2.15. Los valores de CE₅₀ para el tenofovir variaron entre 0,14 y 1,5 µM, con valores de CC₅₀ (50% de la concentración citotóxica) > 100 µM. No se observó actividad antagonista en los estudios de actividad antivírica en combinaciones de cultivos celulares realizados con el tenofovir y los inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa anti-VHB emtricitabina, entecavir, lamivudina y telbivudina.

Resistencia

Se evaluó anualmente la resistencia genotípica acumulativa a VIREAD® con las secuencias emparejadas de los aminoácidos de la retrotranscriptasa del VHB en aislados obtenidos, antes del tratamiento y durante este, de sujetos que recibieron al menos 24 semanas de monoterapia con VIREAD® y que seguían presentando viremia con un valor de ADN de VHB ≥ 400 copias/ml al final de cada año del estudio (o en el momento de la suspensión de la monoterapia con VIREAD®) empleando un análisis según el tratamiento. En cuatro ensayos que se encuentran en curso con VIREAD® (los Estudios 102, 103 y 106 realizados en sujetos con enfermedad hepática compensada, y el Estudio 108 realizado en sujetos con enfermedad hepática descompensada), el 10% (69/660) de los pacientes con enfermedad hepática compensada que recibieron monoterapia con VIREAD® durante un máximo de 144 semanas y el 18% (7/39) de los pacientes con enfermedad hepática descompensada que recibieron monoterapia con VIREAD® durante un máximo de 48 semanas seguían presentando viremia en el momento de la última medición durante la monoterapia con VIREAD®. En la población de sujetos HBeAg+ sin tratamiento previo con HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir) del Estudio 103, el 74% (17/23) de los sujetos con un valor de ADN de VHB ≥ 400 copias/ml en el momento de la última medición durante la monoterapia con VIREAD® tenían una carga vírica inicial > 9 log₁₀ copias/ml.

Se identificaron sustituciones de aminoácidos en la retrotranscriptasa del VHB que aparecieron con el tratamiento en el 46% (32/69) de los sujetos de los Estudios 102, 103, 106 y 108 con datos genotípicos emparejados evaluables; no se produjeron sustituciones específicas con una frecuencia suficiente para ser asociada con la resistencia a VIREAD® (análisis genotípicos o fenotípicos).

Resistencia cruzada

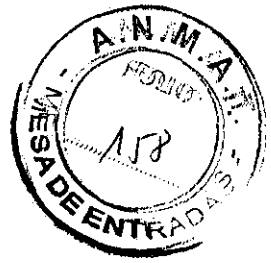
Se ha observado resistencia cruzada entre los inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la retrotranscriptasa del VHB. En ensayos basados en células, las cepas del VHB

CADORS S.A.

ADELMO E. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.004.000

30
CADORS S.A.
OLGA NOEMI GONZALEZ
DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 4.004.000

3373



que expresaron las sustituciones rtV173L, rtL180M y rtM204I/V asociadas con la resistencia a la lamivudina y la telbivudina mostraron una susceptibilidad al tenofovir de 0,7 a 3,4 veces mayor en comparación con el virus silvestre. Las sustituciones dobles rtL180M y rtM204I/V redujeron 3,4 veces la susceptibilidad al tenofovir.

Las cepas del VHB que expresaron las sustituciones rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V y rtM250V asociadas con la resistencia al entecavir mostraron una susceptibilidad al tenofovir de 0,6 a 6,9 veces mayor en comparación con el virus silvestre. Una cepa del VHB que expresó a la vez las sustituciones rtL180M, rtT184G, rtS202I y rtM204V redujo 6,9 veces la susceptibilidad al tenofovir.

Las cepas del VHB que expresaron las sustituciones rtA181V y/o rtN236T asociadas con la resistencia al adefovir redujeron de 2,9 a 10 veces la susceptibilidad al tenofovir en comparación con el virus silvestre.

Las cepas que presentaban la sustitución rtA181T mostraron cambios en la susceptibilidad al tenofovir de 0,9 a 1,5 veces mayor en comparación con el virus silvestre.

En los cuatro estudios de tratamiento con VIREAD[®], antes del tratamiento con VIREAD[®], 14, 15 y 2 sujetos presentaban VHB que albergaba sustituciones asociadas con la resistencia al adefovir (rtA181T/V y/o rtN236T), sustituciones asociadas con la resistencia a la lamivudina (rtM204I/V) o ambas sustituciones, respectivamente. Luego de hasta 144 semanas de tratamiento con VIREAD[®], 11 de los 14 sujetos con VHB resistente al adefovir, 12 de los 15 sujetos con VHB resistente a la lamivudina y 1 de los 2 sujetos con VHB resistente tanto al adefovir como a la lamivudina lograron la supresión virológica (ADN de VHB < 400 copias/ml). Dos de los 5 sujetos cuyo virus albergaba las dos sustituciones rtA181T/V y rtN236T y uno de los 5 sujetos cuyo virus albergaba estas sustituciones junto con una sustitución rtM204I seguían presentando viremia luego de hasta 32 semanas de monoterapia con VIREAD[®].

12 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

12.1 Carcinogénesis, mutagénesis, trastorno de la fertilidad

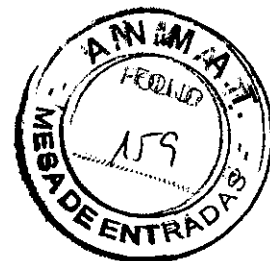
Se realizaron estudios a largo plazo de la carcinogénesis oral del tenofovir disoproxil fumarato en ratas y ratones, con exposiciones de hasta aproximadamente 16 veces (ratones) y 5 veces (ratas) más que las observadas en seres humanos con la dosis terapéutica para la infección por VIH-1. Con la dosis alta en ratones hembras, aumentaron los adenomas hepáticos, con exposiciones 16 veces superiores a las de los seres humanos. En las ratas, el estudio arrojó resultados carcinógenos negativos con exposiciones de hasta 5 veces lo observado en seres humanos con la dosis terapéutica.

El tenofovir disoproxil fumarato fue mutágeno en el ensayo de linfoma en ratones *in vitro* y negativo en la prueba de mutagénesis bacteriana *in vitro* (prueba de Ames). En un ensayo de micronúcleos en ratones *in vivo*, el tenofovir disoproxil fumarato resultó negativo cuando se administró a ratones machos.

GADORS S.A.

ADELMO E. ABENIACAR
APODERADO
C.N.I.C. 4.004.086

GADORS S.A. 31
OLGA NOEMI GRE
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 6



No hubo efectos en la fertilidad, la capacidad de apareamiento ni el desarrollo embrionario temprano cuando se administró el tenofovir disoproxil fumarato a ratas machos, a una dosis equivalente a 10 veces la dosis en seres humanos, según comparaciones de la superficie corporal durante 28 días antes del apareamiento, y a ratas hembras, durante 15 días antes del apareamiento, hasta el séptimo día de gestación. Sin embargo, hubo una alteración del ciclo estral en las ratas hembras.

12.2 Toxicología o farmacología en animales

El tenofovir y el tenofovir disoproxil fumarato, administrados a ratas, perros y monos, en estudios toxicológicos con exposiciones (según los valores AUC) superiores o iguales a seis veces las observadas en los seres humanos, ocasionaron toxicidad ósea. En los monos, la toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia. La osteomalacia observada en los monos parecía ser reversible al reducir la dosis o suspender el tenofovir. En las ratas y los perros, la toxicidad ósea se manifestó en forma de disminución de la densidad mineral ósea. Se desconoce el mecanismo o mecanismos subyacentes de la toxicidad ósea.

Se observaron indicios de toxicidad renal en cuatro especies animales. En estos animales se observaron aumentos en la creatinina sérica, BUN (nitrógeno ureico en sangre), glucosuria, proteinuria, fosfaturia o calciuria y disminución del fosfato sérico en diferentes grados. Estas toxicidades se observaron en exposiciones (según el AUC) de 2 a 20 veces superiores a las observadas en los seres humanos. Se desconoce la relación de las anomalías renales, en especial de la fosfaturia, con la toxicidad ósea.

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

13.1 EFICACIA CLÍNICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH-1

Pacientes adultos sin tratamiento previo con antirretrovirales

Estudio 903

Se informan los datos de las 144 semanas del Estudio 903, un estudio doble ciego, multicéntrico y con control activo, de comparación entre VIREAD® (300 mg una vez al día), administrado en asociación con lamivudina y efavirenz, en comparación con estavudina (d4T), lamivudina y efavirenz, en 600 pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales. Los pacientes tenían una media de edad de 36 años (límites, 18 y 64 años), el 74% eran varones, el 64% eran de raza blanca, y el 20%, de raza negra. El recuento inicial promedio de linfocitos CD4⁺ era de 279 linfocitos/mm³ (límites, 3 y 956), y la mediana del ARN del VIH-1 inicial en el plasma, de 77.600 copias/ml (límites, 417 y 5.130.000). Los pacientes se estratificaron según los valores iniciales de ARN del VIH-1 y el recuento de linfocitos CD4⁺.

El 43% de los pacientes tuvo cargas víricas iniciales > 100.000 copias/ml, y el 39%, recuentos de linfocitos CD4⁺ < 200 linfocitos/mm³. En el cuadro 14, se presentan los resultados del tratamiento hasta la 48^a y la 144^a semanas.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.020

GADOR S.A.
[Handwritten Signature]
OLGA NOEMI GRECCO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº *[Handwritten]*

[Handwritten mark/signature]



Cuadro 14. Resultados del tratamiento asignado aleatoriamente en la 48ª y la 144ª semanas (estudio 903).

Resultados	En la 48ª semana		En la 144ª semana	
	VIREAD® + 3TC + EFV (N = 299)	d4T + 3TC + EFV (N = 301)	VIREAD® + 3TC + EFV (N = 299)	d4T + 3TC + EFV (N = 301)
Sensibles al tratamiento ^a	79%	82%	68%	62%
Fracaso virológico ^b	6%	4%	10%	8%
Rebote	5%	3%	8%	7%
Nunca se suprimió	0%	1%	0%	0%
Se agregó un antirretroviral	1%	1%	2%	1%
Muerte	< 1%	1%	< 1%	2%
Se suspendió debido a una reacción adversa	6%	6%	8%	13%
Se suspendió por otros motivos ^c	8%	7%	14%	15%

- a. Los pacientes lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 confirmado < 400 copias/ml hasta la 48ª y la 144ª semanas.
- b. Incluye: rebrote viral confirmado y fracaso confirmado para lograr < 400 copias/ml hasta la 48ª y la 144ª semanas.
- c. Incluye: pacientes perdidos en el seguimiento, retiro del paciente, incumplimiento, violación del protocolo y otros motivos.

El logro de concentraciones del ARN del VIH-1 plasmático inferiores a 400 copias/ml en la 144ª semana fue similar entre los dos grupos de tratamiento, en cuanto a la población estratificada según el valor inicial de concentración de ARN del VIH-1 (> o ≤ 100.000 copias/ml) y recuento de linfocitos CD4 (< o ≥ 200 linfocitos/mm³). Hasta 144 semanas de tratamiento, el 62% y el 58% de los pacientes en los grupos de VIREAD® y estavudina, respectivamente, lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 confirmado < 50 copias/ml.

El aumento promedio del recuento de linfocitos CD4⁺ con respecto al valor inicial fue de 263 linfocitos/mm³ en el grupo tratado con VIREAD®, y de 283 linfocitos/mm³ en el grupo que recibió estavudina.

En 144 semanas, 11 pacientes del grupo tratado con VIREAD® y 9 pacientes del grupo tratado con estavudina sufrieron una reacción nueva de Clase C según el código de los CDC.

Estudio 934

Se informan los datos obtenidos en 144 semanas en el Estudio 934, un estudio multicéntrico, con asignación aleatoria, abierto y con control activo, de comparación entre emtricitabina + VIREAD® administrados en asociación con efavirenz, en comparación con la asociación de zidovudina y lamivudina en dosis fija, asociada a

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
C.N.I.L. 4.034.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRE
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 1



efavirenz, en 511 pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales. Desde la 96^a a la 144^a semanas del estudio, los pacientes recibieron una asociación de dosis fija de emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato con efavirenz, en lugar de emtricitabina + VIREAD[®] con efavirenz. Los pacientes tenían una media de edad de 38 años (límites, 18 y 80 años), el 86% eran varones, el 59% eran de raza blanca, y el 23%, de raza negra. El recuento inicial promedio de linfocitos CD4⁺ fue de 245 linfocitos/mm³ (límites, 2 y 1191) y la mediana del ARN del VIH-1 inicial en el plasma de 5,01 log₁₀ copias/ml (límites, 3,56 y 6,54). Los pacientes se estratificaron según el recuento inicial de linfocitos CD4⁺ (< o ≥ 200 linfocitos/mm³); el 41% tenía recuentos de linfocitos CD4⁺ < 200 linfocitos/mm³, y el 51% de los pacientes tenía cargas víricas iniciales > 100.000 copias/ml.

En el cuadro 15, se presentan los resultados del tratamiento después de 48 y de 144 semanas de tratamiento, en los pacientes que no presentaban resistencia al efavirenz al inicio.

Cuadro 15. Resultados del tratamiento asignado aleatoriamente en la 48^a y la 144^a semanas (estudio 934).

Resultados	En la 48 ^a semana		En la 144 ^a semana	
	FTC + VIREAD [®] + EFV (N = 244)	AZT/3TC + EFV (N = 243)	FTC + VIREAD [®] + EFV (N = 227) ^a	AZT/3TC + EFV (N = 229) ^a
Sensibles al tratamiento ^b	84%	73%	71%	58%
Fracaso virológico ^c	2%	4%	3%	6%
Rebote	1%	3%	2%	5%
Nunca se suprimió	0%	0%	0%	0%
Cambio en la pauta antirretroviral	1%	1%	1%	1%
Muerte	< 1%	1%	1%	1%
Se suspendió debido a una reacción adversa	4%	9%	5%	12%
Se suspendió por otros motivos ^d	10%	14%	20%	22%

- Se excluyó del análisis a los pacientes que respondieron al tratamiento en la 48^a semana o en la 96^a semana (ARN del VIH-1 < 400 copias/ml) pero que no dieron su consentimiento para continuar el estudio después de la 48^a semana o de la 96^a semana.
- Los pacientes lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 confirmado < 400 copias/ml hasta la 48^a y la 144^a semanas.
- Incluye: rebote vírico confirmado y fracaso confirmado en lograr < 400 copias/ml hasta la 48^a y la 144^a semanas.
- Incluye los pacientes perdidos en el seguimiento, retirada o abandono del paciente, incumplimiento, violación del protocolo y otros motivos.

Hasta la 48^a semana, el 84% de los pacientes del grupo tratado con emtricitabina + VIREAD[®] y el 73% de los pacientes tratados con zidovudina y lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 400 copias/ml (hasta la 144^a semana: 71% y 58%, respectivamente). En este estudio abierto, la diferencia en la proporción de pacientes

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODEPAGO
D.N.I. 3.099.088

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRE
DIRECTORA TECNICA
MAT. 34



que lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 <400 copias/ml después de 48 semanas de tratamiento es principalmente el resultado del mayor número de suspensiones debidas a reacciones adversas y a otros motivos en el grupo tratado con zidovudina y lamivudina.

Además, el 80% de los pacientes del grupo tratado con emtricitabina + VIREAD® y el 70% de los pacientes tratados con zidovudina y lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 < 50 copias/ml hasta la 48ª semana (hasta la 144ª semana: 64% y 56%, respectivamente). En la 48ª semana, el aumento medio con respecto a los valores iniciales del recuento de linfocitos CD4⁺ fue de 190 linfocitos/mm³ en el grupo tratado con EMTRIVA® (emtricitabina) + VIREAD®, y de 158 linfocitos/mm³ en el grupo que recibió zidovudina y lamivudina (en la 144ª semana: 312 y 271 linfocitos/mm³, respectivamente).

A las 48 semanas, siete pacientes del grupo tratado con emtricitabina + VIREAD® y cinco pacientes del grupo tratado con zidovudina y lamivudina experimentaron una nueva reacción de clase C según el código de los CDC (10 y 6 pacientes, respectivamente, hasta las 144 semanas).

13.2 Pacientes adultos con tratamiento previo

Estudio 907

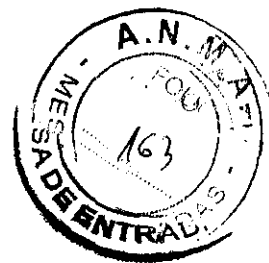
El Estudio 907 fue un estudio con doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, con VIREAD® agregado a una pauta de fondo estable de antirretrovirales en 550 pacientes con tratamiento previo con antirretrovirales. Después de 24 semanas de tratamiento del estudio con ciego, se ofreció abiertamente VIREAD® a todos los pacientes que continuaron el estudio durante un periodo adicional de 24 semanas. Los pacientes tuvieron un recuento promedio inicial de linfocitos CD4⁺ de 427 linfocitos/mm³ (límites, 23 y 1385), una mediana del ARN del VIH-1 plasmático inicial de 2340 (límites, 50 y 75.000) copias/ml y una duración promedio del tratamiento de la infección por el VIH-1 previo de 5,4 años. La media de edad de los pacientes era de 42 años, el 85% eran varones; el 69% eran de raza blanca; el 17%, de raza negra, y el 12%, de origen hispanoamericano.

En el cuadro 16, se resume el porcentaje de pacientes con ARN del VIH-1 < 400 copias/ml y los resultados de los pacientes después de 48 semanas.

GADORS S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODEPADO
C.N.I.L. 4.004 088

GADORS S.A.
OLGA NOEMI GREG
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. 1992



Cuadro 16. Resultados del tratamiento aleatorio (Estudio 907).

Resultados	0 a 24 semanas		0 a 48 semanas	24 a 48 semanas
	VIREAD® (N = 368)	Placebo (N = 182)	VIREAD® (N = 368)	Cruzamiento de placebo a VIREAD® (N = 170)
ARN del VIH-1 < 400 copias/ml ^a	40%	11%	28%	30%
Fracaso virológico ^b	53%	84%	61%	64%
Se suspendió debido a una reacción adversa	3%	3%	5%	5%
Se suspendió por otros motivos ^c	3%	3%	5%	1%

- a. Pacientes con ARN del VIH-1 < 400 copias/ml y sin suspensión previa del fármaco del estudio en la 24ª y la 48ª semanas, respectivamente.
- b. Pacientes con ARN del VIH-1 \geq 400 copias/ml con falta de eficacia o ausencia del ARN del VIH-1 en la 24ª y la 48ª semanas, respectivamente.
- c. Incluye los pacientes perdidos en el seguimiento, retirada o abandono del paciente, incumplimiento, violación del protocolo y otros motivos.

En las 24 semanas de tratamiento, hubo una proporción mayor de pacientes en el grupo tratado con VIREAD® con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml (19%), en comparación con el grupo que recibió placebo (1%). El cambio promedio en los recuentos absolutos de linfocitos CD4⁺ en la 24ª semana fue de +11 linfocitos/mm³ en el grupo que recibió VIREAD® y de -5 linfocitos/mm³ en el grupo que recibió placebo. El cambio promedio en los recuentos absolutos de linfocitos CD4⁺ en la 48ª semana fue de +4 linfocitos/mm³ en el grupo tratado con VIREAD®.

Hasta la 24ª semana, un paciente del grupo que recibió VIREAD® y ningún paciente del grupo que recibió placebo presentaron una reacción nueva de Clase C según el código de los CDC.

13.3 Eficacia clínica en pacientes con hepatitis B crónica

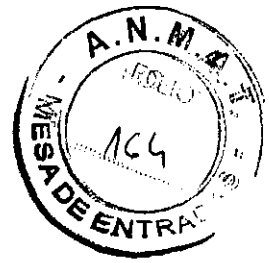
Hepatitis B crónica HBeAg negativa

El Estudio 0102 consistió en un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, con control activo, de 300 mg de VIREAD® en comparación con 10 mg de HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir), realizado en 375 sujetos HBeAg- (anti-HBe+) con función hepática compensada, la mayoría de los cuales no había recibido nucleósidos previamente. La media de la edad de los sujetos era de 44 años, el 77% era de sexo masculino, el 25% era de raza asiática, el 65% era de raza caucásica, el 17% había recibido tratamiento previo con interferón alfa, y el 18% había recibido nucleósidos previamente (el 16% recibió tratamiento previo con lamivudina). Al inicio, los sujetos tenían una media de 7,8 en la puntuación necroinflamatoria de Knodell; la media del ADN de VHB plasmático era de 6,9 log₁₀ copias/ml; y la media de la ALT sérica era de 140 U/l.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENÍACAP
APODEPADO
D.N.I. 4.094.088

36
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GREY
DIRECTORA TECH.
MAT. Nº 3



Hepatitis B crónica HBeAg positiva

El Estudio 0103 fue un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego, con control activo, de 300 mg de VIREAD® en comparación con 10 mg de HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir), realizado en 266 sujetos HBeAg+ con función hepática compensada que no habían recibido previamente nucleósidos. La media de la edad de los sujetos era de 34 años, el 69% era de sexo masculino, el 36% era de raza asiática, el 52% era de raza caucásica, el 16% había recibido tratamiento previo con interferón alfa, y < 5% había recibido nucleósidos previamente. Al inicio, los sujetos tenían una media de 8,4 en la puntuación necroinflamatoria de Knodell; la media del ADN de VHB plasmático era de 8,7 log₁₀ copias/ml; y la media de la ALT sérica era de 147 U/l.

El análisis de los datos primarios se realizó después de que todos los sujetos alcanzaran las 48 semanas de tratamiento; los resultados se resumen a continuación.

El criterio de valoración primario de eficacia en ambos estudios fue la respuesta completa al tratamiento, definida como un valor de ADN de VHB < 400 copias/ml y una mejora de al menos 2 puntos en la puntuación necroinflamatoria de Knodell, sin empeoramiento en la fibrosis de Knodell en la 48ª semana (cuadro 17).

Cuadro 17 Respuesta histológica, virológica, bioquímica y serológica en la 48ª semana

	0102 (HBeAg-)		0103 (HBeAg+)	
	VIREAD® (N = 250)	HEPSERA®* (N = 125)	VIREAD® (N = 176)	HEPSERA®* (N = 90)
Respuesta completa	71%	49%	67%	12%
Histología Respuesta histológica ^a	72%	69%	74%	68%
ADN de VHB < 400 copias/ml (< 69 UI/ml)	93%	63%	76%	13%
ALT ALT normalizada ^b	76%	77%	68%	54%
Serología Pérdida de HBeAg/ seroconversión	N.P. ^c	N.P. ^c	20%/19%	16%/16%
Pérdida de HBsAg/ seroconversión	0/0	0/0	3%/1%	0/0

*dipivoxilo de adefovir

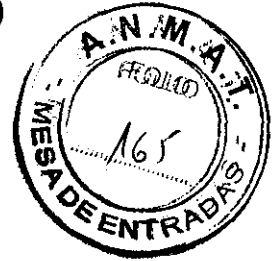
- Mejora de al menos 2 puntos en la puntuación necroinflamatoria de Knodell, sin empeoramiento en la fibrosis de Knodell.
- La población utilizada en el análisis de la normalización de la ALT incluyó únicamente a sujetos con valores de ALT mayores que el límite superior de lo normal (LSN) al inicio.
- N.P. = No procede

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODEPADO
C.N.L. 4.034.086

GADOR S.A. 37
OLGA NOEMI GIRE
DIRECTORA TECNICA
MAT. N.º 0

3373



Tratamiento por más de 48 semanas

En los Estudios 0102 (HBeAg negativo) y 0103 (HBeAg positivo), los sujetos pasaron a recibir VIREAD® abiertamente sin interrupción del tratamiento después de recibir el tratamiento con doble ciego durante 48 semanas (VIREAD® o HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir)).

En el Estudio 0102, 328 de 375 sujetos (87%) completaron 144 semanas de tratamiento. Entre los sujetos aleatorizados a VIREAD® seguido del tratamiento abierto con VIREAD®, el 88% tenía un nivel de ADN de VHB < 400 copias/ml y el 73% presentó normalización de la ALT en la 144ª semana. En el grupo de los sujetos aleatorizados a HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir) seguido del tratamiento abierto con VIREAD®, el 96% de esta cohorte tenía un nivel de ADN de VHB < 400 copias/ml y el 73% presentó normalización de la ALT en la 144ª semana. Ninguno de los sujetos de ningún grupo de tratamiento presentó pérdida de HBsAg/seroconversión hasta la 144ª semana.

En el Estudio 0103, 214 de 266 sujetos (80%) completaron 144 semanas de tratamiento. Entre los sujetos aleatorizados a VIREAD®, el 75% tenía un nivel de ADN de VHB < 400 copias/ml, el 57% presentó normalización de la ALT y el 28% tuvo pérdida de HBeAg (21% de seroconversión a anticuerpos anti-HBe) hasta la 144ª semana. Entre los sujetos aleatorizados a HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir) seguido de hasta 96 semanas de tratamiento abierto con VIREAD®, el 74% tenía un nivel de ADN de VHB < 400 copias/ml, el 63% presentó normalización de la ALT y el 30% tuvo pérdida de HBeAg (23% de seroconversión a anticuerpos anti-HBe) hasta la 144ª semana. La pérdida de HBsAg en la 144ª semana fue del 8% en ambos grupos de tratamiento, y la seroconversión a anticuerpos anti-HB fue del 6% para los sujetos aleatorizados a VIREAD® y del 7% para los sujetos aleatorizados inicialmente a HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir).

En todos los estudios de tratamiento combinado contra el VHB, la cantidad de sujetos con sustituciones asociadas con la resistencia a la lamivudina o al adefovir al inicio era demasiado reducida para establecer la eficacia en este subgrupo.

Pacientes con hepatitis B crónica y enfermedad hepática descompensada

VIREAD® fue estudiado en un pequeño ensayo aleatorizado, doble ciego, con control activo, en el que se evaluó la seguridad de VIREAD® en comparación con otros fármacos antivirales en sujetos con HBC y enfermedad hepática descompensada durante 48 semanas.

Se aleatorizaron 45 sujetos adultos (37 hombres y 8 mujeres) al grupo de tratamiento con VIREAD®. Al inicio, el 69% de los sujetos era HBeAg positivo, y el 31% era HBeAg negativo. Los sujetos tenían una puntuación media de 7 en la escala de Child-Pugh, una puntuación media de 12 en la escala MELD, un valor medio de ADN de VHB de 5,8 log₁₀ copias/ml y un valor medio de ALT sérico de 61 U/l al inicio. Los criterios de valoración del estudio consistieron en la suspensión debido a una reacción adversa y

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODEPADO
D.N.I. 4.004.086

GADOR S.A. 38
OLGA NOEMI GREG
DIRECTORA TECNICA
MAY. 1998



en el aumento confirmado $\geq 0,5$ mg/dl en la creatinina sérica o un nivel confirmado de fósforo sérico < 2 mg/dl [véase Reacciones adversas (6.1)].

Al cabo de 48 semanas, 31/44 (70%) y 12/26 (46%) sujetos tratados con VIREAD® alcanzaron un valor de ADN de VHB < 400 copias/ml y un valor normalizado de ALT, respectivamente. El ensayo no fue diseñado para evaluar el impacto del tratamiento en los criterios de valoración clínicos, como el avance de la enfermedad hepática, la necesidad de un trasplante de hígado o la muerte.

14 PRESENTACIÓN, CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Los comprimidos en forma de almendra, de color azul claro y recubiertos con película contienen 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato (que es equivalente a 245 mg de disoproxilo de tenofovir), están grabados con la palabra "GILEAD" y "4331" en bajorrelieve en un lado, y con "300" en el otro lado, y se comercializan en frascos unitarios (que contienen un desecante [recipiente o sobre con gel de sílice] y cerrados con un cierre de protección para los niños) de:

- 30 comprimidos.

Debe conservarse a una temperatura inferior a 30 °C.

No use el medicamento si falta el sello que cubre la tapa del frasco o si está dañado.

15 CONSEJOS PARA EL PACIENTE

Información para el paciente

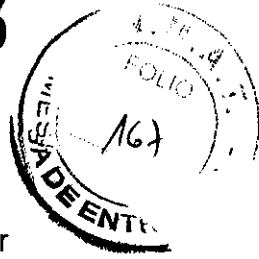
Se debe informar a los pacientes de lo siguiente:

- VIREAD® no cura la infección por el VIH-1 y los pacientes pueden seguir presentando enfermedades asociadas con esta infección, incluidas las infecciones oportunistas. Los pacientes deben permanecer bajo el cuidado de un médico cuando utilizan VIREAD®.
- No se ha comprobado que el uso de VIREAD® reduzca el riesgo de transmisión de la infección por el VIH-1 o el VHB a otras personas por medio del contacto sexual o de la contaminación con sangre. Se debe aconsejar a los pacientes que sigan practicando sexo más seguro, y que usen preservativos de látex o poliuretano, a fin de reducir la probabilidad del contacto sexual con cualquier líquido corporal, como el semen, las secreciones vaginales o la sangre. Se debe aconsejar a los pacientes que nunca reutilicen ni compartan las agujas.
- Se desconocen los efectos a largo plazo de VIREAD®.
- Los comprimidos de VIREAD® son sólo para administración por vía oral.
- No debe suspenderse la administración de VIREAD® sin informar antes al médico.
- Si tiene una infección por el VIH-1, con o sin infección concomitante por el VHB, es importante que tome VIREAD® con tratamiento combinado.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
S.D.N.L.: 4.094.086

GADOR S.A. 39
OLGA NOEMI GREG
DIRECTORA TECN.
MAT. Nº 1



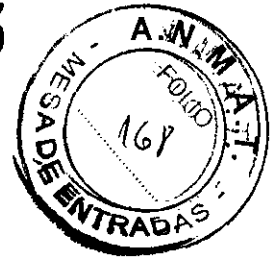
- Es importante tomar VIREAD® con un intervalo de dosificación regular para evitar que el paciente olvide tomar las dosis.
- Se ha notificado la aparición de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso casos mortales. El tratamiento con VIREAD® deberá interrumpirse en cualquier paciente que presente síntomas clínicos que indiquen la presencia de acidosis láctica o de hepatotoxicidad pronunciada (incluso náuseas, vómitos, molestias gástricas poco habituales o inesperadas y debilidad) [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Se debe realizar a los pacientes con infección por el VIH-1 la prueba para detectar la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento antirretroviral [véase *Advertencias y precauciones (5.5)*].
- Se han notificado exacerbaciones agudas y graves de la hepatitis en los pacientes infectados por el VHB o infectados concomitantemente por el VIH-1 y el VHB que suspendieron la administración de VIREAD® [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*].
- En pacientes con hepatitis B crónica, es importante obtener un análisis de los anticuerpos contra el VIH antes de iniciar la administración de VIREAD® [véase *Advertencias y precauciones (5.5)*].
- Se han notificado casos de disfunción renal, entre ellos, casos de insuficiencia renal aguda y del síndrome de Fanconi. Se debe evitar el uso de VIREAD® con el uso reciente o concomitante de un medicamento nefrotóxico [véase *Advertencias y precauciones (5.3)*]. Puede ser necesario ajustar el intervalo de dosificación de VIREAD® en los pacientes con disfunción renal [véase *Posología y administración (2.3)*].
- VIREAD® no debe utilizarse en asociación con los productos de asociación de dosis fijas TRUVADA® (emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato) o ATRIPLA™ (emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz), ya que es un componente de dichos productos [véase *Advertencias y precauciones (5.4)*].
- No debe administrarse VIREAD® en asociación con HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir) [véase *Advertencias y precauciones (5.4)*].
- Se ha observado disminución de la densidad mineral ósea con el uso de VIREAD® en los pacientes con infección por el VIH. Se debe plantear la vigilancia de la densidad mineral ósea en los pacientes que tengan antecedentes de fracturas óseas patológicas o con riesgo de osteopenia [véase *Advertencias y precauciones (5.6)*].
- Para el tratamiento de la hepatitis B crónica, se desconoce la duración óptima del tratamiento. Tampoco se conoce la relación entre la respuesta y la prevención a largo plazo de los resultados como el carcinoma hepatocelular.

Fecha de última revisión:

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODEPADO
C.N.I.: 4.004.086

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GREY
DIRECTORA TECH
MAT. N° 9...



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VIREAD® Comprimidos recubiertos de 300 mg

Nombre genérico: tenofovir disoproxil fumarato.

Lea este prospecto antes de comenzar a tomar VIREAD® y cada vez que reabastezca su receta. Puede haber información nueva. Esta información no reemplaza la consulta con su médico acerca de su afección médica o su tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de VIREAD®?

VIREAD® puede provocar efectos secundarios graves que incluyen lo siguiente:

1. Acumulación de un ácido en la sangre (acidosis láctica). Puede producirse acidosis láctica en algunas personas que toman VIREAD® o medicamentos similares (análogos nucleosídicos). La **acidosis láctica** constituye una emergencia médica grave que puede provocar la muerte.

La identificación temprana de la acidosis láctica puede ser difícil, porque los síntomas pueden confundirse con síntomas de otros problemas de salud. **Llame a su médico de inmediato si presenta los siguientes síntomas, que podrían ser signos de acidosis láctica:**

- sensación de mucha debilidad o cansancio.
- dolor muscular poco habitual (no normal).
- problemas para respirar.
- dolor de estómago con:
 - náuseas (malestar estomacal).
 - vómitos.
- sensación de frío, especialmente en los brazos y las piernas.
- mareos o vahídos.
- latido cardíaco acelerado o irregular.

2. Problemas hepáticos graves. Pueden presentarse problemas hepáticos graves en personas que reciben VIREAD® o medicamentos similares. En algunos casos, estos problemas hepáticos pueden ocasionar la muerte. El hígado puede aumentar de tamaño (hepatomegalia), y es posible que se forme grasa en el hígado (esteatosis) por tomar VIREAD®.

Consulte inmediatamente a su médico si presenta cualquiera de los siguientes síntomas de problemas del hígado:

- su piel o su esclerótica (la parte blanca de los ojos) se pone amarilla (ictericia)
- orina oscura "del color del té"

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODEPADO
C.N.I.T. 4.004.088

41
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRE
DIRECTORA TECNICA
MAT. Nº 1



- heces (o deposiciones) de color claro
- pérdida del apetito durante varios días o más
- náuseas
- dolor de estómago

Puede ser más probable que presente acidosis láctica o problemas graves del hígado si es mujer, si tiene mucho sobrepeso (obeso) o si ha estado tomando VIREAD® o medicamentos similares durante un tiempo prolongado.

3. **Empeoramiento de la infección de hepatitis B.** Su infección por el virus de la hepatitis B (VHB) puede empeorar (rebrotar) si toma VIREAD® y luego deja de tomarlo. Un "rebrote" es cuando su infección por el VHB vuelve repentinamente de una manera peor que antes.
 - No deje que se le agote VIREAD®. Reabastezca su receta o hable con su médico antes de que se le agoten por completo las dosis de VIREAD®.
 - No interrumpa la toma de VIREAD® sin antes hablar con su médico.
 - Si deja de tomar VIREAD®, será necesario que su médico examine su estado de salud con frecuencia y le realice análisis de sangre regulares para controlar su infección por el VHB. Informe a su médico sobre cualquier síntoma nuevo o inusual que pueda presentar después de interrumpir el uso de VIREAD®.
4. **Hable con su médico para realizarse una prueba del VIH antes de comenzar el tratamiento con VIREAD® para la hepatitis B crónica. También debe realizarse una prueba para detectar la presencia del VHB si toma VIREAD® para el tratamiento del VIH.**

¿Qué es VIREAD®?

VIREAD® es un medicamento de venta bajo receta que se emplea:

- con otros medicamentos antivirales para tratar el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más. El VIH es el virus que causa el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida). VIREAD® no cura el VIH ni el SIDA. Las personas que toman VIREAD® pueden presentar infecciones comunes en las personas con VIH (infecciones oportunistas). Es muy importante que permanezca bajo la atención de su médico.
- para tratar el virus de la hepatitis B crónica (VHB) en adultos. VIREAD® no cura el VHB.
- VIREAD® puede disminuir la cantidad de VHB presente en el cuerpo.
- VIREAD® puede disminuir la capacidad del VHB para multiplicarse e infectar nuevas células hepáticas.
- VIREAD® puede mejorar la afección del hígado.

CADORS S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

CADORS S.A.
OLGA NOEMI GREG
DIRECTORA TECN
MAT. N.º 42



Se desconocen los efectos de la administración a largo plazo de VIREAD® para el tratamiento de la infección de la hepatitis B crónica.

Se desconoce si VIREAD® es seguro y eficaz para el tratamiento de la hepatitis B crónica en niños menores de 18 años.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar VIREAD®?

Antes de tomar VIREAD®, informe a su médico si usted:

- tiene problemas hepáticos, incluida la infección por el virus de la hepatitis B (VHB)
- tiene problemas renales
- tiene problemas óseos
- tiene cualquier otra afección médica, incluida la infección por el VIH
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si VIREAD® producirá daños en el feto

Registro de embarazos: Existe un registro de embarazos para las mujeres que toman medicamentos antivirales durante el embarazo. El propósito es recopilar información sobre su salud y la de su bebé. Hable con su médico sobre cómo participar en este registro.

- está amamantando o planea amamantar. No debe amamantar si tiene una infección por el VIH o SIDA. El virus que ocasiona el VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna. Se desconoce si VIREAD® puede pasar a la leche materna y dañar a su bebé. Hable con su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. VIREAD® puede afectar a la manera en que actúan los medicamentos, así como otros medicamentos pueden afectar a la manera en que actúa VIREAD®.

No tome VIREAD® si además toma:

- otros medicamentos que contienen tenofovir (TRUVADA® - emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, ATRIPLA® - emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz)
- adefovir (HEPSERA®)

Especialmente, informe a su médico si toma los siguientes medicamentos, dado que es posible que sea necesario cambiar la dosis de estos otros medicamentos:

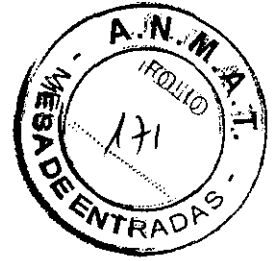
- didanosina (VIDEX®, VIDEX®EC)

CADORS S.A.

ADELMO F. ABENIA
APODERADO
D.N.I. 1.111.111

43

CADORS S.A.
OLGA NOEMI GRE
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÓNICA



- atazanavir (REYATAZ®)
- lopinavir con ritonavir (KALETRA®)

Debe conocer los medicamentos que toma. Lleve una lista de sus medicamentos y muéstresela a su médico o farmacéutico cuando le receten un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar VIREAD®?

- Vea “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de VIREAD®?”
- Tome VIREAD® exactamente del modo en que se lo indique su médico.
- Tome VIREAD® a la misma hora todos los días.
- La dosis habitual de VIREAD® es de un comprimido por día. Si es un adulto y tiene problemas renales, es posible que su médico le indique que tome VIREAD® con una frecuencia menor.
- Tome VIREAD® por vía oral, con o sin alimentos.
- No omita ninguna dosis de VIREAD®. Si se olvida una dosis de VIREAD®, tome la dosis omitida en cuanto lo recuerde. Si ya es casi la hora de su siguiente dosis de VIREAD®, no tome la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis de VIREAD® en el horario habitual.
- Si toma una dosis excesiva de VIREAD®, llame a su centro de toxicología local o diríjase de inmediato a la sala de urgencias del hospital más cercano.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VIREAD®?

VIREAD® puede provocar efectos secundarios graves que incluyen lo siguiente:

- Vea “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de VIREAD®?”
- Pueden surgir problemas renales nuevos o pueden empeorar los problemas renales existentes en algunas personas que toman VIREAD®. Si usted tuvo problemas renales antes o tiene que tomar otro medicamento que le puede causar problemas renales, es posible que su médico necesite realizarle análisis de sangre para verificar el estado de los riñones durante su tratamiento con VIREAD®.
- Pueden presentarse problemas óseos en algunas personas que toman VIREAD®. Los problemas óseos incluyen dolor óseo y **ablandamiento** o **adelgazamiento** de los huesos (lo que podría causar **fracturas**). Es posible que su médico necesite realizarle pruebas adicionales para verificar el estado de los huesos.

CADORS S. A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
C.N.I.: 4.034.086

CADORS S. A. 44
OLGA NOEMI GREG
DIRECTORA TECNICA
MAT. N.º



- Pueden producirse cambios en la grasa corporal en algunas personas que toman medicamentos antivirales. Estos cambios pueden consistir en una mayor cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello ("joroba de búfalo"), los pechos y alrededor de la parte principal del cuerpo (el tronco). También puede presentar pérdida de grasa en las piernas, los brazos y la cara. Se desconocen la causa y los efectos a largo plazo en la salud de estos trastornos.
- Cuando comienza a tomar medicamentos contra el VIH, pueden producirse **cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunológica)**. Es posible que su sistema inmunitario se fortalezca y comience a combatir infecciones que han permanecido ocultas en el cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su médico si comienza a tener síntomas nuevos después de comenzar a usar su medicamento contra el VIH.

Los efectos secundarios más comunes de VIREAD® son:

- náuseas
- erupción cutánea
- diarrea
- dolor de cabeza
- dolor
- depresión
- debilidad

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le provoca molestias o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de VIREAD®. Si desea obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para recibir asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

Conservación de VIREAD®

- Almacene VIREAD® a una temperatura inferior a 30°C.
- No use VIREAD® si le falta el sello que cubre la abertura del frasco o si el sello está dañado.
- Mantenga VIREAD® y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.

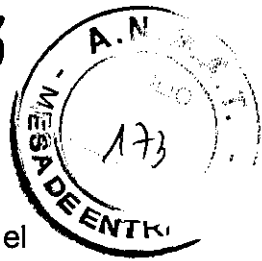
Información general sobre VIREAD®:

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODEPADO
TEL: 011 4 004 086

45
GADOR S.A.
SIGA NOEMI GREG
DIRECTORA TECN
MAT. 000

3373



En ocasiones, los medicamentos se recetan con fines distintos de los indicados en el prospecto para el paciente. No use VIREAD® para una afección para la cual no se haya recetado. No administre VIREAD® a otras personas, aun cuando tengan la misma afección que usted. Puede ser perjudicial para ellos.

VIREAD® no reduce el riesgo de transmitir el VIH-1 o el VHB a otras personas por medio del contacto sexual o de la contaminación de la sangre. Continúe tomando mayores recaudos de seguridad al tener relaciones sexuales y no utilice ni comparta agujas usadas. No comparta artículos personales que puedan tener sangre o líquidos corporales, como los cepillos de dientes o las hojas de afeitar. Se encuentra disponible una inyección (vacuna) que protege a las personas en riesgo de infectarse con el VHB.

Este prospecto resume la información más importante sobre VIREAD®. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitar a su farmacéutico o a su médico que le proporcionen información sobre VIREAD® escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de VIREAD®?

Principio activo: tenofovir disoproxil fumarato.

Componentes no activos: croscaramelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado.

Recubrimiento de los comprimidos: Los comprimidos están recubiertos con Opadry II Y-30-10671-A, que contiene laca de aluminio azul FD&C N.º 2, hidroxipropil metilcelulosa 2910, lactosa monohidrato, dióxido de titanio y triacetina.

VIREAD®, EMTRIVA® (emtricitabina), HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir) y TRUVADA® (emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato son marcas registradas de Gilead Sciences, Inc. ATRIPLA™ (emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato/efavirenz) es una marca registrada de Bristol-Myers Squibb & Gilead Sciences, LLC. Todas las demás marcas a las que se hace referencia en este documento son propiedad de sus respectivos propietarios.

© 2011 Gilead Sciences, Inc. Reservados todos los derechos
USMAR10AR/UYFEB11

"MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Elaborado por Patheon Inc., Mississauga, Ontario, Canadá* para Gilead Sciences Inc., Foster City, USA.

Representante Gador S.A., Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.204

* Este producto también puede ser elaborado por el fabricante alternativo: Patheon Inc. Whitby Ontario, Canadá, Nycomed GmbH Oranienburg, Alemania y/o Gilead Sciences Limited, County Cork, Irlanda.

Fecha de última revisión:

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAP
APODERADO
D.N.I. 4.004.085

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 51.204