



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 8845

BUENOS AIRES, 26 OCT. 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008776-15-4 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VIREAD / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, 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 y Circular N° 4/13.

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

Rp
[Firma]
LV



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 8845

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 383 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada VIREAD / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, aprobada por Certificado Nº 51.204 y Disposición Nº 6447/03, propiedad de la firma GILEAD SCIENCES INC., representada en nuestro país por GADOR S.A., cuyos textos constan de fojas 238 a 357, para los prospectos y de fojas 359 a 382, para la información para el paciente.

fb.  *LV*



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 8845

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6447/03 los prospectos autorizados por las fojas 238 a 277 y la información para el paciente autorizada por las fojas 359 a 366, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo 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 y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.204 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008776-15-4

DISPOSICIÓN N°

8845

Jfs

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1308/2015
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **8845** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 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, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6447/03.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-011976-03-6.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición Nº 3373/11 (prospectos).	Prospectos de fs. 238 a 357, corresponde desglosar de fs. 238 a 277. Información para el paciente de fs. 359 a 382, corresponde desglosar de fs. 359 a 366.

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

Handwritten signature and initials



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 **26 OCT, 2015**; del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-008776-15-4

DISPOSICIÓN N° **8845**

Jfs

fp.

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.

26 OCT. 2015
ORIGINAL 8845



PROYECTO DE PROSPECTO PROPUESTO

VIREAD®

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Excipientes: Almidón pregelatinizado, Croscaramelosa sódica, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opadry II Azul Y-30- 10671 A* c.s.

* laca aluminica FD&C Azul N° 2, hipromelosa 2910, monohidrato de lactosa, dióxido de titanio y triacetina.

1. ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antiviral para uso sistémico; inhibidores nucleos(t)ídicos de la retrotranscriptasa.

Código ATC: J05AF07

2. INDICACIONES Y USO

2.1 Infección por VIH-1

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

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

- VIREAD® no se debe administrar concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxil fumarato [véase Advertencias y precauciones (7.1.4)].

2.2 Hepatitis B crónica

VIREAD® está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más.

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

- Esta indicación en adultos se basa en los datos de seguridad y eficacia obtenidos del tratamiento en pacientes que no habían recibido previamente

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAZ N° 9957

nucleósidos y en pacientes que habían recibido tratamiento previo con resistencia documentada a la lamivudina. Los pacientes eran adultos que tenían hepatitis B crónica HBeAg positiva y HBeAg negativa con enfermedad hepática compensada [véase *Eficacia clínica en adultos con hepatitis B crónica* (8.2)].

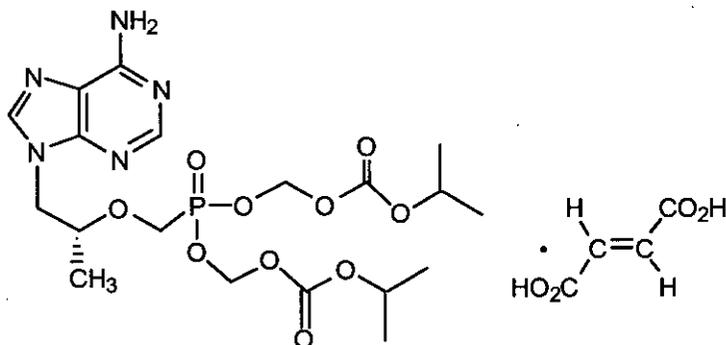
- VIREAD® fue evaluado en una cantidad limitada de pacientes con hepatitis B crónica y enfermedad hepática descompensada [véase *Reacciones adversas* (9.1), *Eficacia clínica en adultos con hepatitis B crónica* (8.2)].
- En los ensayos clínicos, la cantidad de pacientes que tenían sustituciones asociadas con resistencia al adefovir al inicio fue demasiado reducida para obtener conclusiones sobre la eficacia [véase *Microbiología* (3.2.3), *Eficacia clínica en adultos con hepatitis B crónica* (8.2)].

3. CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 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, análogo fosfonato nucleósido acíclico (nucleótido) de 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:



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 excipientes: croscaramelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y almidón

8845



pregelatinizado. Los comprimidos están recubiertos con Opadry II Y-30-10671-A, que contiene laca AluminicaFD&C AzulNº2, hipromelosa 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.

3.2 Farmacología clínica

3.2.1 Mecanismo de acción

El tenofovir disoproxil fumarato es un antiviral [véase *Microbiología* (3.2.3)].

3.2.2 Farmacocinética

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 diéster hidrosoluble del principio activo tenofovir. La biodisponibilidad oral del tenofovir en VIREAD® en los 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 concentraciones máximas ($C_{máx}$) en el suero 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 intervalo de dosis de VIREAD® de 75 a 600 mg, y no se ven afectadas por las dosis repetidas.

Distribución

La unión *in vitro* del tenofovir a las proteínas en el plasma humano es inferior al 0,7 %, y en el suero humano, 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.

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 en las 72 horas siguientes. Después de la administración oral de una dosis única de VIREAD®, la semivida de eliminación terminal del tenofovir es de aproximadamente 17 horas. Después de la administración de múltiples dosis orales de VIREAD® de 300 mg una vez por día (con alimentos), el 32 ± 10 % de la dosis administrada se recupera en la orina en el lapso de 24 horas.

GADOP S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

3
GADOP S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 3657

8845



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 vía renal.

Efectos de los alimentos en la absorción oral

La administración de los comprimidos de 300 mg de VIREAD® después de una comida con un alto contenido graso (~700 a 1000 kcal con un contenido graso del 40 al 50 %) 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 tiene 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 múltiples dosis de VIREAD® de 300 mg, una vez al día, con alimentos, sin controlar el contenido de estos últimos.

Poblaciones especiales

Raza: No hubo un 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 similares en los pacientes varones y mujeres.

Pacientes pediátricos de 12 años o más: Las propiedades farmacocinéticas del tenofovir en estado de equilibrio se evaluaron en 8 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 (de 12 a menos de 18 años de edad). Los valores medios ($\pm\text{DE}$) de $C_{m\acute{a}x}$ y 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 al tenofovir alcanzada en estos pacientes pediátricos que recibieron dosis diarias orales de 300 mg de VIREAD® fue similar a las exposiciones alcanzadas en adultos que recibieron dosis únicas diarias de 300 mg de VIREAD®.

Las exposiciones al tenofovir observadas en 52 pacientes pediátricos infectados por el VHB (de 12 a menos de 18 años de edad) que recibieron dosis únicas diarias de 300 mg de VIREAD® por vía oral fueron comparables a las exposiciones alcanzadas en adultos y adolescentes infectados por el VIH-1 que recibieron dosis diarias únicas de 300 mg,

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes pediátricos menores de 12 años.

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

Pacientes con disfunción renal: Las propiedades farmacocinéticas del tenofovir están alteradas en los pacientes con disfunción renal [véase *Advertencias y precauciones* (7.1.3)]. En los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 50 ml/min o con enfermedad renal terminal (ERT) que requieren diálisis, la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{0-\infty}$ del tenofovir

4

GADOR SA
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR SA
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9857

aumentaron (tabla 1). Se recomienda modificar el intervalo de dosificación de VIREAD® en los pacientes con una depuración de creatinina estimada inferior a 50 ml/min o en los pacientes con enfermedad renal terminal que precisan diálisis [véase Posología y forma de administración (4.2)].

Tabla 1 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 _{máx} (µg/ml)	0,34 ± 0,03	0,33 ± 0,06	0,37 ± 0,16	0,60 ± 0,19
AUC _{0-∞} (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 de 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 de 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.

Se ha evaluado VIREAD® en voluntarios sanos en asociación con otros antirretrovirales y posibles fármacos concomitantes. Las tablas 2 y 3 resumen los efectos farmacocinéticos del fármaco administrado concomitantemente sobre las propiedades farmacocinéticas del tenofovir, y los efectos de VIREAD® sobre las propiedades farmacocinéticas del fármaco coadministrado. La administración concomitante de VIREAD® con didanosina produce cambios en las propiedades farmacocinéticas de la

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

8845



didanosina que pueden tener importancia clínica. La administración concomitante de VIREAD® con didanosina aumenta significativamente la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la didanosina. Cuando se administraron cápsulas con recubrimiento entérico de 250 mg de didanosina 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 (tabla 3). Se desconoce el mecanismo de esta interacción.

No se han observado interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre VIREAD® y el efavirenz, la metadona, el nelfinavir, los anticonceptivos orales o la ribavirina.

Tabla 2 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 %)		
			$C_{m\acute{a}x}$	AUC	$C_{m\acute{i}n}$
Abacavir	300 una vez	8	↔	↔	N.C.
Atazanavir ^c	400 una vez al día x 14 días	33	↑ 14 (↑ 8 a ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 a ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 a ↑ 30)
Atazanavir/ Ritonavir ^c	300/100 una vez al día	12	↑ 34 (↑ 20 a ↑ 51)	↑ 37 (↑ 30 a ↑ 45)	↑ 29 (↑ 21 a ↑ 36)
Darunavir/ Ritonavir ^d	300/100 dos veces al día	12	↑ 24 (↑ 8 a ↑ 42)	↑ 22 (↑ 10 a ↑ 35)	↑ 37 (↑ 19 a ↑ 57)
Didanosina ^e	250 o 400 una vez al día x 7 días	14	↔	↔	↔
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/ Ritonavir	400/100 dos veces al día x 14 días	24	↔	↑ 32 (↑ 25 a ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 a ↑ 66)
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)	↔	↔
Tipranavir/ Ritonavir ^f	500/100 dos veces al día	22	↓ 23 (↓ 32 a ↓ 13)	↓ 2 (↓ 9 a ↑ 5)	↑ 7 (↓ 2 a ↑ 17)

6

GADOP S.A.
GUSTAVO A. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9557

8845



750/200 dos veces al día (23 dosis)	20	↓ 38 (↓ 46 a ↓ 29)	↑ 2 (↓ 6 a ↑ 10)	↑ 14 (↑ 1 a ↑ 27)
-------------------------------------	----	-----------------------	---------------------	----------------------

- a. Los pacientes recibieron 300 mg de VIREAD® una vez al día.
 b. Aumento = ↑; Disminución = ↓; Sin efecto = ⇔; N.C. = No corresponde.
 c. Ficha técnica de Reyataz™ (sulfato de atazanavir).
 d. Ficha técnica de Prezista®.
 e. Los pacientes recibieron comprimidos amortiguados de didanosina.
 f. Ficha técnica de Aptivus®.

Tabla 3 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 del 90 %)		
			C _{máx}	AUC	C _{mín}
Abacavir	300 una vez	8	↑ 12 (↓ 1 a ↑ 26)	⇔	N.C.
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 Darunavir ^d	Darunavir/Ritonavir 300/100 mg una vez al día	12	↑ 16 (↓ 6 a ↑ 42)	↑ 21 (↓ 5 a ↑ 54)	↑ 24 (↓ 10 a ↑ 69)
Didanosine ^e	250 una vez, concomitantemente con VIREAD® y una comida ligera	33	↓ 20 ^g (↓ 32 a ↓ 7)	⇔ ^g	N.C.
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	⇔ ⇔	⇔ ⇔	⇔ ⇔
Saquinavir Ritonavir	Saquinavir/Ritonavir 1000/100 dos veces al día x 14 días	32	↑ 22 (↑ 6 a ↑ 41) ⇔	↑ 29 ^h (↑ 12 a ↑ 48) ⇔	↑ 47 ^h (↑ 23 a ↑ 76) ↑ 23 (↑ 3 a ↑ 46)
Tacrolimus	0,05 mg/kg dos veces al día x 7 días	21	⇔	⇔	⇔

GADOR S.A.
 GUSTAVO H. OSTUNI
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713

7
 GADOR S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9557

8845



Tipranavir ¹	Tipranavir/Ritonavir 500/100 dos veces al día	22	↓ 17 (↓ 26 a ↓ 6)	↓ 18 (↓ 25 a ↓ 9)	↓ 21 (↓ 30 a ↓ 10)
	Tipranavir/Ritonavir 750/200 dos veces al día (23 dosis)	20	↓ 11 (↓ 16 a ↓ 4)	↓ 9 (↓ 15 a ↓ 3)	↓ 12 (↓ 22 a 0)

- a. Aumento = ↑; Disminución = ↓; Sin efecto = ⇔; N.C.= No corresponde.
- b. Ficha técnica de Reyataz™ (sulfato de atazanavir)
- c. 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.
- d. Ficha técnica de Prezista®.
- e. Ficha técnica de Videx® EC. Los pacientes recibieron cápsulas con recubrimiento entérico de didanosina.
- f. 373 kcal, 8,2 g de grasa.
- g. Frente a 400 mg de didanosina (cápsulas con recubrimiento entérico) sola administrados en ayunas.
- h. 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.

3.2.3 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

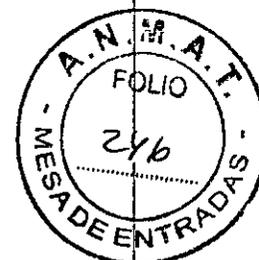
Actividad antiviral

Se evaluó la actividad antiviral del tenofovir contra las cepas aisladas clínicas y de laboratorio de VIH-1 en las líneas celulares linfoblastoides, células monocito-macrofágicas primarias y linfocitos sanguíneos periféricos. Los valores de concentración eficaz al 50 % (CE₅₀) del tenofovir estuvieron en el intervalo entre 0,04 μM y 8,5 μM. En los estudios de asociación de fármacos, tenofovir no fue antagonista de los inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), los inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscriptasa (delavirdina, efavirenz, nevirapina) ni los inhibidores de la proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). El tenofovir mostró actividad antiviral en cultivo celular contra los subtipos A, B, C, D, E, F, G y O del VIH-1 (los valores de CE₅₀ variaron entre 0,5 μM y 2,2 μM) y actividad específica de la cepa contra el VIH-2 (los valores de CE₅₀ variaron entre 1,6 μM y 5,5 μM).

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUN
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

8
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8845



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 en la sensibilidad al tenofovir.

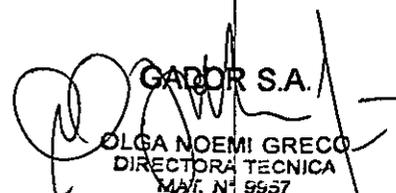
En el estudio 903 de pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales (VIREAD® + lamivudina + efavirenz, en comparación con estavudina + lamivudina + efavirenz) [véase Estudios clínicos (8.1)], los análisis genotípicos de cepas aisladas de pacientes con fracaso virológico después de 144 semanas demostraron que el desarrollo de sustituciones asociadas con 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 8/47 (17 %) de las cepas aisladas de los pacientes analizados en el grupo tratado con VIREAD®, y en 2/49 (4 %) de las cepas aisladas de los pacientes analizados en el grupo 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® + efavirenz, en comparación con zidovudina (AZT)/lamivudina (3TC) + efavirenz) [véase Estudios clínicos (8.1)], los análisis genotípicos realizados en cepas aisladas del VIH-1 de todos los pacientes con fracaso virológico confirmado con más de 400 copias/ml de ARN del VIH-1 en la semana 144 o que suspendieron el tratamiento de forma prematura demostraron que el desarrollo de sustituciones asociadas con la 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® y lamivudina, en 2/19 de las cepas aisladas de los pacientes analizados en el grupo tratado con VIREAD® + EMTRIVA®, 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 identificado resistencia cruzada entre ciertos inhibidores de la retrotranscriptasa. La sustitución de K65R seleccionada por el tenofovir también es seleccionada en algunos pacientes infectados por el VIH-1 tratados con abacavir, didanosina o zalcitabina. Las cepas aisladas del VIH-1 con esta sustitución también muestran una disminución de la sensibilidad a la emtricitabina y a la lamivudina. Por lo tanto, puede presentarse resistencia cruzada entre estos fármacos en pacientes cuyos virus hospedan la sustitución 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.


GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
M.B.F. N° 9557

8845



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 (8.1)], 14/304 (5 %) de los pacientes tratados con VIREAD® con fracaso virológico hasta la semana 96 tuvieron una disminución superior a 1,4 veces (mediana, 2,7 veces) de la sensibilidad al tenofovir. El análisis genotípico de las cepas aisladas iniciales y de fracaso mostró 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 viral inicial (N = 222) en pacientes con tratamiento previo con antirretrovirales que participaron en los estudios 902 y 907. En estos estudios clínicos, el 94 % de los participantes evaluados tenían cepas aisladas del VIH-1 iniciales que expresaban al menos una sustitución para el inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa (INRT). Las respuestas virológicas de los pacientes del subestudio de genotipos fueron similares a los resultados generales del estudio.

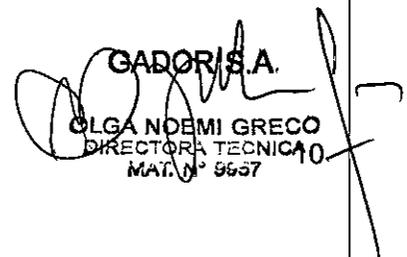
Se realizaron varios análisis exploratorios para evaluar el efecto de sustituciones específicas y pautas mutacionales en los resultados virológicos. Debido al gran número de comparaciones potenciales, no se realizaron pruebas estadísticas. Se observaron varios grados de resistencia cruzada de VIREAD® a sustituciones asociadas con la resistencia a la zidovudina preexistentes (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) y parecían depender del tipo y el número de sustituciones específicas. Los pacientes tratados con VIREAD® cuyo VIH-1 expresó tres o más sustituciones asociadas con la resistencia a la zidovudina que incluyeron ya sea la sustitución M41L o la L210W de la retrotranscriptasa, 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 las sustituciones D67N, K70R, T215Y/F o K219Q/E/N no pareció afectar las respuestas al tratamiento con VIREAD®. Los pacientes cuyo virus expresaba una sustitución L74V sin sustituciones asociadas con 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 disminuyó en los pacientes con infección por el VIH-1 que expresaron la sustitución M184V asociada con la resistencia a abacavir, emtricitabina y lamivudina. Las respuestas del ARN del VIH-1 en estos pacientes se mantuvieron hasta la semana 48.

Análisis fenotípicos de los estudios 902 y 907

El análisis fenotípico del VIH-1 inicial de los pacientes que habían recibido tratamiento previo (N = 100) demostró una correlación entre la sensibilidad inicial a VIREAD® y la respuesta al tratamiento con VIREAD®. En la tabla 4 se resume la respuesta del ARN del VIH-1 según la sensibilidad inicial a VIREAD®.


GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9657



8845

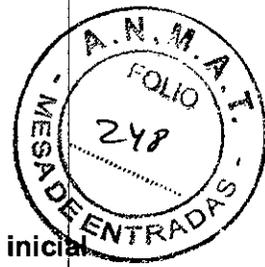


Tabla 4 Respuesta del ARN del VIH-1 en la semana 24 según la sensibilidad inicial a VIREAD® (intención de tratar)^a

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)

- La sensibilidad a tenofovir se determinó mediante el ensayo fenotípico de virus recombinante Antivirogram (Virco).
- Relación de cambio en la sensibilidad respecto de la cepa salvaje.
- Variación promedio del ARN del VIH-1 respecto de los valores iniciales hasta la semana 24 (DAVG₂₄) en log₁₀ copias/ml.

Actividad contra el VHB

Actividad antiviral

La actividad antiviral 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) superiores a 100 µM. No se observó actividad antagonista en los estudios de actividad antiviral en combinaciones de cultivos celulares realizados con el tenofovir y los inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa del VHB, entecavir, lamivudina, telbivudina o con el inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa del VIH-1 emtricitabina.

Resistencia

En los estudios 0102, 0103, 0106, 0108 y 0121, se evaluó anualmente la resistencia genotípica acumulativa a VIREAD[®] durante al menos 240 semanas con las secuencias apareadas de aminoácidos de la retrotranscriptasa del VHB en cepas aisladas obtenidas antes y durante el tratamiento, de pacientes que recibieron al menos 24 semanas de monoterapia con VIREAD[®] y que seguían presentando viremia con un nivel de ADN de VHB igual o superior a 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 la población de pacientes sin tratamiento previo con nucleótidos de los estudios 0102 y 0103, los pacientes HBeAg⁺ presentaron una mayor carga viral inicial que los pacientes HBeAg⁻, y una proporción significativamente mayor de pacientes siguieron presentando viremia en el momento de la última medición durante la monoterapia con VIREAD[®] (15 % frente al 4 %, respectivamente).

Las cepas aisladas del VHB de estos pacientes que seguían presentando viremia mostraron sustituciones aparecidas durante el tratamiento (tabla 5); sin embargo, no se produjeron sustituciones específicas con una frecuencia suficiente para ser asociada con la resistencia a VIREAD[®] (análisis genotípicos o fenotípicos).

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

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

8845



Tabla 5 Sustituciones de aminoácidos en pacientes con viremia en los estudios sobre VHB de VIREAD®

	Enfermedad hepática compensada			Enfermedad hepática descompensada (N = 39) ^d
	Sin tratamiento previo con nucleótidos (N = 417) ^a	Con tratamiento previo con HEPSERA- (N = 247) ^b	Resistente a la lamivudina (N = 136) ^c	
Viremia en el momento de la última medición con VIREAD®	35/417 (8 %)	34/247 (14 %)	9/136 (7 %)	7/39 (18 %)
Sustituciones de aminoácidos aparecidas durante el tratamiento ^e	19 ^f /33 (58 %)	10 ^g /27 (37 %)	6 ^h /8 (75 %)	3/5 (60 %)

- a. Pacientes sin tratamiento previo con nucleótidos procedentes de los estudios 0102 (N = 246) y 0103 (N = 171) que recibieron hasta 240 semanas de tratamiento con VIREAD®.
- b. Pacientes con tratamiento previo con HEPSERA-procedentes de los estudios 0102/0103 (N = 195) y 0106 (N = 52) que recibieron hasta 192 semanas de tratamiento con VIREAD® después de haber cambiado de HEPSERA a VIREAD®. El estudio 0106, un estudio de fase 2, aleatorizado, de doble ciego y de 168 semanas de duración, ha finalizado.
- c. Los pacientes con resistencia a la lamivudina procedentes del estudio 0121 (N = 136) recibieron hasta 96 semanas de tratamiento con VIREAD® después de haber cambiado de lamivudina a VIREAD®.
- d. Los pacientes con enfermedad hepática descompensada procedentes del estudio 0108 (N = 39) recibieron hasta 48 semanas de tratamiento con VIREAD®.
- e. El denominador incluye a los pacientes que seguían presentando viremia en el momento de la última medición durante la monoterapia con VIREAD® y tenían datos genotípicos apareados usuales.
- f. De los 19 pacientes con sustituciones de aminoácidos aparecidas durante el tratamiento en los estudios 0102 y 0103, 5 pacientes presentaron sustituciones en sitios conservados y 14 pacientes presentaron sustituciones solo en sitios polimórficos, y 8 pacientes presentaron solo sustituciones transitorias que no se detectaron en la última medición con VIREAD®.
- g. De los 10 pacientes que recibieron previamente HEPSERA con sustituciones de aminoácidos aparecidas durante el tratamiento, 2 pacientes presentaron sustituciones en sitios conservados y 8 pacientes presentaron sustituciones en sitios polimórficos.
- h. De los 6 pacientes resistentes a la lamivudina con sustituciones de aminoácidos aparecidas durante el tratamiento en el estudio 0121, 3 pacientes presentaron sustituciones en sitios conservados y 3 pacientes solo presentaron sustituciones en sitios polimórficos.

Resistencia cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre los inhibidores análogos nucleosídicos/nucleotídicos de la retrotranscriptasa del VHB. En estudios basados en células, las cepas del VHB que expresaron las sustituciones rtV173L, rtL180M y rtM204I/V asociadas con la resistencia a la lamivudina y la telbivudina mostraron una sensibilidad al tenofovir de 0,7 a 3,4 veces mayor en comparación con el virus natural. Las sustituciones dobles rtL180M y rtM204I/V redujeron 3,4 veces la sensibilidad 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

12

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957



sensibilidad al tenofovir de 0,6 a 6,9 veces mayor en comparación con el virus natural. 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 sensibilidad al tenofovir en comparación con el virus natural. Las cepas que presentaban la sustitución rtA181T mostraron cambios en la sensibilidad al tenofovir de 0,9 a 1,5 veces mayor en comparación con el virus natural.

En los estudios 0102, 0103, 0106, 0108 y 0121, 152 pacientes que iniciaron el tratamiento con VIREAD® albergaron VHB con sustituciones de resistencia conocidas a los inhibidores análogos nucleos(t)ídicos de la retrotranscriptasa del VHB: 14 con sustituciones asociadas con la resistencia al adefovir (rtA181T/V y/o rtN236T), 135 con sustituciones asociadas con la resistencia a la lamivudina (rtM204I/V) y 3 con sustituciones resistentes tanto al adefovir como a la lamivudina. Luego de hasta 240 semanas de tratamiento con VIREAD®, 11 de los 14 pacientes con VHB resistente al adefovir, 124 de los 135 pacientes con VHB resistente a la lamivudina y 2 de los 3 pacientes con VHB resistente tanto al adefovir como a la lamivudina lograron y mantuvieron la supresión virológica (ADN de VHB inferior a 400 copias/ml). Tres de los 5 pacientes cuyo virus albergaba las dos sustituciones rtA181T/V y rtN236T siguieron presentando viremia.

4. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

4.1 Dosis recomendada en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o más (35 kg o más)

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. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad o con un peso corporal inferior a 35 kg.

4.2 Ajuste de la dosis en caso de disfunción 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 (3.2.2)*]. Por lo tanto, el intervalo de dosificación de VIREAD® debe ajustarse en los pacientes con una depuración de creatinina inicial inferior a 50 ml/min, aplicando las recomendaciones de la tabla 6. Las recomendaciones de ajustes en el intervalo de las dosis se basan en modelos de datos farmacocinéticos de dosis única en los pacientes no infectados por el VIH o 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 ajustes en el intervalo de las dosis en los pacientes con disfunción renal moderada o grave; por lo tanto, en estos pacientes se deben controlar rigurosamente la respuesta clínica al tratamiento y la función renal [véase *Advertencias y precauciones (7.1.3)*].

GADOR S.A.
GUSTAVO OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO¹³
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina de 50 a 80 ml/min). Debe vigilarse periódicamente la depuración de creatinina estimada, el fósforo sérico, la glucosa en orina y la proteinuria en los pacientes con disfunción renal leve [véase Advertencias y precauciones (7.1.3)].

Tabla 6 Ajuste de la posología 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. Calculada con el peso corporal ideal (sin grasa).
 b. Generalmente una vez por semana, suponiendo que se realicen 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 inferior a 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 disfunción renal.

5. FORMAS FARMACÉUTICAS 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 llevan la inscripción "GILEAD" y "4331" en un lado y "300" en el otro lado.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

7.1 Generales

7.1.1 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 análogos nucleosídicos, incluido VIREAD[®], en asociación con otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos se registraron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a los análogos nucleosídicos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener especial precaución cuando se administran análogos nucleosídicos a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos para enfermedades hepáticas. Sin embargo, también se han notificado casos en pacientes

GADOR S.A.
 GUSTAVO H. OSTUNI
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A. 14
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 8957



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).

7.1.2 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 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.

7.1.3 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 (9.2)*].

Se recomienda evaluar la depuración de creatinina estimada en todos los pacientes antes de iniciar la terapia y según se requiera clínicamente durante el tratamiento con VIREAD®. En los pacientes con riesgo de disfunción renal, incluso los pacientes que han sufrido anteriormente alteraciones renales mientras recibían dipivoxilo de adefovir, se recomienda evaluar la depuración de creatinina estimada, el fósforo sérico, la glucosa en orina y la proteinuria antes de iniciar el tratamiento con VIREAD®, y de forma periódica durante el tratamiento con VIREAD®.

Se recomienda el ajuste del intervalo de dosificación de VIREAD® y la vigilancia rigurosa de la función renal en todos los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 50 ml/min [véase *Posología y forma de administración (4.2)*]. 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 la utilización reciente o concomitante de un medicamento nefrotóxico (p. ej., múltiples antiinflamatorios no esteroideos [AINE] o a dosis altas) [véase *Interacciones medicamentosas (7.2.3)*]. Se han notificado casos de disfunción renal grave tras la administración de múltiples AINE o a dosis altas en pacientes infectados por el VIH con factores de riesgo de disfunción renal que parecían estables con tenofovir DF. Algunos pacientes tuvieron que ser internados y recibir un tratamiento renal sustitutivo. En caso de ser necesario, deben considerarse alternativas terapéuticas a los AINE en los pacientes con riesgo de disfunción renal.

El dolor óseo persistente o empeoramiento del mismo, el dolor en las extremidades, las fracturas y/o el dolor o la debilidad muscular pueden ser manifestaciones de tubulopatía

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

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

8845



renal proximal y requerirán una evaluación de la función renal de los pacientes en riesgo.

7.1.4 Administración concomitante con otros productos

VIREAD® no debe utilizarse junto con los productos de asociación en dosis fijas que contengan tenofovir disoproxil fumarato entre sus componentes.

VIREAD® no deberá administrarse en asociación con dipivoxilo de adefovir [véase *Interacciones medicamentosas (7.2.3)*].

7.1.5 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 antirretroviral combinado.

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®.

7.1.6 Efectos óseos

Densidad mineral ósea

En los estudios clínicos con adultos infectados por el VIH-1, VIREAD® se asoció a disminuciones ligeramente superiores de la densidad mineral ósea (DMO) y a aumentos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere un mayor recambio óseo frente a los comparadores. Las concentraciones séricas de la hormona paratiroidea y de 1,25-vitamina D también fueron más altas en los pacientes tratados con VIREAD® [véase *Reacciones adversas (9.1)*].

Se realizaron estudios clínicos para evaluar VIREAD® en pacientes pediátricos y adolescentes. En circunstancias normales, la DMO aumenta rápidamente en los pacientes pediátricos. En los pacientes de 2 a menos de 18 años de edad infectados por el VIH-1, los efectos óseos fueron similares a los observados en los pacientes adultos, lo que sugiere un mayor recambio óseo. La ganancia total de DMO corporal fue menor en el grupo de pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 tratados con VIREAD® que en los grupos de control. Se observaron tendencias similares en los pacientes adolescentes de 12 a menos de 18 años de edad con hepatitis B crónica. En todos los estudios pediátricos, el crecimiento del esqueleto (estatura) no pareció resultar afectado. [Véase *Reacciones adversas (9.1)*].


GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO¹⁶
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8845



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

Defectos de mineralización

Se han notificado casos de osteomalacia asociada a tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor óseo o dolor en las extremidades y que puede contribuir a las fracturas, en relación con el uso de tenofovir DF [véase *Reacciones adversas (9.2)*].

Asimismo, se han notificado artralgias y dolor o debilidad muscular en casos de tubulopatía renal proximal. Deben tenerse en cuenta la hipofosfatemia y la osteomalacia secundaria a tubulopatía renal proximal en los pacientes con riesgo de disfunción renal que presentan síntomas musculares u óseos persistentes o un empeoramiento de los mismos mientras reciben tratamiento con fármacos que contienen tenofovir DF [véase *Advertencias y precauciones (7.1.3)*].

7.1.7 Redistribución de las grasas

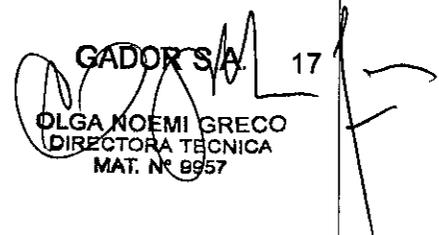
En los pacientes infectados por el VIH-1, se ha observado la redistribución o acumulación de la grasa corporal, incluso obesidad central, acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, aumento de tamaño de las mamas y "aspecto cushingoide" en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

7.1.8 Síndrome de reconstitución inmunológica

Se ha informado la aparición del síndrome de reconstitución inmunológica en los pacientes infectados por el VIH y que reciben tratamiento antirretroviral combinado, incluyendo 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.

También se han notificado casos de trastornos autoinmunitarios (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré), que se produjeron en el contexto de reconstitución inmunitaria; sin embargo, el momento de la aparición de estos trastornos es más variable, y pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento.


GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.853.713


GADOR S.A. 17
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

8845



7.1.9 Fracaso virológico temprano

Los estudios clínicos en pacientes infectados por el VIH han demostrado que algunas pautas que contienen solamente tres inhibidores nucleosídicos 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 nucleósidos deberán utilizarse con precaución. Se debe controlar rigurosamente a los pacientes que estén utilizando solamente una pauta con tres nucleósidos y se debe plantear la modificación de su tratamiento.

7.2 Interacciones medicamentosas

En este apartado se explican las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes observadas con VIREAD®. Los estudios de interacciones medicamentosas se describen en otro lugar de la ficha técnica [véase *Farmacología clínica* (3.2.2)].

7.2.1 Didanosina

La administración concomitante de VIREAD® y didanosina debe iniciarse con precaución y se debe controlar rigurosamente 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 $C_{máx}$ y el AUC de la didanosina aumentaron significativamente [véase *Farmacología clínica* (3.2.2)]. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Las concentraciones más altas de didanosina podrían potenciar las reacciones adversas asociadas a este fármaco, como la pancreatitis y la neuropatía. Se ha observado supresión de los recuentos de linfocitos $CD4^+$ en los pacientes que recibieron VIREAD® con didanosina en dosis diarias de 400 mg.

En los pacientes con un peso superior a 60 kg, se debe reducir la dosis de didanosina a 250 mg una vez al día cuando se administra concomitantemente con VIREAD®. En los pacientes con un peso inferior a 60 kg, se debe reducir la dosis de didanosina a 200 mg una vez al día cuando se administra concomitantemente con VIREAD®. Cuando se administran concomitantemente, VIREAD® y didanosina EC se pueden tomar en ayunas o con una comida ligera (<400 kcal, 20 % de grasas). Para obtener información adicional sobre la administración concomitante de VIREAD® y didanosina, consulte la ficha técnica de didanosina.

7.2.2 Inhibidores de la proteasa del VIH-1

VIREAD® disminuye el AUC y la C_{min} del atazanavir [véase *Farmacología clínica* (3.2.2)]. Cuando se administra concomitantemente con VIREAD®, se recomienda administrar atazanavir en dosis de 300 mg con ritonavir en dosis de 100 mg. VIREAD® no se debe administrar concomitantemente con atazanavir sin ritonavir.

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A. 18
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957



8845

Se ha demostrado que la asociación de lopinavir/ritonavir y atazanavir administrado concomitantemente con ritonavir, y darunavir administrado concomitantemente con ritonavir aumentan las concentraciones de tenofovir [véase *Farmacología clínica* (3.2.2)]. El tenofovir disoproxil fumarato es un sustrato de los transportadores de la glucoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). Cuando el tenofovir disoproxil fumarato se administra concomitantemente con un inhibidor de estos transportadores, puede observarse un aumento de la absorción. Se debe controlar a los pacientes que reciben VIREAD® concomitantemente con lopinavir/ritonavir, atazanavir reforzado con ritonavir o darunavir reforzado con ritonavir, a fin de detectar reacciones adversas asociadas a VIREAD®. Se debe suspender la administración de VIREAD® en los pacientes que presentan reacciones adversas asociadas a este fármaco.

7.2.3 Fármacos que afectan a la función renal

Como el tenofovir se elimina principalmente por los riñones [véase *Farmacología clínica* (3.2.2)], 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 vía renal. Algunos ejemplos son, entre otros, cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y múltiples AINE o a dosis altas [véase *Advertencias y precauciones* (7.1.3)].

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

7.3 Toxicología no clínica

7.3.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

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 los seres humanos con la dosis terapéutica para la infección por el VIH-1. Con la dosis alta en ratones hembra, aumentaron los adenomas hepáticos con exposiciones 16 veces superiores a las de los seres humanos. En las ratas, el estudio arrojó resultados carcinogénicos negativos con exposiciones de hasta 5 veces las observadas en los seres humanos con la dosis terapéutica.

Mutagénesis

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


GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


GADORA S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9557

8845



Deterioro de la fertilidad

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

7.3.2 Toxicología y/o farmacología en animales

El tenofovir y el tenofovir disoproxil fumarato administrados a ratas, perros y monos en estudios toxicológicos con exposiciones (según el 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 desconocen los mecanismos subyacentes de la toxicidad ósea.

Se obtuvieron indicios de toxicidad renal en cuatro especies animales. En estos animales se observaron aumentos en la creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, glucosuria, proteinuria, fosfaturia y/o calciuria y disminución del fosfato sérico en diferentes grados. Estas toxicidades se evidenciaron 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.

7.4 Uso en poblaciones específicas

7.4.1 Embarazo

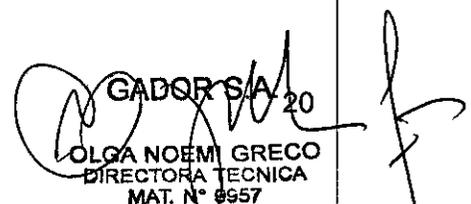
Embarazo categoría B

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en los seres humanos, sólo se debe administrar VIREAD® durante el embarazo si es estrictamente necesario.

Registro de embarazos con antirretrovirales: A fin de monitorear los resultados fetales de las mujeres embarazadas expuestas a VIREAD®, se ha establecido un registro de embarazos con antirretrovirales (*Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*). Se recomienda a los médicos que registren a las pacientes que se queden embarazadas en el sitio web: <http://www.apregistry.com>, o que lo comuniquen llamando al +54 11 4858 9000 (extensión 229) o enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.ar.

Datos en animales


GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A. 20
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8845



Los estudios sobre reproducción se realizaron en ratas y conejos con dosis de hasta y 19 veces las dosis en los seres humanos, de acuerdo con las comparaciones de la superficie corporal, y no revelaron ningún indicio de trastorno de la fertilidad o daño al feto debido al tenofovir.

7.4.2 Lactancia

Se recomienda que las madres infectadas por el VIH-1 no amamenten a sus hijos, a fin de evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH-1. Las muestras de leche materna obtenidas a partir de cinco madres infectadas por el VIH-1 durante la primera semana postparto muestran que tenofovir se excreta por la leche materna. Se desconoce el impacto de dicha exposición en los lactantes. 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 si reciben VIREAD®.**

7.4.3 Uso pediátrico

Pacientes pediátricos de 12 años o más con infección por el VIH-1

La seguridad de VIREAD® en pacientes pediátricos de 12 a menos de 18 años de edad está respaldada por los datos de un estudio aleatorizado en el que se administró VIREAD® a pacientes infectados por el VIH-1 que habían recibido tratamiento previo con antirretrovirales. En este estudio, el perfil farmacocinético de VIREAD® fue similar al que había demostrado ser seguro y eficaz en los ensayos clínicos con adultos [véase *Farmacología clínica (3.2.3)*].

En el estudio 321, 87 pacientes de 12 a menos de 18 años de edad que habían recibido tratamiento previo con antirretrovirales fueron tratados con VIREAD® (N = 45) o placebo (N = 42) junto con un régimen de fondo optimizado durante 48 semanas. El recuento medio inicial de linfocitos CD4 fue de 374 linfocitos/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 pacientes presentaban sustituciones asociadas con la resistencia a los INRT en sus cepas aisladas de VIH-1. En general, el ensayo no mostró ninguna diferencia en la respuesta virológica entre los grupos de tratamiento de VIREAD® y de placebo. Los análisis de los 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 sensibilidad viral basal a VIREAD® y al régimen de fondo optimizado.

Aunque los cambios en el ARN del VIH-1 en estos pacientes con gran cantidad de tratamientos antirretrovirales previos fueron menores a los esperados, la comparabilidad de los datos farmacocinéticos y de seguridad con respecto a los datos observados en los adultos respalda el uso de VIREAD® en pacientes pediátricos de 12 años o más con un peso corporal superior o igual a 35 kg, y cuyas cepas aisladas de VIH-1 se espera que sean sensibles a VIREAD® [véanse *Advertencias y precauciones (7.1.6)*, *Reacciones adversas (9.1)* y *Farmacología clínica (3.2.2)*].

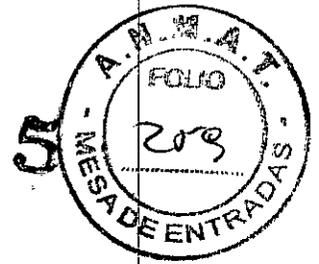
No se han establecido la seguridad ni la eficacia en los pacientes pediátricos menores de 12 años infectados por el VIH-1.


GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


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

21

884



Pacientes pediátricos de 12 años o más con hepatitis B crónica

En el estudio 115, 106 pacientes HBeAg negativos (9 %) y positivos (91 %) de 12 a menos de 18 años de edad con infección por VHB crónica fueron aleatorizados a recibir tratamiento ciego con VIREAD® 300 mg (N = 52) o placebo (N = 54) durante 72 semanas. Al inicio del estudio, el valor medio de ADN de VHB fue de 8,1 log₁₀ copias/ml y el valor medio de ALT fue de 101 U/l. De los 52 pacientes tratados con VIREAD®, 20 pacientes nunca habían recibido tratamiento previo con nucleós(t)idos y 32 pacientes habían recibido tratamiento previo con nucleós(t)idos. Treinta y uno de los 32 pacientes que habían recibido tratamiento previo con nucleós(t)idos también habían recibido tratamiento previo con lamivudina. En la semana 72, el 88 % (46/52) de los pacientes en el grupo de VIREAD® y un 0 % (0/54) de los pacientes en el grupo de placebo presentaron un nivel de ADN de VHB <400 copias/ml. Entre los pacientes con valores ALT anormales al inicio, el 74 % (26/35) de los pacientes que recibieron VIREAD® presentó normalización de la ALT en la semana 72 frente al 31 % (13/42) de los pacientes en el grupo de placebo. Un paciente tratado con VIREAD® presentó pérdida de HBsAg sostenida y seroconversión a anti-HB durante las primeras 72 semanas de su participación en el estudio.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de VIREAD® en los pacientes pediátricos menores de 12 años o con un peso inferior a 35 kg con hepatitis B crónica.

7.4.4 Uso geriátrico

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

7.4.5 Pacientes con disfunción renal

Se recomienda modificar el intervalo de las dosis de VIREAD® en los pacientes con una depuración de creatinina estimada inferior a 50 ml/min y en los pacientes con enfermedad renal terminal que precisan diálisis [véase *Posología y forma de administración* (4.2), *Farmacología clínica* (3.2.2)].

8. ESTUDIOS CLÍNICOS

8.1 Eficacia clínica en pacientes con infección por VIH-1

Pacientes adultos sin tratamiento previo con antirretrovirales

Estudio 903

Se notifican los datos obtenidos hasta la semana 144 en el estudio 903, un estudio multicéntrico, aleatorizado y con control activo, en el que se comparó la administración


 GADOR S.A.
 GUSTAVO H. OSTUNI
 APODERADO
 D.N.I. 13.853.713


 GADOR S.A. 22
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 8957

de VIREAD® (300 mg una vez al día) en combinación con lamivudina y efavirenz, frente a estavudina (d4T), lamivudina y efavirenz, en 600 pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales. Los pacientes tenían una media de edad de 36 años (intervalo de 18 a 64 años), el 74 % eran varones, el 64 % era de raza blanca, y el 20 % era de raza negra. El recuento medio inicial de linfocitos CD4⁺ fue de 279 linfocitos/mm³ (intervalo de 3 a 956), y la mediana del ARN del VIH-1 inicial en el plasma fue de 77.600 copias/ml (intervalo de 417 a 5.130.000). Los pacientes se estratificaron según el recuento inicial de linfocitos CD4⁺ y el ARN del VIH-1. Un 43 % de los pacientes tenía cargas virales iniciales >100.000 copias/ml, y un 39 % tenía recuentos de linfocitos CD4⁺ <200 linfocitos/mm³. En la tabla 7 se presentan los resultados del tratamiento después de 48 y de 144 semanas.

Tabla 7 Resultados del tratamiento asignado aleatoriamente en las semanas 48 y 144 (estudio 903)

Resultados	En la semana 48		En la semana 144	
	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 semana 48 y la 144.
 b. Incluye: rebote viral confirmado y fracaso confirmado para lograr <400 copias/ml hasta la semana 48 y la 144.
 c. Incluye: pacientes perdidos en el seguimiento, retiro o abandono 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 semana 144 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 la semana 144 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.

GADOR S.A.
 GUSTAVO H. OSTUNI
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713

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

8845



Hasta la semana 144, 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 notifican los datos obtenidos hasta la semana 144 en el estudio 934, un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto y con control activo, en el que se comparó la administración de emtricitabina + VIREAD® en combinación con efavirenz, frente a la asociación en dosis fijas de zidovudina y lamivudina en combinación con efavirenz, en 511 pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales. De la semana 96 a la 144 del estudio, los pacientes recibieron una asociación en dosis fijas de emtricitabina + tenofovir DF con efavirenz en lugar de emtricitabina + VIREAD® con efavirenz. Los pacientes tenían una media de edad de 38 años (intervalo de 18 a 80 años), el 86 % eran varones, el 59 % era de raza blanca, y el 23 % era de raza negra. El recuento medio inicial de linfocitos CD4⁺ fue de 245 linfocitos/mm³ (intervalo de 2 a 1191), y la mediana del ARN del VIH-1 inicial en el plasma fue de 5,01 log₁₀ copias/ml (intervalo de 3,56 a 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 % tenía cargas virales iniciales >100 000 copias/ml. En la tabla 8 se presentan los resultados del tratamiento después de 48 y de 144 semanas de tratamiento en los pacientes que no presentaron resistencia inicial al efavirenz.

Tabla 8 Resultados del tratamiento asignado aleatoriamente en la semana 48 y la 144 (estudio 934)

Resultados	En la semana 48		En la semana 144	
	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 semana 48 o en la semana 96 (ARN del VIH-1 <400 copias/ml), pero que no dieron su consentimiento para continuar el estudio después de la semana 48 o de la semana 96.
- Los pacientes lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 confirmado <400 copias/ml hasta la semana 48 y la 144.
- Incluye: rebote vírico confirmado y fracaso confirmado en lograr <400 copias/ml hasta la semana 48 y la 144.

GADOR S.A.
 GUSTAVO H. GARCÍA
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 8957



- d. Incluye los pacientes perdidos en el seguimiento, retiro o abandono del paciente, incumplimiento, violación del protocolo y otros motivos.

Hasta la semana 48, el 84 % de los pacientes del grupo tratado con emtricitabina + VIREAD® y el 73 % de los pacientes del grupo tratado con zidovudina y lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 <400 copias/ml (71 % y 58 %, respectivamente, hasta la semana 144). En este estudio abierto, la diferencia en la proporción de pacientes que lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 <400 copias/ml después de 48 semanas de tratamiento se debe principalmente a un mayor número de suspensiones del tratamiento por reacciones adversas y 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 del grupo tratado con zidovudina y lamivudina lograron y mantuvieron el ARN del VIH-1 <50 copias/ml hasta la semana 48 (64 % y 56 %, respectivamente, hasta la semana 144). En la semana 48, 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 (312 y 271 linfocitos/mm³, respectivamente, en la semana 144).

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 la semana 144).

Pacientes adultos con tratamiento previo

Estudio 907

El estudio 907 fue un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y de 24 semanas de duración con VIREAD® agregado a una pauta de fondo estable de antirretrovirales en 550 pacientes que habían recibido 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 medio inicial de linfocitos CD4⁺ de 427 linfocitos/mm³ (intervalo entre 23 y 1385), una mediana del ARN del VIH-1 inicial en el plasma de 2340 (intervalo entre 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 % eran de raza negra, y el 12 % eran de origen hispano.

En la tabla 9 se resumen el porcentaje de pacientes con ARN del VIH-1 <400 copias/ml y los resultados de los pacientes después de 48 semanas.

GADOR S.A.
 GUSTAVO H. OSTUNI
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 8957

Tabla 9 Resultados del tratamiento asignado aleatoriamente (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 las semanas 24 y 48.
- b. Pacientes con ARN del VIH-1 \geq 400 copias/ml con falta de eficacia o ausencia del ARN del VIH-1 en las semanas 24 y 48.
- c. Incluye los pacientes perdidos en el seguimiento, retiro o abandono del paciente, incumplimiento, violación del protocolo y otros motivos.

Tras 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 semana 24 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 semana 48 fue de +4 linfocitos/mm³ en el grupo tratado con VIREAD®.

Hasta la semana 24, 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.

8.2 Eficacia clínica en pacientes adultos con hepatitis B crónica

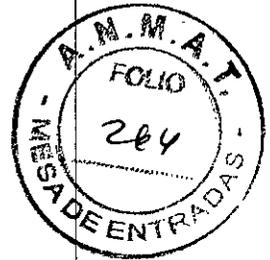
Hepatitis B crónica HBeAg negativa

El estudio 0102 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 375 pacientes HBeAg- (anti-HBe+) con función hepática compensada, la mayoría de los cuales no había recibido nucleósidos previamente. La media de edad de los pacientes era de 44 años, el 77 % eran varones, el 25 % eran de raza asiática, el 65 % eran de raza blanca, el 17 % habían recibido tratamiento previo con interferón alfa, y el 18% habían recibido nucleósidos previamente (el 16 % había recibido tratamiento previo con lamivudina). Al inicio, los pacientes 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.
GUSTAVO L. BOSCH
AFIDERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR 826
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

8845



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 pacientes HBeAg+ con función hepática compensada que no habían recibido previamente nucleósidos. La media de edad de los pacientes era de 34 años, el 69 % eran varones, el 36 % eran de raza asiática, el 52 % eran de raza blanca, el 16 % habían recibido tratamiento previo con interferón alfa, y <5 % habían recibido nucleósidos previamente. Al inicio, los pacientes 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 pacientes 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 nivel 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 semana 48 (tabla 10).

Tabla 10 Respuesta histológica, virológica, bioquímica y serológica en la semana 48

	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.C. ^c	N.C. ^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 pacientes con valores de ALT mayores que el límite superior de lo normal (LSN) al inicio.
- N.C. = No corresponde

GADOP S.A.
GUSTAVO F. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 99527

8845



Tratamiento durante más de 48 semanas

En los estudios 0102 (HBeAg negativo) y 0103 (HBeAg positivo), los pacientes fueron elegibles para pasar a recibir VIREAD® abiertamente sin interrupción del tratamiento después de completar el tratamiento con doble ciego (389 y 196 pacientes que fueron inicialmente aleatorizados a VIREAD® y HEPSERA®, respectivamente).

En el estudio 0102, 304 de los 375 pacientes (81 %) continuaron en el estudio hasta la semana 240. Entre los pacientes aleatorizados a VIREAD® seguido del tratamiento abierto con VIREAD®, el 82 % tenía un nivel de ADN de VHB <400 copias/ml y el 69 % presentó normalización de la ALT en la semana 240. En el grupo de los pacientes aleatorizados a HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir) seguido del tratamiento abierto con VIREAD®, el 88 % tenía un nivel de ADN de VHB <400 copias/ml y el 76 % presentó normalización de la ALT hasta la semana 240. Ninguno de los pacientes de cada grupo de tratamiento presentó pérdida de HBsAg/seroconversión hasta la semana 240.

En el estudio 0103, 185 de los 266 pacientes (69 %) continuaron en el estudio hasta la semana 240. Entre los pacientes aleatorizados a VIREAD®, el 63 % tenía un nivel de ADN de VHB <400 copias/ml, el 44 % presentó normalización de la ALT y el 34 % tuvo pérdida de HBeAg (26 % de seroconversión a anticuerpos anti-HBe) hasta la semana 240. Entre los pacientes aleatorizados a HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir) seguido de hasta 192 semanas de tratamiento abierto con VIREAD®, el 64 % tenía un nivel de ADN de VHB <400 copias/ml, el 54 % presentó normalización de la ALT y el 34 % tuvo pérdida de HBeAg (29 % de seroconversión a anticuerpos anti-HBe) hasta la semana 240. La pérdida de HBsAg hasta la semana 240 fue del 9 % en ambos grupos de tratamiento, y la seroconversión a anticuerpos anti-HB fue del 7 % para los pacientes aleatorizados inicialmente a VIREAD® y del 9 % para los pacientes aleatorizados inicialmente a HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir).

De los 641 pacientes que fueron inicialmente aleatorizados y tratados en los dos estudios, estaban disponibles para análisis los datos de biopsias hepáticas de 328 pacientes que recibieron tratamiento abierto continuo con VIREAD® en monoterapia al inicio, la semana 48 y la semana 240. No se identificaron diferencias aparentes entre el subgrupo de pacientes que tuvieron datos de biopsias hepáticas en la semana 240 y aquellos pacientes que siguieron recibiendo VIREAD® abierto sin los datos de la biopsia que se esperaba que afectase a los resultados histológicos de la semana 240. Entre los 328 pacientes evaluados, las tasas observadas de respuesta histológica fueron del 80 % y el 88 % en la semana 48 y la semana 240, respectivamente. En los pacientes sin cirrosis basal (puntuación de 0 a 4 en la escala Ishak de fibrosis), el 92 % (216/235) y el 95 % (223/235) presentaron una mejora o ningún cambio en la puntuación de la escala Ishak de fibrosis en la semana 48 y la semana 240, respectivamente. En los pacientes con cirrosis basal (puntuación de 5 a 6 en la escala Ishak de fibrosis), el 97 % (90/93) y el 99 % (92/93) presentaron una mejora o ningún cambio en la puntuación de la escala Ishak de fibrosis en la semana 48 y la semana 240, respectivamente. El 29 % (27/93) y el 72 % (67/93) de los pacientes con cirrosis basal experimentaron regresión de la cirrosis en la semana 48 y la semana 240, respectivamente, con una disminución en la escala Ishak de la fibrosis

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

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

884



de al menos dos puntos. No se puede extraer una conclusión definitiva sobre la población restante del estudio que no participó en este análisis de subgrupos.

Pacientes con hepatitis B crónica resistente a la lamivudina

El estudio 121 fue un estudio aleatorizado, doble ciego y con control activo que evaluaba la seguridad y la eficacia de VIREAD® frente a un régimen antiviral no autorizado en pacientes con hepatitis B crónica, con viremia persistente (ADN de VHB ≥ 1000 IU/ml) e indicios genotípicos de resistencia a la lamivudina (rtM204I/V +/- rtL180M). Se aleatorizaron 141 pacientes al grupo de tratamiento con VIREAD®. La media de edad de los pacientes aleatorizados a VIREAD® era de 47 años (intervalo de 18 a 73), el 74 % eran varones, el 59 % eran de raza blanca y el 37 % eran de raza asiática. Al inicio, el 54 % de los pacientes fueron HBeAg negativos, el 46 % HBeAg positivos y el 56 % presentaron valores de ALT anormales. Los pacientes presentaron un valor medio de ADN de VHB de 6.4 log₁₀ copias/ml y un valor medio de ALT en suero de 71 U/l al inicio.

Tras 96 semanas de tratamiento, 126 de los 141 pacientes (89 %) aleatorizados a VIREAD® presentaron un nivel de ADN de VHB <400 copias/ml, y 49 de los 79 pacientes (62 %) con un valor inicial de ALT anormal presentaron una normalización de ALT. Entre los pacientes HBeAg positivos aleatorizados a VIREAD®, 10 de los 65 pacientes (15 %) experimentaron pérdida de HBeAg, y 7 de los 65 pacientes (11 %) experimentaron seroconversión de anticuerpos anti-HBe hasta la semana 96. La proporción de pacientes con niveles de ADN de VHB inferiores a 400 copias/ml en la semana 96 fue similar entre el grupo con VIREAD® en monoterapia y el grupo comparador.

En todos los estudios de tratamiento combinado contra la hepatitis B crónica, la cantidad de pacientes con sustituciones asociadas con la resistencia al adefovir al inicio era demasiado reducida para establecer la eficacia en este subgrupo.

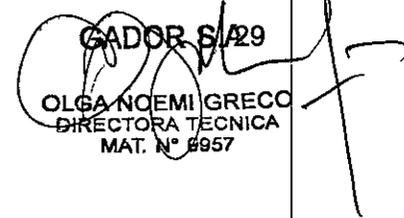
Pacientes con hepatitis B crónica y enfermedad hepática descompensada

VIREAD® fue estudiado en un pequeño estudio aleatorizado, doble ciego, con control activo, en el que se evaluó la seguridad de VIREAD® en comparación con otros fármacos antivirales en pacientes con hepatitis B y enfermedad hepática descompensada durante 48 semanas (estudio 0108).

Se aleatorizaron 45 pacientes adultos (37 hombres y 8 mujeres) al grupo de tratamiento con VIREAD®. Al inicio, el 69 % de los pacientes era HBeAg negativo, y el 31 % era HBeAg positivo. Los pacientes 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 al aumento confirmado $\geq 0,5$ mg/dl en la creatinina sérica o al nivel confirmado de fósforo sérico <2 mg/dl [véase *Reacciones adversas (9.1)*].

Al cabo de 48 semanas, 31/44 (70 %) y 12/26 (46 %) de los pacientes tratados con VIREAD® alcanzaron un nivel de ADN de VHB <400 copias/ml y un valor normalizado de ALT, respectivamente. El estudio no fue diseñado para evaluar el impacto del


 GUSTAVO M. COSTINI
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713


 GADOR S/A29
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TECNICA
 MAT. N° 6957



tratamiento en los criterios de valoración clínicos, como el avance de la enfermedad hepática, la necesidad de un trasplante de hígado o la muerte.

9. REACCIONES ADVERSAS

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

- Acidosis láctica o hepatomegalia grave con esteatosis [véase Advertencias y precauciones (7.1.1)].
- Exacerbación aguda y grave de la hepatitis [véase Advertencias y precauciones (7.1.2)].
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal [véase Advertencias y precauciones (7.1.3)].
- Efectos óseos [véase Advertencias y precauciones (7.1.6)].
- Síndrome de reconstitución inmunológica [véase Advertencias y precauciones (7.1.8)].

9.1 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 períodos de 28 días hasta 215 semanas, en ensayos clínicos y en programas de acceso ampliado. Un total de 1544 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 programas de acceso ampliado.

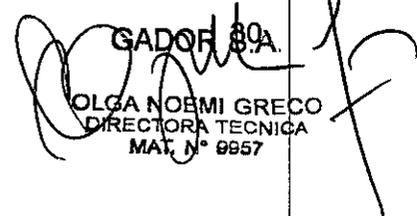
Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia superior o igual al 10 %, grados 2-4) identificadas a partir de cualquiera de los tres grandes ensayos clínicos controlados son erupción cutánea, diarrea, cefalea, dolor, depresión, astenia y náuseas.

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 mareos y reacciones digestivas de leves a moderadas.

Las reacciones adversas leves (grado 1) fueron frecuentes, con una incidencia similar en ambos grupos de tratamiento, y consistieron en mareos, diarrea y náuseas. En la tabla 11 se resumen algunas de las reacciones adversas de moderadas a graves que aparecieron con el tratamiento.


 GUSTAVO OSTUNI
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713


 GADOF S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 8957

9843



Tabla 11 Algunas reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento^a (grados 2-4), 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 %

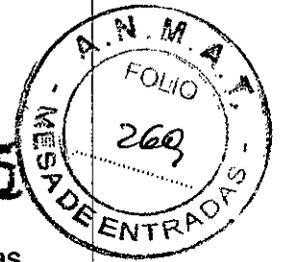
- a. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en todos los acontecimientos adversos que aparecen con el tratamiento, con independencia de la relación con el fármaco del estudio.
- b. La lipodistrofia representa una serie de reacciones adversas descritas por los investigadores, no un síndrome 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 comparación con el grupo tratado con VIREAD[®] (19 % y 1 %), respectivamente, las

GADOR S.A.
 C/ESTANISLAO COSTA, 1
 46100 BURJASSOT (VALENCIA)
 D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A. 31
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957

884 5



anomalías de laboratorio observadas en este estudio ocurrieron con frecuencias similares en los grupos tratados con VIREAD® y con estavudina. En la tabla 12 se presenta un resumen de las anomalías de laboratorio de grados 3-4.

Tabla 12 Anomalías de laboratorio de grados 3-4 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 ≥3º grado	36 %	42 %
Colesterol en ayunas (>240 mg/dl)	19 %	40 %
Creatina cinasa (V: >990 U/l; M: >845 U/l)	12 %	12 %
Amilasa 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 previo con antirretrovirales VIREAD® + EMTRIVA® (emtricitabina) en combinación con efavirenz (N = 257), o zidovudina y lamivudina en combinación con 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 (tabla 13).

Cambios en la densidad mineral ósea:

En los pacientes adultos infectados por el VIH-1 en el estudio 903, se observó 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) durante 144 semanas. 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.

GADOP S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

8845



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) y mayores concentraciones séricas de la hormona paratiroidea y de la 1,25-vitamina D en el grupo tratado con VIREAD®, en comparación con el grupo que recibió estavudina. Sin embargo, 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 [véase Advertencias y precauciones (7.1.6)].

Tabla 13 Algunas reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento^a (grados 2-4) notificadas en ≥ 5 % de cualquier grupo de tratamiento del estudio 934 (0 a 144 semanas)

	VIREAD® + 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 %

- 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.
- De la semana 96 a la semana 144, los pacientes recibieron TRUVADA® (emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato) con efavirenz en lugar de VIREAD® + EMTRIVA® (emtricitabina) con efavirenz.
- 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 (tabla 14).

GADORA S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADORA S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

Tabla 14 Anomalías de laboratorio significativas notificadas en ≥ 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 %
Creatina cinasa (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 semana 96 a la semana 144 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 la tabla 15 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.

GADOP S.A.
GUSTAVO J. GONZÁLEZ
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8845



Tabla 15 Algunas reacciones adversas aparecidas durante el tratamiento^a (grados 2-4) notificadas en ≥ 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.

[Signature]
GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

[Signature]
GADOR S.A.35
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8845



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 la tabla 16 se presenta un resumen de las anomalías de laboratorio de grados 3-4.

Tabla 16 Anomalías de laboratorio de grados 3-4 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 %
Creatina cinasa (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/mm ³)	1 %	1 %	2 %	1 %

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

La evaluación de las reacciones adversas se basa en un estudio aleatorizado (estudio 321) en 87 pacientes pediátricos (12 a menos de 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.

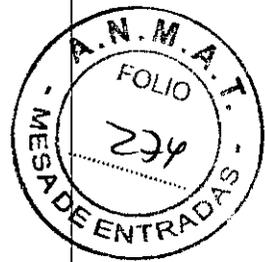
Cambios en la densidad mineral ósea

Los estudios clínicos en niños y adolescentes infectados por el VIH-1 evaluaron los cambios en la DMO. En el estudio 321 (12 a menos de 18 años), la tasa media de ganancia de DMO en la semana 48 fue menor en el grupo tratado con VIREAD® que en el grupo de placebo. Seis pacientes tratados con VIREAD® y un paciente tratado con placebo presentaron una pérdida significativa (superior al 4%) de la DMO de la columna lumbar en la semana 48. Entre los 28 pacientes que recibieron VIREAD® durante 96 semanas, los cambios de las puntuaciones Z con respecto al valor inicial fueron de -0,341 para la columna lumbar y de -0,458 para el cuerpo completo. El crecimiento del esqueleto (altura) pareció no verse afectado [véase Advertencias y precauciones (7.1.6)].

GADOR S.A.
GUSTAVO H. COSTA
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A. 36
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8845



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

Reacciones adversas aparecidas con el tratamiento: En los estudios clínicos controlados en los que participaron 641 pacientes con hepatitis B crónica (0102 y 0103), una mayor cantidad de pacientes 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). Otras reacciones adversas aparecidas con el tratamiento que se informaron en más del 5 % de los pacientes tratados con VIREAD® incluyen: dolor abdominal, diarrea, dolor de cabeza, mareos, fatiga, nasofaringitis, dolor de espalda y erupciones cutáneas.

Durante la fase abierta del tratamiento con VIREAD® (semanas 48-240) en los estudios 0102 y 0103, menos del 1 % de los pacientes (5/585) experimentó un aumento confirmado en la creatinina sérica de 0,5 mg/dl con respecto al valor inicial. No se observaron cambios significativos en el perfil de tolerabilidad tras continuar el tratamiento con VIREAD® durante un máximo de 240 semanas.

Anomalías de laboratorio: En la tabla 17, se presenta un resumen de las anomalías de laboratorio de grados 3-4 hasta la semana 48. Las anomalías de laboratorio de grados 3-4 fueron similares en los pacientes que continuaron el tratamiento con VIREAD® durante un máximo de 240 semanas en estos estudios.

Tabla 17 Anomalías de laboratorio de grados 3-4 notificadas en ≥ 1 % de los pacientes tratados con VIREAD® en los estudios 0102 y 0103 (0-48 semanas)

	VIREAD® (N = 426)	HEPSERA®* (N = 215)
Cualquier anomalía de laboratorio $\geq 3^{\circ}$ grado	19 %	13 %
Creatina cinasa (V: >990 U/l; M: >845 U/l)	2 %	3 %
Amilasa sérica (>175 U/l)	4 %	1 %
Glucosuria ($\geq 3+$)	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 superior a $2 \times$ valor inicial y superior a $10 \times$ 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 pacientes 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.

GADOR S.A.
GUSTAVO M. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A. 37
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

8845



Las reacciones adversas observadas en los pacientes con hepatitis crónica B y resistencia a la lamivudina que habían recibido tratamiento con VIREAD® fueron coherentes con las observadas en otros estudios de hepatitis B realizados en adultos.

Estudios clínicos en pacientes 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 pacientes con hepatitis B crónica (HBC) y enfermedad hepática descompensada [véase *Estudios clínicos (8.1)*]. Entre los 45 pacientes 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 semana 48 del estudio, dos (4 %) de los 45 pacientes murieron debido al avance de la enfermedad hepática. Tres (7 %) de los 45 pacientes suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa. Cuatro (9 %) de los 45 pacientes presentaron un aumento confirmado de 0,5 mg/dl en la creatinina sérica (hasta la semana 48, 1 paciente también presentó un nivel confirmado de fósforo sérico inferior a 2 mg/dl). Tres de estos pacientes (cada uno de ellos tenía una puntuación superior o igual a 10 en la escala de Child-Pugh y una puntuación superior o igual a 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.

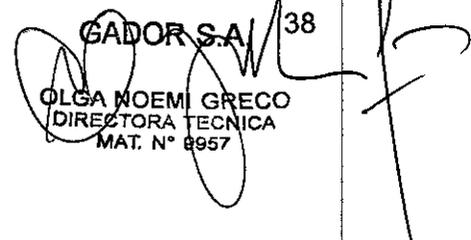
Uno de los 45 pacientes presentó una exacerbación hepática mientras estaba en tratamiento durante el estudio de 48 semanas.

Estudios clínicos en pacientes pediátricos de 12 años o más con hepatitis B crónica

La evaluación de las reacciones adversas se basa en un estudio aleatorizado (estudio GS-US-174-0115) en 106 pacientes pediátricos (12 a menos de 18 años de edad) infectados por hepatitis B crónica que recibieron tratamiento con VIREAD® (N = 52) o placebo (N = 54) durante 72 semanas. Las reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con VIREAD® fueron coherentes con las observadas en los estudios clínicos de VIREAD® en adultos.

En este estudio, tanto el grupo de VIREAD® como el grupo de placebo experimentaron un incremento global en la DMO media de la columna lumbar durante 72 semanas, tal como se esperaba en la población adolescente. Las ganancias de DMO desde el inicio hasta la semana 72 en la DMO de la columna lumbar y el cuerpo completo de los pacientes tratados con VIREAD® (+5 % y +3 %, respectivamente) fueron inferiores a las ganancias de DMO observadas en los pacientes tratados con placebo (+8 % y +5 %, respectivamente). Tres pacientes del grupo de VIREAD® y dos pacientes del grupo de placebo presentaron pérdida significativa (superior al 4 %) de la DMO de la columna lumbar en la semana 72. Al inicio, las puntuaciones Z de la DMO media en los pacientes aleatorizados a VIREAD® fueron de -0,43 para la columna lumbar y de -0,20 para el cuerpo completo, y las puntuaciones Z de la DMO media en los pacientes


GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A. 38

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

8845



aleatorizados a placebo fueron de $-0,28$ para la columna lumbar y de $-0,26$ para el cuerpo completo. En los pacientes que recibieron VIREAD® durante 72 semanas, el cambio medio en la puntuación Z de la DMO fue de $-0,05$ para la columna lumbar y de $-0,15$ para el cuerpo completo, en comparación con un $+0,07$ y $+0,06$, respectivamente, en los pacientes que recibieron placebo. Como se observó en los estudios pediátricos con pacientes infectados por el VIH, el crecimiento del esqueleto (altura) pareció no verse afectado [véase Advertencias y precauciones (7.1.6)].

9.2 Experiencia durante 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 hepato biliares

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

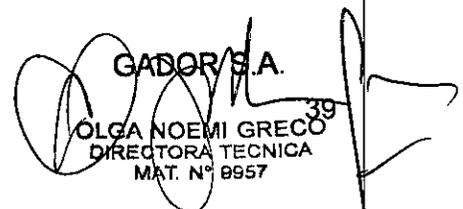
Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluso casos agudos), diabetes insípida nefrótica, disfunción renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

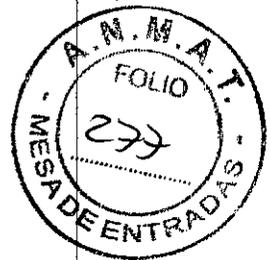
Astenia

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.


GADOR S.A.
GUSTAVO F. OSPINA
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

8845



10. SOBREDOSIS

La experiencia clínica disponible con dosis superiores a la dosis terapéutica de VIREAD® de 300 mg es limitada. En el estudio 901, se administraron 600 mg de tenofovir disoproxil fumarato a 8 pacientes, por vía oral, durante 28 días. No se notificaron reacciones adversas graves. Se desconocen los efectos de dosis más altas.

Si se produce 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 sobredosis, acudir 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”

11. PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar el envase bien cerrado a una temperatura inferior a 30°C.

NO USE EL MEDICAMENTO SI FALTA O ESTÁ DAÑADO EL PRECINTO QUE CUBRE LA TAPA DEL FRASCO.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Elaborado en: Patheon Inc., Ontario, Canadá y/o Whitby Operations, Ontario, Canadá; y/o Gilead Sciences Cork Limited, County Cork, Irlanda y/o Takeda GmbH, Oranienburg, Alemania para Gilead Sciences Inc. EE. UU.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A., Argentina

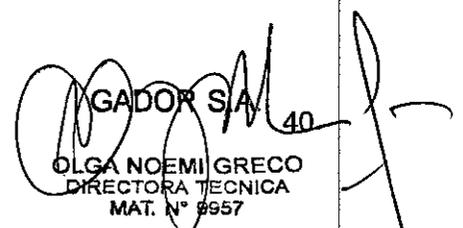
Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.204

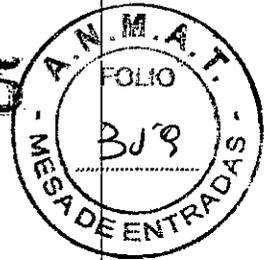
Fecha de última revisión: / /


GADORA S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


GADORA S.A. 40
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

ORIGINAL

8845



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VIREAD®

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Excipientes: Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opadry II Azul Y-30- 10671 A* c.s.

** laca aluminica FD&C Azul N° 2, hipromelosa 2910, monohidrato de lactosa, dióxido de titanio y triacetina.*

Nombre genérico: tenofovir disoproxil fumarato.

Lea esta información para el paciente 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:

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

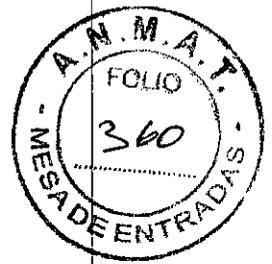
La identificación temprana de la acidosis láctica puede ser difícil, porque los síntomas pueden confundirse con síntomas de otros problemas de salud. **Llame a su médico de inmediato si presenta los siguientes síntomas, que podrían ser signos de acidosis láctica:**

- 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;

GADOP S.A.
GUSTAVO H. COSTA
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A. 41
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 957

8845



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

Puede ser más propenso a presentar acidosis láctica o problemas graves del hígado si es mujer, si tiene mucho sobrepeso (obeso) o si ha estado tomando VIREAD® durante un tiempo prolongado.

- 3. **Empeoramiento de la infección de hepatitis B.** Su infección por el virus de la hepatitis B (VHB) puede empeorar (rebotar) si toma VIREAD® y luego deja de tomarlo. Un "rebote" 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 periódicos 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:


GADOP S.A.
GUSTAVO H. OSTUM
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


GADOP S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8845



1. Con otros medicamentos antivirales para tratar el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más. El VIH es el virus que causa el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).
 - Cuando se administra con otros medicamentos contra el VIH, VIREAD® puede ayudar a reducir la cantidad de VIH presente en la sangre (lo que se denomina "carga viral"). VIREAD® también puede ayudar a incrementar la cantidad de linfocitos (T) CD4+ en la sangre, los cuales ayudan a combatir otras infecciones. La reducción de la cantidad de VIH y el aumento de linfocitos (T) CD4+ en la sangre pueden ayudar a mejorar el sistema inmunitario, lo cual puede reducir el riesgo de muerte o las infecciones que pueden aparecer cuando el sistema inmunitario se debilita (infecciones oportunistas).
 - **VIREAD® no cura la infección por el VIH ni el SIDA.** Las personas que toman VIREAD® pueden presentar infecciones u otras enfermedades asociadas a la infección por el VIH.
 - Debe recibir un tratamiento contra el VIH continuo para controlar la infección y reducir las enfermedades asociadas al VIH.
 - Es fundamental que permanezca bajo observación de su médico.
2. Para tratar el virus de la hepatitis B crónica (a largo plazo) en pacientes de 12 años o más.
 - VIREAD® no cura el VHB.
 - VIREAD® puede disminuir la cantidad de VHB presente en el cuerpo.
 - VIREAD® puede mejorar la afección del hígado.
 - 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 12 años.

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

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

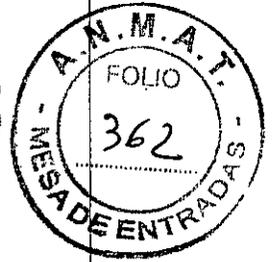
- tiene problemas hepáticos, incluida la infección por el virus de la hepatitis B (VHB);
- tiene problemas renales;
- tiene problemas óseos;
- tiene cualquier otra afección médica, incluida la infección por el VIH
- está embarazada o planea quedarse embarazada. Se desconoce si VIREAD® producirá daños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


GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTURI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.43
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

8845



- está amamantando o planea amamantar. **No debe amamantar si está tomando VIREAD®**. EL tenofovir se excreta en la leche materna. No debe amamantar, ya que existe el riesgo de transmitir el VIH al 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
- adefovir

Especialmente, informe a su médico si toma los siguientes medicamentos:

- didanosina
- atazanavir
- darunavir
- lopinavir con ritonavir

Debe conocer los medicamentos que toma. Lleve una lista de sus medicamentos y muéstrese la 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® para los adultos y niños de 12 años de edad o más es de un comprimido de 300 mg por día.
- Si es un adulto con problemas renales, es posible que su médico le indique que tome VIREAD® con una frecuencia menor.
- Tome los comprimidos de 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 demasiado VIREAD®, diríjase al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011)4962-6666/2247.

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUN
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9557

8845



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

Optativamente otros centros de Intoxicaciones”.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VIREAD®?

VIREAD® puede provocar efectos secundarios graves que incluyen:

- Vea “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de VIREAD®?”
- Pueden aparecer **problemas renales nuevos o empeoramiento de los problemas renales ya existentes, incluso insuficiencia renal**, en algunas personas que toman VIREAD®. Su médico le realizará análisis de sangre para verificar el estado de los riñones antes de que comience a tomar 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.
- 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 en las personas que toman VIREAD® son:

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

GADOP S.A.
GUSTAVO OSTOIN
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOP S.A.
45
OLGA NCEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

8845



En algunas personas que presentan infección por VHB avanzado, otros efectos secundarios comunes pueden ser:

- problemas de sueño
- picazón
- vómitos
- mareos
- fiebre

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.

Comunicación de efectos no deseados

Si experimenta cualquier efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en el prospecto. También puede ponerse en contacto con el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR SA, llamando al teléfono +54 (11) 4858-9000 o enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.ar.

“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Conservación de VIREAD®

- Almacene VIREAD® a una temperatura inferior a 30° C.
- Conserve VIREAD® en su envase original.
- No use VIREAD® si le falta o está dañado el precinto que cubre la tapa del frasco.
- Mantenga el frasco de VIREAD® bien cerrado.
- Mantenga VIREAD® y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.

GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSUNA
APODERADO
D.N.I. 13.653.713

GADOR S.A. 46
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 6957



8845

Información general sobre VIREAD®:

En ocasiones, los medicamentos se recetan con fines distintos de los indicados en la información 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.

Evite hacer cosas que puedan transmitir el VHB o el VIH-1 a otras personas.

- **No comparta ni reutilice agujas u otros equipos de inyección.**
- **No comparta artículos personales que puedan tener sangre o líquidos corporales, como los cepillos de dientes y las hojas de afeitar.**
- **No tenga ningún tipo de relación sexual sin usar protección.** Tenga siempre un comportamiento sexual seguro, usando preservativos de látex o poliuretano para reducir las probabilidades de contacto sexual con el semen, las secreciones vaginales o la sangre.

Se encuentra disponible una vacuna que protege a las personas en riesgo de infectarse con el VHB. Puede preguntar a su médico acerca de cómo obtener información adicional sobre esta vacuna.

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.

Excipientes: 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 aluminicaFD&C Azul N°2, hipromelosa 2910, lactosa monohidrato, dióxido de titanio y triacetina.

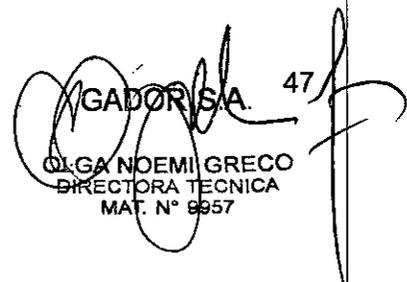
VIREAD®, EMTRIVA®, HEPSERA® y TRUVADA® son marcas registradas de Gilead Sciences, Inc. Todas las demás marcas a las que se hace referencia en este documento son propiedad de sus respectivos propietarios.

© 2015 Gilead Sciences, Inc. Reservados todos los derechos

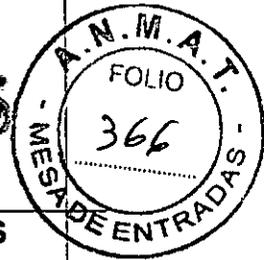
AR/UY-MAR15-US-OCT13

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”


 GUSTAVO H. OSTUNI
 APODERADO
 D.N.I. 13.653.713


 GADOR SA 47
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957

8845



"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Elaborado en: Patheon Inc., Ontario, Canadá y/o Whitby Operations, Ontario, Canadá; y/o Gilead Sciences Cork Limited, County Cork, Irlanda y/o Takeda GmbH, Oranienburg, Alemania para Gilead Sciences Inc. EE. UU.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A., Argentina

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 51.204

Fecha de última revisión: / /


GADOR S.A.
GUSTAVO H. OSTUNI
APODERADO
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 8957

~