Anomalías de laboratorio: Las anomalías de laboratorio observadas en este estudio fueron en general coherentes con las observadas en estudios anteriores (tabla 15).

Tabla 15. 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® + FTC + EFV	AZT/3TC + EFV
	N = 257	N = 254
Cualquier anomalía de laboratorio ≥ 3º 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 (≥3+)	<1%	1%
Neutrófilos (<750/mm³)	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 16 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.

Tabla 16. 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 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)
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.

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 17 se presenta un resumen de las anomalías de laboratorio de grados 3-4.

Tabla 17. 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/mm³)	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 (7.1.5)].*
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 a 384) en los estudios 0102 y 0103, el 2% de los pacientes (13/585) 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 18, 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 384 semanas en estos estudios.

Tabla 18. 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 ≥3º grado	19%	13%
Creatina cinasa (V: >990 U/l; M: >845 U/l)	2%	3%
Amilasa sérica (>175 U/l)	4%	1%
Glucosuria (≥3+)	3%	<1%
AST (V: >180 U/l; M: >170 U/l)	4%	4%
ALT (V: >215 U/l; M: >170 U/l)	10%	6%

*dipivoxilo de adefovir

La incidencia general de exacerbaciones de la ALT (definidas como ALT sérica superior a 2 × valor inicial y superior a 10 × LSN, con o sin síntomas asociados) durante el tratamiento fue similar entre VIREAD® (2,6%) y HEPSERA® (dipivoxilo de adefovir) (2%). En general, las exacerbaciones de la ALT se produjeron dentro de las primeras 4 a 8 semanas de tratamiento y estuvieron acompañadas de disminuciones en los niveles de ADN de VHB. Ninguno de los 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.
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 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 (7.1.5)].*

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 hepatobiliares
Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas (con mayor frecuencia, de la AST, la ALT, la gamma GT)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo
Erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada como dolor óseo y que puede contribuir a las fracturas), debilidad muscular, miopatía
Trastornos renales y urinarios
Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluso casos agudos), diabetes insípida nefrógena, 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.

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 DF 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: CIAT: Tel. 1722

11. PRESENTACIÓN
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Conservar el envase bien cerrado a una temperatura inferior a 30ºC.
NO USE EL MEDICAMENTO SI FALTA O ESTÁ DAÑADO EL PRECINTO QUE CUBRE LA TAPA DEL FRASCO.
"Éste 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/ oTakeda GmbH, Oranienburg, Alemania para Gilead Sciences Inc. EE. UU.
En Uruguay: Laboratorio Gador S.A. Nº259. La Paz 2257 – Montevideo. Tel: 2401 6444 – Fax: 2401 1851.
D.T. Quím. Farm. Christian Díaz. Reg. M.S.P. Nº 40381 – Ley 15443.

UY-JAN19-US-JUL18

Nomb. Producto:	VIREAD®	**Presentación:**	PROSPECTO
Cód. Interno:	32192-003	**Pharmacode:**	32192
Cód. EAN:			
Sustrato:	Afiche		
Tintas CMYK:			
Tintas Pantone:	1	Reflex blue C	
Barniz:	NO		
Troquel:	NO	**Fto. Ab.** 420 x 600 mm	**Fto. Cerrado:** 140 x 37,5 mm
Aprobación:	09/10/2019		

Classic Diseño & Fotografía

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
VIREAD®
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Venta bajo receta profesional — Comprimidos recubiertos

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 alumínica FD&C Azul Nº 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:
- **Empeoramiento de la infección de hepatitis B.** Su infección por el virus de la hepatitis B (VHB) puede empeorar (rebrotar) si toma VIREAD® y luego deja de tomarlo. Un "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®.
- **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:
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.
   - El VIH es el virus que causa el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).
   - No se sabe si VIREAD es seguro y eficaz para el tratamiento de la infección por VIH-1 en niños menores de 12 años.
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 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.
- 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.
  Algunos medicamentos pueden afectar el funcionamiento de VIREAD®.
  - Tenga una lista de sus medicamentos y muéstresela a su medico cuando comience con un nuevo medicamento. Puede pedir a su medico una lista de medicamentos que interactúan con VIREAD®.
  - No comience a tomar un nuevo medicamento sin consultar antes con su medico, quien puede decirle si es seguro tomar VIREAD® con otros medicamentos.

¿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®, dirijase al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología: **CIAT: Tel. 1722**

¿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®.
- **Elevado ácido láctico en sangre (acidosis láctica).** Tener elevado ácido láctico es una emergencia médica seria pero rara que puede conducir a la muerte. Informe a su médico de inmediato si presenta algunos de estos síntomas: debilidad o si se siente más cansado de lo normal, dolor muscular inusual, dificultad para respirar o respiración rápida, dolor estomacal con náuseas y vómitos, manos y pies fríos y azules, sensación de mareos o aturdimiento o latidos cardíacos rápidos o anormales.
- **Problemas hepáticos severos.** En algunos casos, pueden ocurrir problemas hepáticos severos y pueden conducir a la muerte. Informe a su médico de inmediato si tienes los siguientes síntomas: si la piel o la parte blanca de tus ojos se vuelve amarillo, orina de color "te", heces claras, pérdida de apetito por varios días o más, náuseas o dolor en el área estomacal.
- 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.
- 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

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.
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 30º 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.

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 Nº2, hipromelosa 2910, lactosa monohidrato, dióxido de titanio y triacetina.
VIREAD, EMTRIVA, HEPSERA y TRUVADA son marcas registradas de Gilead Sciences, Inc.
© 2019 Gilead Sciences, Inc. Reservados todos los derechos

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

GILEAD

Gador
Al cuidado de la vida

32192-003

"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.

En Uruguay representado y distribuido por Laboratorio Gador S.A. Nº259. La Paz 2257 – Montevideo. Tel: 2401 6444 – Fax: 2401 1851.
D.T. Quím. Farm. Christian Díaz. Reg. M.S.P. Nº 40381 – Ley 15443.

UY-JAN19-US-JUL18

ESTA CARA A LA VISTA

15 mm

32192

10 mm

Gador

VIREAD®
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Venta bajo receta profesional — Comprimidos recubiertos
Industria canadiense

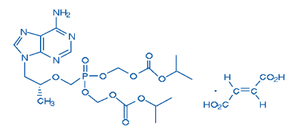
COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene:
Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil) .....300 mg
Excipientes: Almidón pregelatinizado, Croscaramelosa sódica, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opadry II Azul Y-30- 10671 A* ..... c.s.
** laca alumínica FD&C Azul Nº 2, hipromelosa 2910, monohidrato de lactosa, dióxido de titanio y triacetina.*

1. ACCIÓN TERAPÉUTICA
Grupo farmacoterapéutico: antiviral para uso sistémico; inhibidores nucleotídicos 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 o tenofovir alafenamida *[véase Advertencias y precauciones (7.1.3)]*.

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 crónica por hepatitis B:
- Esta indicación en adultos se basa en los datos de seguridad y eficacia obtenidos del tratamiento en pacientes que no habían recibido previamente 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 DF (un profármaco de tenofovir), que es una sal del ácido fumárico del éster bis-isopropoxicarboniloximetilo derivado de tenofovir. In vivo, el tenofovir DF 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 DF es un polvo cristalino, de color blanco a blanquecino, con una solubilidad de aproximadamente 13,4 mg/ml en agua destilada a 25º C. Tiene un coeficiente de partición (log p) del amortiguador de octanol/fosfato (pH 6,5) de 1,25 a 25º C.
Los comprimidos VIREAD® son para administración oral. Cada comprimido contiene 300 mg de tenofovir DF, 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 pregelatinizado. Los comprimidos están recubiertos con Opadry II Y-30-10671-A, que contiene laca Alumínica FD&C Azul Nº2, hipromelosa 2910, monohidrato de lactosa, dióxido de titanio y triacetina.
En este prospecto, todas las dosis se expresan en términos de tenofovir DF, excepto cuando se indique lo contrario.

3.2 Farmacología clínica
3.2.1 Mecanismo de acción
El tenofovir DF es un antiviral *[véase Microbiología (3.2.3)]*.
3.2.2 Farmacocinética
Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas del tenofovir DF 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 ± 0,4 h. El valor de la $C_{máx}$ es de 0,30 ± 0,09 µg/ml, y el del AUC de 2,29 ± 0,69 µg·h/ml.
Las propiedades farmacocinéticas del

3.2.3 Microbiología

Mecanismo de acción

El tenofovir DF es un diéster de fosfonato nucleosídico acíclico análogo del monofosfato de adenosina. El tenofovir DF 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% (CE_{50}) 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 CE_{50} variaron entre 0,5 µM y 2,2 µM) y actividad específica de la cepa contra el VIH-2 (los valores de CE_{50} variaron entre 1,6 µM y 5,5 µM).

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.

Además, una sustitución K70E fue seleccionada por el tenofovir en la transcriptasa inversa del VIH-1, y genera una sensibilidad reducida de bajo nivel 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. Un paciente en el grupo de VIREAD® desarrolló la sustitución K70E en el virus. 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. Las sustituciones de K65R y K70E seleccionadas por el tenofovir también están seleccionadas en algunos pacientes infectados por el VIH-1 tratados con abacavir o didanosina. 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 o K70E. 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.

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 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®.

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)

a. La sensibilidad a tenofovir se determinó mediante el ensayo fenotípico de virus recombinante Antivirogram (Virco).
b. Relación de cambio en la sensibilidad respecto de la cepa salvaje.
c. Variación promedio del ARN del VIH-1 respecto de los valores iniciales hasta la semana 24 ($DAVG_{24}$) en $\log_{10}$ 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 CE_{50} para el tenofovir variaron entre 0,14 y 1,5 µM, con valores de CC_{50} (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 384 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 (69 UI/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 5%, 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).

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

	Enfermedad hepática compensada			Enfermedad hepática descompensada (N = 39)[e]
	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®	38/417 (9%)	37/247 (15%)	9/136 (7%)	7/39 (18%)
Sustituciones de aminoácidos aparecidas durante el tratamiento[d]	18[f]/32 (56%)	11[g]/31 (35%)	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 384 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 336 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 apareadosusables.
f. De los 18 pacientes con sustituciones de aminoácidos aparecidas durante el tratamiento en los estudios 0102 y 0103, 5 pacientes presentaron sustituciones en sitios conservados y 13 pacientes presentaron sustituciones sólo en sitios polimórficos, y 8 pacientes presentaron solo sustituciones transitorias que no se detectaron en la última medición con VIREAD®.
g. De los 11 pacientes que recibieron previamente HEPSERA® con sustituciones de aminoácidos aparecidas durante el tratamiento, 2 pacientes presentaron sustituciones en sitios conservados y 89 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 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 nucleotídicos 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 384 semanas de tratamiento con VIREAD®, 10 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 [69 UI/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 (7.1.2)]*.

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 (7.1.2)]*.

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 o mayor	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 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.

7.1.2 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 [AINEs] o a dosis altas) *[véase Interacciones medicamentosas (7.2.3)]*. Se han notificado casos de disfunción renal grave tras la administración de múltiples AINEs 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 AINEs 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 renal proximal y requerirán una evaluación de la función renal de los pacientes en riesgo.

7.1.3 Administración concomitante con otros productos

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

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

7.1.4 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®.

7.1.5 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)]*.

Se desconocen los efectos que los cambios asociados con VIREAD® en la DMO y en los marcadores bioquímicos pueden tener en la salud ósea a largo plazo y en el riesgo futuro de fracturas. Se 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 (7.1.2)]*.

7.1.6 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.

7.1.7 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

7.2.1 Fármacos que afectan a la función renal

Tenofovir se elimina principalmente por los riñones *[véase Farmacología clínica (3.2.2)]*, la administración concomitante de VIREAD® con fármacos que se eliminan por secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones del tenofovir y/o las de otros fármacos coadministrados. Algunos ejemplos son, entre otros,aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (p. ej., gentamicina) y múltiples AINEs o a dosis altas *[véase Advertencias y precauciones (7.1.2)]*.

Los fármacos que disminuyen la función renal pueden aumentar las concentraciones de tenofovir.

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

7.2.2 Interacciones establecidas y significativas

La Tabla 7 proporciona una lista de interacciones farmacológicas establecidas o clínicamente significativas. Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con tenofovir DF *[consulte Farmacología clínica (3.2.2)]*.

Tabla 7. Interacciones de drogas establecidas y significativas[a]: las modificaciones en la dosis o el régimen pueden ser recomendadas en base a los ensayos de interacción de drogas

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración[b]	Comentario clínico
NRTI: didanosina	↑ didanosina	Los pacientes que reciben VIREAD® y didanosina deben ser monitoreados de cerca para detectar reacciones adversas asociadas a la didanosina. Suspenda la didanosina en pacientes que desarrollen reacciones adversas asociadas a la didanosina. Las concentraciones más altas de didanosina podrían potenciar las reacciones adversas asociadas a la didanosina, que incluyen pancreatitis y neuropatía. Se ha observado la supresión del recuento de células CD4 + en pacientes que reciben VIREAD® con didanosina 400 mg al día. En pacientes que pesen más de 60 kg, reduzca la dosis de didanosina a 250 mg cuando se administra conjuntamente con VIREAD®. En pacientes que pesan menos de 60 kg, reduzca la dosis de didanosina a 200 mg cuando se administra conjuntamente con VIREAD®. Cuando se administran conjuntamente, VIREAD® y Videx EC debería ser en condiciones de ayuno o con una comida ligera (menos de 400 kcal, 20% de grasa)
VIH-1 inhibidores de proteasa: atazanavir lopinavir/ritonavir atazanavir/ritonavir darunavir/ritonavir	↓ atazanavir ↑ tenofovir	Cuando se administra conjuntamente con VIREAD®, se debe administrar atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg. Controle a los pacientes que reciben VIREAD® concomitantemente con lopinavir / ritonavir, atazanavir potenciado con ritonavir o darunavir potenciado con ritonavir para detectar reacciones adversas asociadas a tenofovir DF. Suspenda VIREAD® en pacientes que desarrollen reacciones adversas asociadas a tenofovir DF
Hepatitis C agentes antivirales: sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir voxilaprevir ledipasvir/sofosbuvir	↑ tenofovir	Controle a los pacientes que reciben VIREAD® concomitantemente con EPCLUSA® (sofosbuvir / velpatasvir) o VOSEVI® (sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir) para detectar reacciones adversas asociadas con tenofovir DF. Controle a los pacientes que reciben VIREAD® concomitantemente con HARVONI® (ledipasvir / sofosbuvir) sin un inhibidor de la proteasa del VIH-1 / ritonavir o una combinación del inhibidor de la proteasa del VIH-1 / cobicistat para las reacciones adversas asociadas con tenofovir DF. En pacientes que reciben VIREAD® concomitantemente con HARVONI® y un inhibidor de la proteasa VIH-1 / ritonavir o una combinación de inhibidor de la proteasa VIH-1 / cobicistat, considere una alternativa para VHC o terapia antirretroviral, ya que no se ha establecido la seguridad del aumento de las concentraciones de tenofovir en este contexto. Si es necesaria la administración conjunta, vigile las reacciones adversas asociadas con tenofovir DF

a. Esta tabla no incluye todo.
b. ↑=aumento, ↓=disminución

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 DF 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 DF 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 DF resultó negativo cuando se administró a ratones macho.

Deterioro de la fertilidad

No hubo efectos en la fertilidad, la capacidad de apareamiento ni el desarrollo embrionario temprano cuando se administró el tenofovir DF 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 DF 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.

Resumen de los riesgos

Datos en animales

Los estudios sobre reproducción se realizaron en ratas y conejos con dosis de hasta 14 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 amamanten 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 amamanten 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/mm^3 y el valor basal medio de ARN del VIH-1 en plasma fue de 4,6 $\log_{10}$ copias/ml. Al inicio, el 90% de los pacientes presentaban sustituciones asociadas con la resistencia a los INRT en sus