

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Viread 245 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato), equivalente a 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato ou 136 mg de tenofovir.

Excipientes, ver 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, de cor azul clara, em forma de amêndoa, gravados num lado com as marcas “GILEAD” e “4331” e no outro lado com a marcação “300”.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Viread está indicado em associação com outros fármacos anti-retrovirais para o tratamento de adultos, com mais de 18 anos de idade, infectados com VIH-1.

A demonstração do benefício de Viread baseia-se nos resultados obtidos num estudo envolvendo doentes não submetidos previamente a terapêutica anti-retroviral, incluindo doentes com carga viral elevada (> 100.000 cópias/ml) e em estudos nos quais o Viread foi adicionado à terapêutica base (na maioria terapêutica tripla) de doentes previamente tratados com anti-retrovirais e que apresentavam fracasso terapêutico precoce (com < 10.000 cópias/ml, com a maioria dos doentes tendo < 5.000 cópias/ml).

Na decisão de um novo regime terapêutico para doentes nos quais ocorreu falha de um regime anti-retroviral, devem ser tomados em consideração os padrões de mutações associados aos diferentes medicamentos e à história de tratamento do doente. Se disponível, um teste de resistência pode ser adequado.

Ver 5.1, “Propriedades farmacodinâmicas”.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

A terapêutica deve ser iniciada por um médico com experiência no tratamento da infecção VIH.

Em casos excepcionais, nos doentes com dificuldade de deglutição, o Viread pode ser administrado após desintegração do comprimido em, pelo menos, 100 ml de água, sumo de laranja ou sumo de uva.

*Adultos:* a dose recomendada é de 245 mg (um comprimido) tomado uma vez por dia, por via oral, com alimentos.

*Crianças e adolescentes:* a segurança e a eficácia de Viread em doentes com idade inferior a 18 anos não foi estabelecida (ver 4.4). Viread não pode ser administrado a crianças ou adolescentes até que dados adicionais, que descrevam a segurança e a eficácia de tenofovir disoproxil fumarato em doentes com idade inferior a 18 anos, estejam disponíveis.

*Idosos:* não existem dados disponíveis que possibilitem uma recomendação de dose para doentes com mais de 65 anos de idade (ver 4.4).

*Insuficiência renal:* O tenofovir é eliminado por excreção renal e por isso, nos doentes com insuficiência renal (ver 5.2) a exposição ao tenofovir está aumentada. São necessários ajustes do intervalo entre doses em todos os doentes que tenham clearance da creatinina < 50 ml/min, tal como pormenorizado a seguir.

As modificações do intervalo entre doses propostas baseiam-se em dados limitados e por isso podem não ser as óptimas. A segurança e a eficácia destes ajustes do intervalo entre doses não foram avaliadas clinicamente. Assim, a resposta ao tratamento e a função renal devem ser monitorizadas frequentemente nestes doentes (ver 4.4)

	Clearance da creatinina (ml/min)*		Doentes hemodializados
	30-49	10-29	
Intervalo recomendado entre doses de 245 mg	Cada 48 horas	Cada 72 a 96 horas	Cada 7 dias depois de terminar a sessão de hemodiálise**

\*Calculada usando o peso ideal corporal

\*\*Geralmente, uma vez por semana assumindo que, por semana, se fazem três sessões de hemodiálise de aproximadamente 4 horas cada, ou após cada 12 horas de hemodiálise.

Não foi possível estabelecer qualquer recomendação para doentes com clearance da creatinina < 10 ml/min não submetidos a hemodiálise.

*Insuficiência hepática:* não é necessário ajuste de dose em doentes com insuficiência hepática (ver 4.4 e 5.2).

### 4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade conhecida a tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato, ou a qualquer dos excipientes.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tenofovir disoproxil fumarato não foi estudado em doentes com idade inferior a 18 anos.

Tenofovir é principalmente eliminado por via renal. A exposição ao tenofovir em doentes com insuficiência renal de moderada a severa (clearance da creatinina inferior a 50 ml/min) que recebam uma dose diária de 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato) pode ser muito aumentada. Consequentemente, é necessário fazer um ajuste do intervalo entre tomas em todos os doentes com clearance da creatinina inferior a 50 ml/min. É necessária a monitorização cuidadosa de sinais de toxicidade, tais como a deterioração da função renal, bem como de variações da carga viral nos doentes com insuficiência renal preexistente que iniciaram a toma de Viread em intervalos prolongados. A segurança e a eficácia do Viread em doentes com insuficiência renal não foi estabelecida (ver 4.2 e 5.2).

Insuficiência renal, que pode incluir hipofosfatémia, foi reportada com o uso de tenofovir disoproxil fumarato (ver 4.8).

Recomenda-se a monitorização da função renal (clearance da creatinina e fosfato sérico) antes do início da terapêutica com tenofovir disoproxil fumarato e em intervalos regulares, de quatro em quatro semanas durante o primeiro ano, e depois de três em três meses. Nos doentes com história de insuficiência renal, naqueles que estão em risco e nos que apresentam insuficiência renal deve-se ponderar uma maior frequência de monitorização da função renal.

Se o fosfato sérico for < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ou a clearance da creatinina diminuir para valores inferiores a 50 ml/min a função renal deve ser reavaliada dentro de uma semana e o intervalo entre doses de Viread deve ser ajustado (ver 4.2). Deve-se considerar também a interrupção do tratamento com tenofovir disoproxil fumarato em doentes com diminuição do clearance da creatinina para valores inferiores a 50 ml/min ou uma diminuição do fosfato sérico para níveis inferiores a 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

Tenofovir disoproxil fumarato não foi avaliado em doentes medicados com fármacos nefrotóxicos (por exemplo aminoglicosídeos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir ou interleucina-2). O uso de tenofovir disoproxil fumarato deve ser evitado com a concomitância ou uso recente de fármacos nefrotóxicos. Se o uso concomitante de tenofovir disoproxil fumarato e fármacos nefrotóxicos for inevitável, a função renal deve ser monitorizada semanalmente.

Tenofovir disoproxil fumarato não foi clinicamente avaliado em doentes tratados com medicamentos que são secretados pelo mesmo transportador renal, o transportador humano de aniões orgânicos 1 (hOAT1) (por exemplo adefovir dipivoxil; cidofovir, um conhecido medicamento nefrotóxico). Este transportador renal (hOAT1) pode ser responsável pela secreção tubular e, em parte, pela eliminação renal de tenofovir, adefovir e cidofovir. Consequentemente, a farmacocinética destes medicamentos pode ser modificada se eles forem co-administrados. Em voluntários saudáveis, a administração de uma dose única de adefovir dipivoxil com tenofovir disoproxil fumarato não originou uma interacção fármaco-fármaco relevante em termos farmacocinéticos. No entanto, a segurança clínica, incluindo os potenciais efeitos renais da administração concomitante do adefovir dipivoxil e tenofovir disoproxil fumarato é desconhecida. A menos que estritamente necessário não se recomenda o uso concomitante destes medicamentos, mas se tal uso for inevitável, a função renal deve ser monitorizada semanalmente (ver 4.5).

Num estudo clínico controlado com a duração de 144 semanas que comparou o tenofovir disoproxil fumarato com estavudina em associação a lamivudina e a efavirenze em doentes sem terapêutica anti-retroviral prévia, observaram-se pequenas diminuições na densidade mineral óssea a nível da bacia e da coluna em ambos os grupos de tratamento. Às 144 semanas, as diminuições na densidade mineral óssea a nível da coluna e as alterações nos biomarcadores ósseos desde o início foram significativamente maiores no grupo de tratamento com tenofovir disoproxil fumarato. Neste grupo, as diminuições na densidade mineral óssea a nível da bacia foram significativamente maiores até às 96 semanas. Contudo, durante as 144 semanas, não houve um risco aumentado de fracturas ou evidência de alterações ósseas clinicamente relevantes. Se forem suspeitadas alterações ósseas deve-se recorrer a consulta apropriada.

O tenofovir disoproxil fumarato deve ser evitado em doentes previamente tratados com anti-retrovirais que apresentem estirpes com a mutação K65R (ver 5.1).

Tenofovir disoproxil fumarato não foi estudado em doentes com idade superior a 65 anos. Os idosos são mais susceptíveis de apresentarem a função renal diminuída, portanto, o tratamento de doentes idosos com tenofovir disoproxil fumarato deve ser efectuado com precaução.

Doença hepática: o tenofovir e o tenofovir disoproxil fumarato não são metabolizados pelas enzimas hepáticas. Foi efectuado um estudo farmacocinético em doentes não infectados pelo VIH com vários graus de insuficiência hepática. Não foram observadas alterações farmacocinéticas significativas nestes doentes (ver 5.2).

Os dados de segurança e eficácia do tenofovir disoproxil fumarato são limitados em doentes com alterações hepáticas significativas subjacentes. Os doentes com hepatite B ou C crónicas e tratados com esquemas de associação de anti-retrovirais têm um risco aumentado para acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais. No caso de ser administrada concomitantemente terapêutica antiviral para a hepatite B ou C, consultar também a informação relevante para esses medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática preexistente incluindo hepatite crónica activa têm uma frequência aumentada de alterações da função hepática durante a terapêutica de associação de anti-retrovirais e devem ser monitorizados de acordo com a prática clínica. Se existir evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deve ser considerada a interrupção temporária ou permanente do tratamento.

*Acidose láctica:* A acidose láctica, normalmente associada a esteatose hepática, tem sido referida com a utilização de análogos nucleósidos. Os dados clínicos e pré-clínicos sugerem que o risco de ocorrência de acidose láctica, um efeito de classe dos análogos dos nucleosídeos, é baixo para o tenofovir disoproxil fumarato. Contudo, uma vez que o tenofovir está estruturalmente relacionado com os análogos nucleósidos, este risco não pode ser excluído. Sintomas iniciais (hiperlactatémia sintomática) incluem sintomas digestivos benignos (náuseas, vômitos e dor abdominal), mal-estar geral inespecífico, perda de apetite, perda de peso, sintomas respiratórios (inspiração rápida e/ou profunda) ou sintomas neurológicos (incluindo diminuição da força). A acidose láctica tem elevada mortalidade e pode estar associada a pancreatite, falência hepática ou falência renal. A acidose láctica ocorre, geralmente, após alguns ou vários meses de tratamento.

O tratamento com análogos nucleósidos deve ser interrompido na presença de hiperlactatémia sintomática e acidose metabólica/láctica, hepatomegália progressiva ou elevação rápida dos níveis de aminotransferases.

Deve-se ter cuidado quando se administram análogos nucleósidos a qualquer doente (particularmente mulheres obesas) com hepatomegália, hepatite ou outro factor de risco conhecido para doença hepática ou para esteatose hepática (incluindo certos medicamentos e álcool). Doentes co-infectados com o vírus da hepatite C e tratados com interferão alfa e ribavirina podem constituir um risco especial.

Os doentes com risco acrescido devem ser monitorizados frequentemente.

A terapêutica de associação antirretrovírica foi associada com a redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infectados pelo VIH. As consequências a longo prazo deste efeito são actualmente desconhecidas. O conhecimento sobre o mecanismo é incompleto. Foi colocada a hipótese de existir uma relação entre a lipomatose visceral, os inibidores da protease (IPs), a lipoatrofia e os nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (ITRNs). Um risco acrescido de lipodistrofia foi associado com factores individuais, tais como a idade avançada, e com factores relacionados com o fármaco, como a longa duração da terapêutica antirretrovírica e as alterações metabólicas associadas. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos da redistribuição do tecido adiposo. Deverá considerar-se a medição dos níveis de lípidos séricos e da glicémia em jejum. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis).

O tenofovir está estruturalmente relacionado com os análogos nucleósidos pelo que o risco de lipodistrofia não pode ser excluído. Contudo, os dados clínicos de doentes sem terapêutica anti-retroviral prévia às 144 semanas indicam que o risco de lipodistrofia foi mais baixo com o tenofovir disoproxil fumarato do que com a estavudina quando administrados com lamivudina e efavirenze.

Os análogos dos nucleósidos e nucleótidos demonstraram causar, *in vivo* e *in vitro*, lesões mitocondriais de grau variável. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleósidos. Os principais acontecimentos adversos notificados são afecções hematológicas (anemia, neutropenia), transtornos metabólicos (hiperlactatémia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos são geralmente transitórios. Foram notificadas algumas afecções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se, até ao momento, se as afecções neurológicas são transitórias ou permanentes. Qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleósidos e nucleótidos, mesmo as crianças VIH negativas, deverá ter seguimento clínico e laboratorial e em caso de sinais e sintomas relevantes, deve ser investigada quanto à possibilidade de disfunção mitocondrial. Estes resultados não alteram as recomendações nacionais actuais sobre a utilização de terapêutica antirretrovírica em mulheres grávidas, para prevenir a transmissão vertical do VIH.

*Síndrome de Reativação Imunológica:* em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antiretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reacções foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

A co-administração de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina resulta num aumento de 40-60% da exposição sistémica à didanosina, o que poderá aumentar o risco de acontecimentos adversos relacionados com a didanosina (ver 4.5). Têm sido descritos casos raros, ocasionalmente fatais, de pancreatite e acidose láctica.

No caso de co-administração da didanosina com o tenofovir disoproxil fumarato, uma dose reduzida (250 mg) de didanosina tem sido testada a fim de evitar uma sobreexposição à didanosina, no entanto casos de elevada percentagem de falência terapêutica e de emergência de resistência, numa fase inicial, têm sido relatados com as várias associações testadas. Por este motivo, a co-administração de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina não é recomendada, especialmente em doentes com carga viral elevada e contagem de células CD4 baixa. Se esta associação for considerada absolutamente necessária, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados no que se refere à eficácia e ocorrência de acontecimentos adversos relacionados com a didanosina.

*Terapêutica tripla com análogos dos nucleósidos:* Tem havido relatos de uma elevada percentagem de falência terapêutica e de emergência de resistência, numa fase inicial, quando o tenofovir disoproxil fumarato foi administrado, em associação com lamivudina e abacavir, assim como com lamivudina e didanosina, num regime uma vez dia.

Os doentes têm de ser informados que as terapêuticas anti-retrovirais, incluindo tenofovir disoproxil fumarato, não provaram prevenir o risco de transmissão de VIH a outros, através de contacto sexual ou contaminação sanguínea. Deverão manter-se as precauções adequadas.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Com base nos resultados das experiências *in vitro* e na via de eliminação conhecida do tenofovir, o potencial para interacções mediadas pelo CYP450, que envolvem tenofovir com outros medicamentos, é baixo.

Tenofovir é excretado por via renal, não só por filtração mas também por secreção activa via o transportador aniónico (hOAT1). A co-administração de tenofovir disoproxil fumarato com outros medicamentos que também são activamente secretados via o transportador aniónico (por exemplo cidofovir) pode resultar em concentrações aumentadas de tenofovir ou do medicamento co-administrado (ver 4.4).

##### *Medicamentos anti-retrovirais administrados concomitantemente*

Emtricitabina, lamivudina, indinavir e efavirenze: a administração concomitante com tenofovir disoproxil fumarato não originou qualquer interacção.

Quando o tenofovir disoproxil fumarato foi administrado com lopinavir/ritonavir, não foram observadas alterações na farmacocinética do lopinavir e ritonavir. A AUC do tenofovir aumentou em aproximadamente 30% quando o tenofovir disoproxil fumarato foi administrado com lopinavir/ritonavir.

Quando a didanosina, em cápsulas gastro-resistentes, foi administrada duas horas antes ou concomitantemente com tenofovir disoproxil fumarato, a AUC da didanosina aumentou, em média, 48% e 60%, respectivamente. Quando se administraram comprimidos tamponados de didanosina 1 hora antes da administração de tenofovir, a AUC da didanosina aumentou, em média, 44%. Em ambos

os casos os parâmetros farmacocinéticos do tenofovir, administrado com uma refeição ligeira, mantiveram-se inalterados. A co-administração de tenofovir disoproxil fumarato e didanosina não é recomendada (ver 4.4).

Quando o tenofovir disoproxil fumarato foi administrado com atazanavir, foi observada uma diminuição na concentração de atazanavir (diminuição de 25% e 40% da AUC e  $C_{\min}$  respectivamente, em comparação com atazanavir 400 mg). Quando o ritonavir foi adicionado ao atazanavir, o impacto negativo do tenofovir na  $C_{\min}$  do atazanavir foi significativamente reduzido, enquanto que a diminuição da AUC foi da mesma magnitude (diminuição de 25% e 26% da AUC e  $C_{\min}$  respectivamente, em comparação com atazanavir/ritonavir 300/100 mg). A administração concomitante de atazanavir com ritonavir em combinação com tenofovir tem sido sustentada num ensaio clínico.

#### *Outras interacções*

A administração concomitante de tenofovir disoproxil fumarato, metadona, ribavirina, adefovir dipivoxil (ver 4.4) ou o contraceptivo hormonal norgestimato/etinilestradiol não originou qualquer interacção farmacocinética.

Tenofovir disoproxil fumarato tem de ser tomado juntamente com alimentos, já que a ingestão de alimentos aumenta a biodisponibilidade de tenofovir (ver 5.2).

## **4.6 Gravidez e aleitamento**

### *Gravidez*

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a exposição a tenofovir disoproxil fumarato durante a gravidez.

Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais directos ou indirectos do tenofovir disoproxil fumarato no que respeita à gravidez, desenvolvimento fetal, parto, ou desenvolvimento pós-natal (ver 5.3).

Tenofovir disoproxil fumarato deve ser usado durante a gravidez somente se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.

Contudo, dado que os potenciais riscos para fetos humanos em desenvolvimento são desconhecidos, a utilização de tenofovir disoproxil fumarato em mulheres em idade fértil deve ser acompanhada da utilização de contracepção eficaz.

### *Aleitamento*

Estudos em animais têm demonstrado que tenofovir é excretado no leite. Não se sabe se tenofovir é excretado no leite humano. Portanto, é recomendado que as mães tratadas com tenofovir disoproxil fumarato não amamentem.

Como regra geral, recomenda-se que mulheres infectadas pelo VIH não amamentem para evitar a transmissão de VIH à criança.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, os doentes devem ser informados que foram descritas tonturas durante o tratamento com tenofovir disoproxil fumarato.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

A avaliação das reacções adversas baseia-se na experiência pós-comercialização e em dois estudos nos quais 653 doentes previamente tratados receberam tratamento com tenofovir disoproxil fumarato (n = 443) ou placebo (n = 210) em combinação com outros medicamentos anti-retrovirais durante

24 semanas e num estudo controlado, comparativo e em dupla ocultação envolvendo 600 doentes sem experiência prévia em anti-retrovirais que receberam tratamento com tenofovir disoproxil (como fumarato) na dose de 245 mg (n = 299) ou estavudina (n = 301) em associação a lamivudina e efavirenze durante 144 semanas.

Pode-se esperar que aproximadamente um terço dos doentes sofra reacções adversas após o tratamento com tenofovir disoproxil fumarato em combinação com outros agentes anti-retrovirais. Estas reacções são, em geral, eventos gastrointestinais ligeiros a moderados.

As reacções adversas de relação suspeita (ou no mínimo possível) com o tratamento estão listadas abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) ou muito raros ( $< 1/10.000$ ), incluindo comunicações isoladas.

*Doenças do metabolismo e da nutrição:*

Muito frequentes: hipofosfatémia

Raros: acidose láctica

*Doenças do sistema nervoso:*

Muito frequentes: tonturas

*Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:*

Muito raros: dispneia

*Doenças gastrointestinais:*

Muito frequentes: diarreia, náuseas, vômitos

Frequentes: flatulência

Raros: pancreatite

*Afecções hepatobiliares:*

Raros: elevação das transaminases

Muito raros: hepatite

*Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:*

Raros: exantema

*Doenças renais e urinárias:*

Raros: falência renal, falência renal aguda, tubulopatia proximal (incluindo síndrome de Fanconi), aumento da creatinina

Muito raros: necrose tubular aguda

*Perturbações gerais e alterações no local de administração:*

Muito raros: astenia

Aproximadamente 1% dos doentes tratados com tenofovir disoproxil fumarato suspenderam o tratamento devido a eventos gastrointestinais.

A terapêutica de associação antirretrovírica foi associada a alterações metabólicas, tais como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactacidemia (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

A terapêutica de associação antirretrovírica foi associada à redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infectados pelo VIH, incluindo a perda da camada adiposa subcutânea periférica e facial, aumento de tecido adiposo intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorsocervical (nuca de búfalo).



Num estudo clínico controlado com a duração de 144 semanas em doentes sem terapêutica anti-retroviral prévia que comparou o tenofovir disoproxil fumarato com a estavudina em associação com lamivudina e efavirenze, os doentes que receberam tenofovir disoproxil apresentaram uma incidência de lipodistrofia significativamente inferior em comparação com os doentes que receberam estavudina. O grupo que recebeu tenofovir disoproxil fumarato também apresentou aumentos médios significativamente menores de triglicéridos em jejum e colesterol total do que o grupo comparador.

Em doentes infectados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antiretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reacção inflamatória a infecções oportunistas assintomáticas ou residuais (ver secção 4.4).

#### 4.9 Sobredosagem

Se ocorrer uma sobredosagem, o doente tem que ser monitorizado para comprovação de toxicidade (ver 4.8 e 5.3) e, consoante for necessário, dever-se-ão aplicar as medidas de suporte adequadas.

O tenofovir pode ser removido por hemodiálise; a clearance média do tenofovir por hemodiálise é de 134 ml/min. A eliminação do tenofovir por diálise peritoneal não foi avaliada.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

*Grupo farmacoterapêutico:* Antiviral para uso sistémico, código ATC: J05AF07

*Mecanismo de acção:* Tenofovir disoproxil fumarato é o sal de fumarato do pró-fármaco tenofovir disoproxil. O tenofovir disoproxil é absorvido e convertido na substância activa tenofovir, que é um análogo de nucleosídeo monofosfatado (nucleotídeo). Tenofovir é então convertido no metabolito activo, tenofovir difosfato, por enzimas celulares, expressas constitucionalmente, através de duas reacções de fosforilação, tanto em células T em repouso como em células T activadas. O tenofovir difosfato tem uma semi-vida intracelular de 10 horas em células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) activadas e de 50 horas nas mesmas células em repouso. O tenofovir difosfato inibe as polimerases virais por ligação directa competitiva ao substrato natural desoxirribonucleotídico; e, após incorporação no ADN, por interrupção da síntese da cadeia de ADN. O tenofovir difosfato é um inibidor fraco das polimerases celulares  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , apresentando para estas constantes cinéticas de inibição ( $K_i$ ) que são > 200 vezes mais elevadas para a polimerase  $\alpha$  do ADN humano (5,2  $\mu\text{mol/l}$ ) e > 3.000 vezes mais elevadas para a polimerase  $\beta$  e  $\gamma$  do ADN humano (81,7 e 59,5  $\mu\text{mol/l}$ , respectivamente) em relação ao seu  $K_i$  para a transcriptase reversa do VIH-1 (0,02  $\mu\text{mol/l}$ ). Para concentrações até 300  $\mu\text{mol}$ , o tenofovir também mostrou não ter efeito sobre a síntese do ADN mitocondrial nem sobre a produção de ácido láctico, em ensaios *in vitro*.

*Efeitos farmacodinâmicos:* Tenofovir tem uma actividade antiviral *in vitro* contra retrovírus e hepadna-vírus.

A concentração de tenofovir necessária para uma inibição de 50% ( $\text{IC}_{50}$ ) da estirpe padrão de laboratório, tipo selvagem, VIH-1<sub>III B</sub> é de 1-6  $\mu\text{mol/l}$  em linhas celulares linfóides e 1,1  $\mu\text{mol/l}$  para o subtipo B primário do VIH-1 isolado em PBMCs. O tenofovir é também activo contra VIH-1, subtipos A, C, D, E, F, G, e O, e contra VIH<sub>BaL</sub> em culturas primárias de células da linha monócito-macrófago. O tenofovir é activo *in vitro* contra VIH-2, com uma  $\text{IC}_{50}$  de 4,9  $\mu\text{mol/l}$  em células MT-4 e contra o vírus da hepatite B, com uma  $\text{IC}_{50}$  de 1,1  $\mu\text{mol/l}$  em células HepG2 2.2.15.

A actividade do tenofovir mantém-se cerca de duas vezes superior à  $\text{IC}_{50}$  da estirpe padrão de tipo selvagem contra VIH-1 recombinante expressando resistência à didanosina (L74V), resistência à zalcitabine (T69D) e mutações que definem o complexo de multi-resistência aos nucleosídeos (complexo Q151M). A actividade de tenofovir contra estirpes de VIH-1 com mutações associadas à

zidovudina parece depender do tipo e número destas mutações resistentes. Na presença da mutação T215Y, observou-se um aumento de duas vezes da IC<sub>50</sub>. Em 10 amostras com múltiplas mutações associadas à zidovudina (média 3,4), observou-se um aumento médio de 3,7 vezes o valor de IC<sub>50</sub> (intervalo de 0,8 a 8,4).

O VIH-1 multi-resistente a nucleosídeos com inserções duplas de T69S apresenta susceptibilidade reduzida ao tenofovir (IC<sub>50</sub> > 10 vezes). O tenofovir tem actividade plena contra o VIH-1 resistente a inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa que apresentam mutações K103N ou Y181C. Não se espera resistência cruzada para as mutações resistentes aos inibidores da protease por terem como alvo enzimas virais diferentes.

*In vitro*, ocorreu selecção de estirpes de VIH-1 com susceptibilidade ao tenofovir reduzida, de 3-4 vezes, que apresentavam uma mutação K65R na transcriptase reversa. A mutação K65R na transcriptase reversa também pode ser seleccionada pela zalcitabina, didanosina, e abacavir e causa uma susceptibilidade reduzida à zalcitabina, didanosina, abacavir e lamivudina (de 14, 4, 3, e 25 vezes, respectivamente). Em doentes que já fizeram anti-retrovirais e que tenham estirpes de VIH com a mutação K65R deve-se evitar o uso de tenofovir disoproxil fumarato (ver também 4.4).

A actividade clínica de tenofovir disoproxil fumarato não foi determinada contra o vírus da hepatite B (VHB) em seres humanos. Desconhece-se se o tratamento de doentes co-infectados com VIH-1 e VHB resultará no desenvolvimento de resistência do VHB ao tenofovir disoproxil fumarato ou a outros medicamentos.

*Eficácia clínica:* Os efeitos do tenofovir disoproxil fumarato no tratamento de doentes adultos infectados por VIH-1 com experiência prévia a anti-retrovirais e sem experiência foi demonstrada em ensaios com a duração de 48 semanas.

No estudo GS-99-907, a 550 doentes, previamente tratados, administrou-se placebo ou tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) durante 24 semanas. A contagem média inicial de células CD4 foi de 427 células/mm<sup>3</sup>, o valor médio plasmático inicial de ARN de VIH-1 foi de 3,4 log<sub>10</sub> cópias/ml (78% dos doentes tinham uma carga viral < 5.000 cópias/ml) e a duração média dos tratamentos anti-retrovirais anteriores era de 5,4 anos. A análise genotípica inicial de isolados de VIH de 253 doentes revelou que 94% tinham estirpes de VIH-1 com mutações de resistência aos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, 58% tinham mutações aos os inibidores da protease e 48% tinham mutações aos inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa.

Na 24ª semana a média de alterações, medidas em tempo desde o início, dos níveis plasmáticos de ARN de VIH-1 (DAVG<sub>24</sub>) foi -0,03 log<sub>10</sub> cópias/ml e -0,61 log<sub>10</sub> cópias/ml com placebo e com tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato), respectivamente (p < 0,0001). Os doentes com estirpes de VIH com 3 ou mais mutações da transcriptase reversa associadas a análogos da timidina (TAMs) que incluíam quer a M41L ou L210W mostraram susceptibilidade reduzida à terapêutica com tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato). A resposta virológica foi substancialmente menor em doentes com estirpes virais com resistência fenotípica à zidovudina > 10 vezes. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa a favor do tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) na alteração média ponderada por tempo no início da 24ª semana (DAVG<sub>24</sub>) para contagem de CD4 (+13 células/mm<sup>3</sup> para tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) *versus* -11 células/mm<sup>3</sup> para placebo, valor p = 0,0008). O efeito antiviral do tenofovir disoproxil fumarato manteve-se durante as 48 semanas (DAVG<sub>48</sub> foi -0,57 log cópias/ml e a proporção de doentes com ARN-VIH inferior a 400 e a 50 cópias/ml foi de 41% e 18%, respectivamente). Dos doentes que foram tratados com 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato), oito (2%) desenvolveram a mutação K65R durante as primeiras 48 semanas.

A fase activa controlada do estudo GS-99-903 com a duração de 144 semanas, em dupla ocultação, , avaliou a eficácia e a segurança de 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato) *versus* estavudina quando utilizado em associação com lamivudina e efavirenze em doentes infectados com VIH-1 sem experiência prévia a anti-retrovirais. O valor médio basal de CD4 foi de 279 células/mm<sup>3</sup>, o valor médio de ARN-VIH foi de 4,91 log cópias/ml, 19% dos doentes apresentavam infecção VIH

sintomática e 18% tinham SIDA. Os doentes foram estratificados em função dos níveis basais de ARN-VIH e de CD4. Do total de doentes, 43% tinham cargas virais basais superiores a 100.000 cópias/ml e 39% tinham contagem de CD4 inferior a 200 células/ml.

Às 48 semanas, na análise em intenção-de-tratar (considerando como falha de terapêutica os casos com informação ausente e que mudaram de terapêutica anti-retroviral (TAR)), 80% e 76% dos doentes apresentavam valores de ARN-VIH-1 inferiores a 400 cópias/ml e 50 cópias/ml, respectivamente no grupo que recebeu 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato) em comparação com 84% e 80% no grupo que recebeu estavudina. Às 144 semanas, a proporção de doentes com valores de ARN-VIH-1 inferiores a 400 cópias/ml e 50 cópias/ml foi 71% e 68% respectivamente no grupo que recebeu 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato), em comparação com 64% e 63% no grupo que recebeu estavudina.

Às 48 semanas de tratamento, a variação média do ARN-VIH e dos valores de CD4 foi semelhante em ambos os grupos de tratamento (-3,09 e -3,09 log cópias/ml; +169 e 167 células/mm<sup>3</sup> nos grupos que receberam 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato) e estavudina, respectivamente). Às 144 semanas de tratamento, a variação média desde o início manteve-se semelhante em ambos os grupos de tratamento (-3,07 e -3,03 log cópias/ml; +263 e +283 células/mm<sup>3</sup> nos grupos que receberam 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato) e estavudina, respectivamente). A resposta ao tratamento foi consistente, independentemente dos valores basais de ARN-VIH e de CD4.

A mutação K65R ocorreu numa percentagem ligeiramente superior entre os doentes do grupo tenofovir disoproxil fumarato que no grupo de controlo activo (2,7% *versus* 0,7%). Em todos os casos, a resistência ao efavirenze ou à lamivudina precedeu ou coincidiu com o desenvolvimento da K65R. No grupo que recebeu 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato), oito doentes apresentaram estirpes de VIH com a mutação K65R, 7 das quais ocorreram durante as primeiras 48 semanas de tratamento e a última na semana 96. Até à semana 144, não se observou qualquer outro desenvolvimento da mutação K65R. As análises genotípicas e fenotípicas não evidenciaram outra forma de resistência ao tenofovir.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

O tenofovir disoproxil fumarato é um pró-fármaco éster solúvel em água que é rapidamente convertido *in vivo* no tenofovir e formaldeído.

O tenofovir é convertido intracelularmente no tenofovir monofosfato e no componente activo, tenofovir difosfato.

### Absorção

Após administração oral de tenofovir disoproxil fumarato a doentes infectados pelo VIH, o tenofovir disoproxil fumarato é rapidamente absorvido e convertido em tenofovir. A administração de doses múltiplas de tenofovir disoproxil fumarato com uma refeição a doentes infectados pelo VIH originou valores médios (%CV) para a  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , e  $C_{min}$  de tenofovir de 326 (36,6%) ng/ml, 3,324 (41,2%) ng-hr/ml e 64,4 (39,4%) ng/ml, respectivamente. As concentrações séricas máximas de tenofovir são observadas cerca de uma hora após a administração em jejum e cerca de duas horas quando administrado com alimentos. A biodisponibilidade oral do tenofovir a partir do tenofovir disoproxil fumarato em doentes em jejum foi de, aproximadamente, 25%. A administração de tenofovir disoproxil fumarato com uma refeição rica em lípidos aumentou a biodisponibilidade oral, com um aumento da AUC do tenofovir em, aproximadamente, 40% e a  $C_{max}$  em, aproximadamente, 14%. Após administração da primeira dose de tenofovir disoproxil fumarato a doentes em jejum, a  $C_{max}$  média no soro variou entre 213 e 375 ng/ml. No entanto, a administração de tenofovir disoproxil fumarato com uma refeição ligeira não teve um efeito significativo na farmacocinética do tenofovir.

### Distribuição

Após a administração intravenosa o volume de distribuição de tenofovir no *steady-state* foi estimado em aproximadamente 800 ml/kg. Após administração oral de tenofovir disoproxil fumarato, o tenofovir é distribuído para a maioria dos tecidos com as concentrações mais elevadas nos rins, fígado

e conteúdo intestinal (estudos pré-clínicos). A ligação, *in vitro*, do tenofovir às proteínas plasmáticas ou às proteínas séricas foi inferior a 0,7 e 7,2%, respectivamente, acima do intervalo de concentração de 0,01 a 25 µg/ml.

#### *Biotransformação*

Os estudos *in vitro* determinaram que nem o tenofovir disoproxil fumarato nem o tenofovir são substratos para as enzimas do CYP450. Além do mais, em concentrações substancialmente mais elevadas (aproximadamente 300 vezes) do que as observadas *in vivo*, o tenofovir não inibiu *in vitro* o metabolismo de fármacos mediado por qualquer uma das principais isoformas humanas do CYP450 envolvidas na biotransformação de fármacos (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, ou CYP1A1/2). O tenofovir disoproxil fumarato, em concentrações de 100 µmol/l, não teve efeito em qualquer das isoformas do CYP450, excepto na CYP1A1/2, onde se observou uma pequena redução (6%), mas estatisticamente significativa no metabolismo do substrato do CYP1A1/2. Com base nestes dados, é pouco provável que ocorram interações clinicamente significativas que envolvam o tenofovir disoproxil fumarato e medicamentos metabolizados pelo CYP450.

#### *Eliminação*

Tenofovir é principalmente excretado pelos rins, tanto por filtração como pelo sistema de transporte tubular activo com aproximadamente 70-80% da dose excretada sem alterações na urina após a administração intravenosa. A depuração total foi estimada em aproximadamente 230 ml/h/kg (aproximadamente 300 ml/min). A depuração renal foi estimada em aproximadamente 160 ml/h/kg (aproximadamente 210 ml/min), a qual excede a taxa de filtração glomerular. Isto indica que a secreção tubular activa é uma parte importante da eliminação do tenofovir. Após a administração oral a semi-vida final do tenofovir é aproximadamente de 12 a 18 horas.

#### *Linearidade/não-linearidade*

A farmacocinética do tenofovir mostrou-se independente da dose de tenofovir disoproxil fumarato dentro do intervalo de dose de 75 a 600 mg e não foi afectada pela dosagem repetida a qualquer nível de dose.

#### *Idade e sexo*

Dados limitados sobre a farmacocinética do tenofovir em mulheres não apontam para qualquer efeito importante relacionado com o sexo.

Não foram efectuados estudos farmacocinéticos em crianças e em adolescentes (abaixo de 18 anos) ou em idosos (acima de 65 anos).

A farmacocinética não foi especificamente estudada em diferentes grupos étnicos.

#### *Insuficiência renal:*

Os parâmetros farmacocinéticos do tenofovir foram determinados após a administração de dose única de 245 mg de tenofovir disoproxil a 40 doentes sem infecção VIH com graus variáveis de insuficiência renal definida de acordo com os níveis basais de clearance da creatinina (ClCr) (função renal normal quando o ClCr > 80 ml/min; insuficiência renal ligeira se ClCr = 50-79 ml/min; insuficiência renal moderada se ClCr = 30-49 ml/min e insuficiência renal severa se ClCr = 10-29 ml/min). Em comparação com doentes com função renal normal, a exposição média (%CV) do tenofovir aumentou de 2.185 (12%) ng·h/ml em doentes com ClCr inferior a 80 ml/min para 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng·h/ml e 15.985 (45%) ng·h/ml em doentes com insuficiência renal ligeira, moderada e severa, respectivamente. Nos doentes com insuficiência renal, espera-se que o ajuste do intervalo entre tomas recomendado resulte numa concentração máxima plasmática mais elevada e menores níveis de  $C_{\min}$ , em comparação com doentes com função renal normal. As implicações clínicas resultantes destas variações são desconhecidas.

Em doentes com insuficiência renal terminal (ClCr < 10 ml/min) necessitando de hemodiálise, as concentrações de tenofovir entre diálise aumentaram substancialmente durante 48 horas atingindo uma  $C_{\max}$  média de 1.032 ng/ml e uma  $AUC_{0-48h}$  média de 42.857 ng·h/ml.

Recomenda-se que o intervalo entre tomas de 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato) seja modificada em doentes com clearance da creatinina inferior a 50 ml/min ou em doentes que já tenham insuficiência renal terminal e necessitem diálise (ver 4.2).

Não foi avaliada a farmacocinética do tenofovir em doentes não-hemodializados e com clearance da creatinina inferior a 10 ml/min nem em doentes com insuficiência renal terminal controlados por diálise peritoneal ou outra.

#### *Insuficiência hepática*

Uma dose única de 245 mg de tenofovir disoproxil foi administrada a doentes não infectados pelo VIH com vários graus de insuficiência hepática definidos de acordo com a classificação Child-Pugh-Turcotte (CPT). A farmacocinética do tenofovir não foi substancialmente alterada nos indivíduos com insuficiência hepática sugerindo que não é necessário um ajuste da dose nestes indivíduos. Os valores médios (%CV) da  $C_{max}$  e  $AUC_{0-\infty}$  do tenofovir foram 223 (34,8%) ng/ml e 2,050 (50,8%) ng·hr/ml, respectivamente, em indivíduos normais comparativamente com 289 (46,0%) ng/ml e 2,310 (43,5%) ng·hr/ml em indivíduos com insuficiência hepática moderada, e 305 (24,8%) ng/ml e 2,740 (44,0%) ng·hr/ml em indivíduos com insuficiência hepática grave.

#### *Farmacocinética intracelular*

Em células mononucleadas do sangue periférico humano (PBMCs) não-proliferativas, a semi-vida do tenofovir difosfato foi de aproximadamente 50 horas, enquanto a semi-vida em PBMCs estimuladas com fitohemaglutinina foi de aproximadamente 10 horas.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos pré-clínicos efectuados em ratos, cães e macacos revelaram efeitos em órgãos alvo no tracto gastro-intestinal, rins, ossos e diminuição da concentração sérica de fosfato. A toxicidade óssea foi diagnosticada como osteomalácia (macacos) e redução da densidade mineral óssea (ratos e cães). Os achados dos estudos realizados em ratos e em macacos indicam que houve uma diminuição na absorção intestinal de fosfato substância-relacionada com potencial redução na densidade mineral óssea. No entanto, não foi possível tirar qualquer conclusão sobre o(s) mecanismo(s) subjacente(s).

Foram efectuados estudos de reprodução em ratos e coelhos. Não se verificaram alterações nos parâmetros de acasalamento ou fertilidade, nem nos parâmetros de gravidez ou fetais. Não se verificaram alterações fetais substanciais dos tecidos moles ou esqueléticos. O tenofovir disoproxil fumarato reduziu o índice de viabilidade e o peso das crias em estudos de toxicidade peri e pós-natal.

Os estudos de genotoxicidade demonstraram que o tenofovir disoproxil fumarato foi negativo no ensaio de micronúcleo de medula óssea do rato, *in vivo*, mas foi positivo na indução de posteriores mutações, no ensaio de célula de linfoma de rato L5178Y *in vitro* tanto na presença como na ausência de activação metabólica S9. O tenofovir disoproxil fumarato foi positivo no teste de Ames (estirpe TA 1535) em dois de três estudos, uma vez em presença da mistura S9 (aumento de 6,2 para 6,8 vezes) e uma vez sem a mistura S9. O tenofovir disoproxil fumarato foi também fracamente positivo nos testes de síntese de DNA não-programado em sistemas *in vivo* / *in vitro* em linhas primárias de hepatócitos de rato.

O tenofovir disoproxil fumarato não demonstrou qualquer potencial carcinogénico num estudo de carcinogenicidade a longo prazo efectuado em ratos e que utilizou a via de administração oral. Um estudo de carcinogenicidade a longo prazo efectuado em ratinhos que utilizou doses de 600/mg/kg/dia por via oral, demonstrou uma baixa incidência de tumores duodenais, os quais foram considerados provavelmente relacionados com concentrações locais elevadas de tenofovir disoproxil fumarato no tracto gastrointestinal. Enquanto o mecanismo de formação de tumores for duvidoso, estes resultados não são, provavelmente, relevantes para os humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

*Núcleo:*

Celulose microcristalina (E460)  
Amido pré-gelatinizado (sem glúten)  
Croscarmelose sódica  
Lactose monohidratada  
Estearato de magnésio (E572)

*Revestimento:*

Lactose monohidratada  
Hipromelose (E464)  
Dióxido de titânio (E171)  
Triacetato de glicerol (E1518)  
Laca de alumínio indigo-carmim (E132)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Viread é fornecido em frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com uma tampa resistente a abertura por crianças, contendo 30 comprimidos revestidos por película com um excicante de sílica gel.

### **6.6 Instruções de utilização e manipulação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences International Limited  
Cambridge  
CB1 6GT  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/200/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

5 de Fevereiro 2002

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## **ANEXO II**

- A. TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO  
RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO  
MERCADO**
- C. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A SEREM CUMPRIDAS  
PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO  
NO MERCADO**



## **A. TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nomes e endereços dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Altana Pharma Oranienburg GmbH  
Lehnitzstrasse 70-98  
D-165 15 Oranienburg  
Alemanha

Gilead Sciences Ltd  
13 Stillorgan Industrial Park  
Co. Dublin  
Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e o endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a prescrição médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, 4.2.).

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

O titular da presente autorização de introdução no mercado deverá informar a Comissão Europeia sobre os seus planos de introdução no mercado do medicamento autorizado pela presente decisão.

O titular da autorização de introdução no mercado continuará a apresentar semestralmente Relatórios Periódicos de Atualização da Segurança.

## **C. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS A CUMPRIR PELO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

O titular da autorização de introdução no mercado deverá executar o programa de estudos abaixo referido nos prazos indicados; os resultados desses estudos estarão na base da reavaliação anual da relação risco/benefício.

### **SEGURANÇA**

**SO 9 Nos 17 doentes que receberam suplementos de fosfato, a fosfatemia foi corrigida. Este é um elemento que favorece consideravelmente os distúrbios de absorção intestinal. Com efeito, nos doentes com tubulopatia proximal, os suplementos de fosfato normalmente não corrigem a hipofosfatemia. Embora esta análise seja suficiente para afirmar que não existe tubulopatia, o titular da autorização de introdução no mercado terá de realizar uma medição de acompanhamento num estudo alargado sobre os suplementos de fosfato, para, se for caso disso, propor recomendações claras no RCM (que dose, que frequência, quando interromper a ministração de fosfato, etc.).**

Os dados de segurança relativos a noventa e seis semanas do estudo clínico GS-99-903 realizado em adultos indica que a incidência de hipofosfatemia foi semelhante quer na presença quer na ausência de tenofovir DF.

Será instituída uma Comissão Independente de Controlo de Dados (IDMC) para acompanhar o estudo pediátrico do PATCG. Se, numa análise intercalar, a IDMC observar um aumento da incidência de hipofosfatemia nas crianças tratadas com tenofovir disoproxil fumarato, a Gilead trabalhará com o PACTG no sentido de alterar o protocolo, a fim de prever o exame do impacto dos suplementos de fosfato em crianças que desenvolvem hipofosfatemia.

**SO 10 A análise dos dados brutos respeitantes a uma possível toxicidade óssea continua a ser tranquilizadora. No entanto, as taxas de vitamina D e as da hidroxiprolinúria devem ser apresentadas, visto que podem apontar numa ou noutra direcção relativamente a uma eventual osteomalacia induzida, por um lado, ou ao potencial interesse de eventuais suplementos orais sistemáticos de Ca e de vitamina D, por outro.**

O relatório final do estudo GS-99-903 com dados relativos a cento e quarenta e quatro semanas será submetido até 31 de Maio de 2004. Na mesma altura, será submetida uma resposta aos comentários do CPMP relativos aos dados de segurança óssea às noventa e seis semanas.

**SO 11 Os dados de densitometria óssea são tranquilizadores mas são apenas parciais. Uma avaliação mais rigorosa da toxicidade óssea, quer seja secundária à hipofosfatemia ou não, deve ser realizada durante os estudos em curso ou programados, através de medições densitométricas dos ossos e acompanhamento dos biomarcadores de renovação óssea (reabsorção e formação) e deve ser apresentada logo que estiver disponível.**

O relatório final do estudo GS-99-903 com dados relativos a cento e quarenta e quatro semanas será submetido até 31 de Maio de 2004. Na mesma altura, será submetida uma resposta aos comentários do CPMP relativos aos dados de segurança óssea às noventa e seis semanas.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NA EMBALAGEM EXTERIOR OU, CASO ESTA NÃO EXISTA, NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR E ETIQUETA DO FRASCO**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Viread 245 mg comprimidos revestidos por película  
Tenofovir disoproxil

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 245 mg tenofovir disoproxil equivalente a 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não existem instruções especiais de conservação

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences Intl Ltd  
Cambridge  
CB1 6GT  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/200/001

**13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote {número}

**14. CLASSIFICAÇÃO GERAL RELATIVA AO FORNECIMENTO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO

### **Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso tenha dúvidas, consulte o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.

### **Neste folheto:**

1. O que é Viread e para que é utilizado
2. Antes de tomar Viread
3. Como tomar Viread
4. Efeitos secundários possíveis
5. Conservação de Viread
6. Outras informações

### **Viread 245 mg comprimidos revestidos por película**

Tenofovir disoproxil

- A substância activa é o tenofovir. Cada comprimido de Viread contém 245 mg de tenofovir disoproxil (na forma de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato), equivalente a 136 mg de tenofovir.

- Os outros ingredientes são:

*Núcleo do comprimido:*

Celulose microcristalina (E460)

Amido pré-gelatinizado (sem glúten)

Croscarmelose sódica

Lactose monohidratada

Estearato de magnésio (E572)

*Revestimento do comprimido:*

Lactose monohidratada

Hipromelose (E464)

Dióxido de titânio (E171)

Triacetato de glicerol (E1518)

Laca de alumínio indigo-carmim (E132)

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado:**

Gilead Sciences International Limited

Cambridge

CB1 6GT

Reino Unido

### **Fabricante:**

Gilead Sciences Limited

Unit 13, Stillorgan Industrial Park

Blackrock

County Dublin

Irlanda

ou



Altana Pharma Oranienburg GmbH  
Lehnitzstrasse 70-98  
D-16515 Oranienburg  
Alemanha

## 1. O QUE É VIREAD E PARA QUE É UTILIZADO

- Os comprimidos revestidos por película, Viread 245 mg, têm a forma de amêndoa e são de cor azul clara. São gravados num lado com “GILEAD” e “4331” e no outro lado com “300”. Os comprimidos revestidos por película, Viread 245 mg, são fornecidos em frascos contendo 30 comprimidos.
- Viread pertence a um grupo de medicamentos antivirais, chamados inibidores nucleótidos da transcriptase reversa.
- Viread é usado para tratar a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) em adultos. Este medicamento tem que ser tomado em combinação com outros medicamentos anti-VIH.
- Este medicamento não é uma cura para a infecção por VIH. Enquanto tomar Viread poderá desenvolver, na mesma, infecções ou outras doenças associadas com a infecção por VIH.

## 2. ANTES DE TOMAR VIREAD

### **Não tome Viread:**

- Se tem hipersensibilidade (alergia) ao tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato ou a qualquer outro ingrediente dos comprimidos Viread.

### **Tome especial cuidado com Viread:**

Viread não reduz o risco de transmitir VIH a outros através de contacto sexual ou contaminação sanguínea. Portanto, é importante continuar a tomar precauções adequadas para evitar transmitir o VIH a outros.

Informe o seu médico se tiver tido anteriormente doenças do fígado ou dos rins ou se as suas análises ao sangue e urina apresentaram alterações relativas ao seu fígado ou aos seus rins.

Viread pode afectar os seus rins.

O seu médico vai pedir algumas análises ao sangue para avaliar a função adequada dos seus rins. Dependendo dos resultados destas análises, o seu médico pode aconselhá-lo a tomar Viread menos frequentemente ou a interromper o tratamento com Viread.

O Viread causou dano nos ossos de animais. Num estudo clínico com a duração de 3 anos com Viread não se observou nenhuma lesão clinicamente relevante nos ossos.

Viread está intimamente relacionado com uma classe de medicamentos que podem causar acidose láctica (excesso de ácido láctico no seu sangue), juntamente com um aumento do tamanho do fígado. Os dados em animais e em humanos sugerem que o risco de ocorrência de acidose láctica no decurso do tratamento com Viread é baixo. Inspirações profundas e rápidas, sonolência e sintomas não específicos tais como enjoos, vômitos e dor abdominal, podem indicar o desenvolvimento de acidose láctica. Este raro mas grave efeito secundário tem ocasionalmente sido fatal. A acidose láctica surge mais frequentemente em mulheres, especialmente se tiverem grande excesso de peso. Se tiver uma doença de fígado pode estar em maior risco de vir a ter esta alteração. Enquanto estiver a ser tratado com Viread o seu médico vai monitorizá-lo regularmente para detectar se tem sinais que indicam que está a desenvolver acidose láctica.

Em doentes que recebem terapêuticas anti-retrovirais combinadas pode haver redistribuição, acumulação ou perda da gordura do corpo. Contacte o seu médico se notar alterações na gordura corporal.

Em alguns doentes com infecção avançada por VIH (SIDA) e história de infecção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação resultantes de infecções anteriores, pouco tempo após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas se devem a um aumento da resposta imunitária do organismo, habilitando-o a combater infecções que possam ter existido sem sintomas evidentes. Se notar quaisquer sintomas de infecção, por favor informe imediatamente o seu médico.

Fale com o seu médico se tem ou tiver tido doença hepática. Os doentes com hepatite B ou C crónicas e tratados com medicamentos anti-retrovirais têm um risco aumentado para a ocorrência de acontecimentos adversos hepáticos graves e potencialmente fatais, podendo ser necessário efectuar análises ao sangue de forma a controlar a função hepática.

### **Gravidez:**

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Se engravidar, ou estiver a planear engravidar, tem que consultar o seu médico para discutir os potenciais efeitos adversos, e os benefícios e riscos da terapêutica antirretrovírica para si e para a sua criança.

Não foi demonstrada a segurança da utilização de Viread durante a gravidez em seres humanos. Por esta razão, é importante que mulheres em idade fértil a receberem tratamento com Viread, utilizem um método eficaz de contraceção para evitarem engravidar.

Se tomou Viread durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efectuar consultas regulares de forma a monitorizar o desenvolvimento da sua criança. Estas consultas poderão incluir análises ao sangue e outros testes de diagnóstico.

Nas crianças cujas mães tomaram análogos dos nucleósidos e nucleótidos durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infecção pelo VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos secundários.

### **Aleitamento:**

Não se sabe se a substância activa deste medicamento é excretado no leite humano. Por consequência, as mães em fase de aleitamento devem parar de amamentar durante o tratamento com Viread.

Em geral, mulheres infectadas por VIH não devem amamentar os filhos para evitar a transmissão de VIH aos recém-nascidos através do leite.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas:**

Viread pode causar tonturas. Se sentir tonturas enquanto estiver a tomar Viread, não conduza e não utilize ferramentas ou máquinas.

### **Tomar Viread com outros medicamentos:**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos sem receita médica. Deve dizer ao seu médico se está a tomar outros medicamentos que possam prejudicar os seus rins, tais como aminoglicosídeos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir ou interleucina-2. Verificou-se uma interacção com comprimidos tamponados e com cápsulas gastro-resistentes de didanosina. Os níveis sanguíneos de didanosina podem aumentar quando esta é tomada com Viread. Assim, se o seu esquema anti-retroviral inclui simultaneamente Viread e didanosina, o seu médico vai cuidadosamente monitorizar os efeitos adversos relacionados com a didanosina. Não interrompa o tratamento sem primeiro falar com o seu médico. Além disso, verificou-se uma pequena interacção entre Viread e lopinavir/ritonavir que, todavia, não foi considerada clinicamente importante.

### **3. COMO TOMAR VIREAD**

A dose usual de Viread 245 mg é um comprimido uma vez por dia com a refeição.

O seu médico pode receitar-lhe um esquema diferente se tiver problemas nos rins.

O seu médico vai-lhe receitar Viread em combinação com outros medicamentos anti-retrovirais. Por favor veja os folhetos informativos dos outros medicamentos anti-retrovirais para orientação sobre o modo de tomar estes medicamentos.

Se tiver dificuldades em engolir o comprimido, pode esmagá-lo em cerca de 100 ml (meio copo) de água, sumo de laranja ou sumo de uva, com a ajuda de uma colher para ajudar a desfazer o comprimido. Mexa e beba imediatamente.

Tome sempre a dose recomendada pelo seu médico para ter a certeza que o seu medicamento é totalmente eficaz e para reduzir o desenvolvimento de resistências ao tratamento.

Não altere a dose de Viread que toma a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Viread é rapidamente absorvido. Não tome outro comprimido de Viread 245 mg se tiverem ocorrido vômitos, a menos que estes ocorram em menos de 1 hora após a toma de Viread.

#### **Se tomar mais Viread do que deveria:**

Não existe um antídoto específico para uma sobredosagem com Viread.

Se acidentalmente tomar demasiados comprimidos de Viread 245 mg, consulte o seu médico.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Viread:**

É importante que não falhe nenhuma toma. Se não tomar uma dose de Viread, tome-a o mais rapidamente possível, e depois tome a sua próxima dose à hora do costume. Se for já quase hora da sua próxima dose, não tome a dose que falhou. Espere e tome a próxima dose na hora do costume. Não duplique a próxima toma.

#### **Efeitos da interrupção do tratamento com Viread:**

Parar o tratamento com Viread pode resultar numa redução da eficácia do esquema terapêutico anti-VIH recomendado pelo seu médico.

### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como os demais medicamentos, Viread pode ter efeitos secundários. Os doentes tratados com Viread em combinação com outros medicamentos anti-VIH têm muito frequentemente diarreia, vômitos, náuseas, tonturas e diminuição do fosfato no sangue e frequentemente flatulência. Efeitos secundários adicionais incluem fraqueza, inflamação do pâncreas e fígado, encurtamento da respiração, exantema (manchas na pele), excesso de ácido láctico no sangue e efeitos adversos nos rins incluindo falência renal.

As terapêuticas anti-retrovirais combinadas podem causar alterações na forma do corpo devido a alterações na redistribuição da gordura. Estas alterações podem incluir perda da gordura das pernas, dos braços e da cara, aumento da gordura da barriga (na cintura) e dos órgãos internos, aumento do peito e bossas de gordura na parte de trás do pescoço (bossa de búfalo). Actualmente, desconhece-se os efeitos a longo prazo destas alterações sobre a saúde.

As terapêuticas anti-retrovirais combinadas podem também causar aumento do ácido láctico e do açúcar no sangue, hiperlipidémia (aumento da gordura no sangue) e resistência à insulina.

Caso detecte efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe, por favor, o seu médico ou farmacêutico.

## 5. CONSERVAÇÃO DE VIREAD

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize Viread após expirar o prazo de validade indicado no frasco e na embalagem.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado.

### **Belgique/België/Belgien**

UCB Pharma S.A./N.V.  
Route de Lennik 437 Lenniksebaan  
B-1070 Bruxelles/Brussel/Brüssel  
Tél/Tel: + 32 (0) 2 5599 200

### **Luxembourg/Luxemburg**

UCB Pharma S.A./N.V.  
Route de Lennik 437 Lenniksebaan  
B-1070 Bruxelles/Brüssel  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 2 5599 200

### **Česká republika**

Medicom International s.r.o.  
Páteřní 7  
635 00 Brno  
Tel: + 420 546 123 111

### **Magyarország**

Fresenius Kabi Hungary Kft.  
Lajos u. 48-66  
H-1036 Budapest  
Tel: + 36 (06) 1 2508371

### **Danmark**

SWEDISH ORPHAN A/S  
Wilders Plads 5  
DK-1403 København K  
Tlf: + 45 32 96 68 69

### **Malta**

AM Mangion Ltd  
Mangion Buildings, New Street off Valletta  
Road  
MT-Luqa LQA 06  
Tel: + 356 2540 2600

### **Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Fraunhoferstraße 17  
D-82152 Martinsried/München  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

### **Nederland**

UCB Pharma B.V.  
Druivenstraat 5  
NL-4816 KB Breda  
Tel: + 31 (0) 76 587 9222

### **Eesti**

SWEDISH ORPHAN AB  
Drottninggatan 98  
S-111 60 Stockholm  
Rootsi  
Tel: + 46 (0) 8 412 98 00

### **Norge**

SWEDISH ORPHAN AS  
Trollåsveien 6  
N-1414 Trollåsen  
Tlf: + 47 66 82 34 00

### **Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Ριζούντος 2 & Θράκης

### **Österreich**

Fresenius Kabi Austria GmbH  
Hafnerstraße 36

GR-167 77, Ελληνικό  
Αθήνα  
Τηλ: + 30 (0) 210 96 15 680

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Agustín de Foxá, 27 - planta 11  
E-28036 Madrid  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
100, avenue de Suffren  
F-75015 Paris  
Tél: + 33 (0) 1 42 73 70 70

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd  
Granta Park, Abington  
Cambridge CB1 6GT  
United Kingdom  
Tel: + 44 (0) 1223 897345

**Ísland**

SWEDISH ORPHAN A/S  
c/o Ísfarm ehf.  
Lynghálsi 13  
IS-110 Reykjavík  
Tel: + 354 540 8080

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Via Marostica n. 1  
I-20146 Milano  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences International Ltd  
Granta Park, Abington  
Cambridge CB1 6GT  
Ηνωμένο Βασίλειο  
Τηλ: + 44 (0) 1223 897300

**Latvija**

SWEDISH ORPHAN AB  
Drottninggatan 98  
Stockholm, S 111 60  
Zviedrija  
Tel: + 46 (0) 8 412 98 00

A-8055 Graz  
Tel: + 43 (0) 316 249-0

**Polska**

Medagro International sp. z o.o.  
ul. Podleśna 83  
PL - 05 - 552 Łazy k/ Warszawy  
Tel: + 48 (0) 22 702 82800

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Campo Grande 28 - 7º A  
1700-093 Lisboa  
Tel: + 351 21 7928790

**Slovenija**

MEDICOPHARMACIA Medicinsko in  
farmacevtsko podjetje, d.o.o.  
Topniška ulica 4a  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: + 386 (0) 1 4755300

**Slovenská republika**

CSC Pharmaceuticals Handels GmbH - o.z.  
Júnová 33  
SK-831 01 Bratislava  
Tel: + 421 (0) 2 59207 320

**Suomi/Finland**

Oy SWEDISH ORPHAN AB  
Rajatorpantie 41 C  
FIN-016 40 Vantaa  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 8520 2150

**Sverige**

SWEDISH ORPHAN AB  
Drottninggatan 98  
S-111 60 Stockholm  
Tel: + 46 (0) 8 412 98 00

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd  
Granta Park, Abington  
Cambridge CB1 6GT-UK  
Tel: + 44 (0) 1223 897345

**Lietuva**  
SWEDISH ORPHAN AB  
Drottninggatan 98  
S 111 60 Stockholm  
Švedija  
Tel: + 46 (0) 8 412 98 00

**Este folheto foi aprovado pela última vez em**