



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-55258028-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2018-55258028-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TELAVIR / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO – LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO (equivalente a Tenofovir disoproxil 245 mg) 300 mg – LAMIVUDINA 300 mg; aprobada por Certificado N° 56870.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO LKM SA propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada TELAVIR / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO – LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO (equivalente a Tenofovir disoproxil 245 mg) 300 mg – LAMIVUDINA 300 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-25677005-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-25677376-APN-DERM#ANMAT*; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-25678119-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-25679512-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56870, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección

de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2018-55258028-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.04.30 19:34:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.04.30 19:35:18 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
TELAVIR
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos Recubiertos - Vía oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico.

1- ¿Qué es Telavir® y para qué se utiliza?

Telavir® es un medicamento de venta bajo receta archivada que se administra por vía oral (es decir, por la boca) y se utiliza como antirretroviral para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes adultos, en combinación con otros agentes antirretrovirales. El VIH-1 es el virus que causa el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

Los principios activos de Telavir® son Tenofovir disoproxil fumarato y Lamivudina.

Telavir® está indicado en combinación con otros agentes (tales como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa o inhibidores de la proteasa) para el tratamiento de la infección causada por el VIH-1 en adultos.

2- ¿Qué necesita saber antes de tomar Telavir®?

No tome Telavir® si:

Es alérgico a Lamivudina, Tenofovir disoproxil fumarato o a cualquiera de los componentes de este medicamento. Si piensa que alguno de los componentes pudiera afectarle, consulte a su médico.

Algunos pacientes que toman Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato u otra medicación combinada para el tratamiento de la infección por VIH presentan mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Antes de tomar Telavir®, informe a su médico si:

- tiene antecedentes renales o si sus análisis mostraron problemas renales. Consulte a su médico en este caso. No administrar Telavir® a adolescentes con problemas renales. Previo al inicio del tratamiento, su médico puede solicitar que se haga un

Página 1 de 9

Farm. Andrea Guida
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
IF-2020-092043-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio LKM S.A.

Andrea Guida
Co-Directora Técnica
MN 16358 MP 20744
Laboratorio LKM S.A.

Página 88 de 242

análisis de sangre para evaluar el funcionamiento de sus riñones, ya que Telavir® puede afectar a sus riñones durante el tratamiento.

Consulte con su médico si usted está tomando otros medicamentos que pueden dañar sus riñones.

- tiene problemas en los huesos, incluso antecedentes de fracturas óseas, ya que algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar osteonecrosis, una enfermedad en los huesos que implica la muerte del tejido óseo debido a la falta de irrigación sanguínea en el hueso. Los síntomas de la osteonecrosis son la rigidez en las articulaciones, dolor, molestias (en cadera, rodillas y hombros) y dificultad para moverse. Pueden ocurrir fracturas, debido al daño en las células del túbulo renal.
- tiene problemas hepáticos, incluidas la infección por hepatitis B o C: aquellos pacientes tratados con antirretrovirales y que presenten enfermedad hepática como la hepatitis crónica B o C, tienen mayor riesgo de complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Su médico puede pedirle estudios hepáticos para controlar su función.
- tiene infecciones: si usted se encuentra en un estado avanzado de la enfermedad causada por el VIH (SIDA) y además presenta otro tipo de infección, una vez que comience el tratamiento con Telavir® pueden aparecer síntomas de infección e inflamación o empeoramiento de los síntomas de una infección existente. Informe a su médico si nota signos de inflamación o infección. Pueden aparecer trastornos autoinmunes (cuando el sistema inmunitario ataca al propio tejido corporal sano), además de infecciones oportunistas, una vez iniciado el tratamiento. Los trastornos autoinmunes pueden surgir muchos meses después de iniciado el tratamiento. Informe a su médico si nota cualquier síntoma de infección u otros síntomas como la debilidad muscular que empieza en las manos y pies y luego asciende hasta el tronco, palpitaciones, temblor o hiperactividad.
- tiene más de 65 años, ya que la combinación Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años. Informe a su médico si usted es mayor de 65 años.
- tiene sobrepeso importante (en particular si es mujer).

Uso de Telavir® con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar otro medicamento, incluyendo aquellos a base de plantas y de venta libre, ya que Telavir® puede afectar la forma en que otras drogas trabajan, y a su vez, dichas drogas pueden afectar el modo en que los componentes de Telavir® (Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato) trabajan:

- Si usted tiene VIH o VHB, no discontinúe el tratamiento con ningún medicamento antirretroviral que haya sido recetado por su médico cuando inicie el tratamiento con Telavir®.

- Si está tomando medicamentos que contienen Tenofovir disoproxil fumarato no tome Telavir®. Tampoco tome Telavir® junto con medicamentos que contengan Adefovir Dipivoxil (droga que se usa para el tratamiento de la Hepatitis B crónica).
- Mencione a su médico todos los medicamentos que está tomando, en particular si pudiera haber alguno que afecte a sus riñones.
Estos medicamentos incluyen:
 - Aminoglucósidos, pentamidina, o vancomicina (antibióticos para el tratamiento de infecciones bacterianas).
 - Anfotericina B (usado para el tratamiento de infecciones por hongos)
 - Foscarnet, ganciclovir o cidofovir (usado para el tratamiento de infecciones virales).
 - Interleucina-2 (usados para el tratamiento del cáncer).
 - Tacrolimus (usado como inmunosupresor después de trasplantes).
 - Antiinflamatorios no esteroideos (sigla AINE, usados para los dolores óseos o musculares).

Medicamentos que contienen Didanosina:

Si está tomando Telavir® junto con otros medicamentos antivirales que contienen Didanosina, puede haber un aumento de los niveles de Didanosina en su sangre y una reducción en el recuento de las células CD4. Cuando la Didanosina se toma junto con medicamentos que contienen Tenofovir disoproxil fumarato, se han notificado, en raras ocasiones, inflamación del páncreas y un aumento de la concentración de ácido láctico en sangre (acidosis láctica).

Otros medicamentos:

- No tomar medicamentos que contengan Lamivudina y/o Tenofovir (utilizados para tratar la infección por VIH o por VHB)
 - No tomar medicamentos con Emtricitabina (utilizado para tratar la infección por VIH)
 - No tomar altas dosis de cotrimoxazol (asociación antibiótica de trimetoprima y sulfametoxazol).
 - No tomar Cladribina (usada para el tratamiento de la leucemia de células pilosas).
- Usted debe conocer todos los medicamentos que toma e informar a su médico si está siendo tratado con alguno de estos medicamentos o si está tomando algún medicamento nuevo.

Embarazo y Lactancia

Informe a su médico:

- Si está embarazada o planea quedar embarazada. Ya que no se tiene evidencia si Telavir® dañará a su bebé antes de nacer. Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz para evitar quedar embarazada.
Consulte a su médico sobre los riesgos y beneficios potenciales de su terapia antirretroviral para usted y su bebé.
- Si está amamantando o planea amamantar. No amamante si toma Telavir®.

- No debe amamantar si tiene VIH-1 debido al riesgo de transmitir el VIH-1 a su bebé.
- Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé.
- Si usted estuvo tomando Telavir® durante el embarazo, su médico puede solicitarle análisis de sangre y otras pruebas diagnósticas para así controlar el desarrollo de su bebé. En aquellos niños cuyas madres tomaron inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) durante su embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato sobre la capacidad de conducir y usar máquinas.

Es importante proteger a otras personas:

El virus de VIH se transmite por mantener relaciones sexuales con una persona infectada o por transferencia de sangre proveniente de una persona infectada. Tenga en cuenta que mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a las personas. Tenga en cuenta las precauciones necesarias para evitar infectar a otras personas. Telavir® no reduce el riesgo de transmisión del VHB por contacto sexual o transferencia de sangre, por lo que usted debe continuar manteniendo las precauciones necesarias para evitar el contagio.

3- ¿Cómo tomar Telavir®?

Usted debe seguir las instrucciones de administración de Telavir® tal como le fueron indicadas por su médico.

La dosis de Telavir® es un comprimido (que contiene 300 mg de Lamivudina y 300 mg de Tenofovir disoproxil fumarato) una vez por día administrado por vía oral con o sin alimentos.

Telavir® ayuda a mantener su enfermedad controlada y debe tomarlo todos los días. Usted podrá desarrollar otras enfermedades e infecciones asociadas a la infección por VIH. Consulte permanentemente con su médico y no discontinúe el tratamiento sin antes hablarlo con su médico.

Si toma más Telavir® de lo que debe

Si toma demasiado Telavir®, vaya de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano y lleve consigo la caja del medicamento para que usted puede describir adecuadamente lo que ha tomado.

Si olvidó tomar Telavir®

Si se olvida de tomar la dosis de Telavir®, debe tener en cuenta que:

- Si pasaron menos de 12 horas desde que la debía haber tomado, tómela tan pronto como pueda, y luego tome la siguiente dosis a su horario habitual.

- Si pasaron más de 12 horas desde que la debía haber tomado, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome dosis dobles para compensar la dosis que olvidó de tomar.

En caso de que usted vomite antes de que haya pasado 1 hora desde que tomó Telavir®, tome otro comprimido. No necesita tomar un comprimido adicional si usted vomitó más de una vez luego de 1 hora de haber tomado Telavir®.

Si interrumpe el tratamiento con Telavir®

No se quede sin Telavir®. El virus en su sangre puede aumentar y el virus puede volverse más difícil de tratar. Cuando su suministro comience a agotarse, obtenga más de su proveedor de atención médica o farmacia.

No deje de tomar Telavir®, a menos que su médico se lo indique, ya que la suspensión de su administración puede reducir la eficacia del tratamiento.

Si usted tiene hepatitis B o VIH más hepatitis B (coinfeción), no interrumpa el tratamiento con Telavir® sin haber consultado con su médico. Su médico, de ser necesario, le pedirá análisis de sangre durante varios meses luego de la interrupción del tratamiento. En pacientes con edad avanzada o cirrosis, no es recomendable la interrupción del tratamiento ya que podría conducir a un empeoramiento de su hepatitis. Consulte a su médico inmediatamente si tiene algún nuevo o inusual síntoma luego de interrumpir el tratamiento, especialmente para los síntomas que se relacionen con la infección del VHB.

4- ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Telavir®?

Este medicamento, tal como otros medicamentos, puede provocar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Bajo tratamiento con Telavir® puede resultar difícil identificar si algún síntoma que usted tenga es un efecto adverso propio de este medicamento o de otros medicamentos que usted esté tomando, o bien si se debe a un síntoma propio de la infección por VIH. Usted puede tener aumento de peso y en los niveles de glucosa y lípidos en sangre, lo cual puede atribuirse a la recuperación de la salud y su estilo de vida, y para el caso del aumento de los lípidos en sangre puede deberse, algunas veces, a los medicamentos usados para el tratamiento del VIH por sí mismos.

Informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.

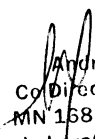
Tenga en cuenta que, además de los efectos adversos mencionados a continuación, también pueden aparecer otros trastornos durante el tratamiento combinado para el VIH.

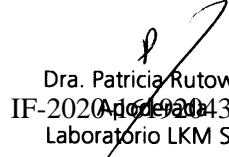
Las reacciones adversas se ordenan por la clasificación de órganos y sistemas y, dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan en orden decreciente de gravedad:

Muy frecuentes $\geq 1/10$,
Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$,

Página 5 de 9

Farm. Andrea Guida
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.


Andrea Guida
Co-Directora Técnica
MN 15858 MP 20744
Laboratorio LKM SA


Dra. Patricia Rutowicz
IF-2020-01092043-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio LKM S.A.

Página 95 de 242

Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$,
Muy raras	$< 1/10.000$,
No conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes

- Diarrea
- Vómitos
- Náuseas
- Mareos
- Erupción
- Debilidad
- Los análisis de sangre pueden mostrar disminución del nivel de fosfatos en sangre.

Frecuentes

- Dolor de cabeza
- Malestar (náuseas)
- Vómitos
- Diarrea
- Dolor de estómago
- Sentirse hinchado
- Flatulencia
- Cansancio, falta de energía
- Fiebre
- Sensación de malestar general
- Problemas en el hígado
- Dolores musculares y molestias
- Dolor de articulaciones
- Insomnio
- Tos
- Nariz irritada o con exceso de secreción nasal
- Erupción cutánea
- Pérdida de cabello

Poco frecuentes

- Rotura muscular
- Dolor o debilidad muscular
- En los análisis de sangre puede aparecer:
 - disminución en el número de células implicadas en la coagulación de la sangre
 - recuento bajo de glóbulos rojos o glóbulos blancos
 - aumento del nivel de enzimas hepáticas
 - disminución de la concentración de potasio en sangre
 - aumento de la creatinina en sangre

SECRETARÍA DE ECONOMÍA
SUBSECRETARÍA DE FISCALÍA
DIRECCIÓN GENERAL DE ASESORIA FISCAL
CALLE DE LOS RÍOS 108
P.O. BOX 562
MEXICO, D.F. 06702

- problemas en el páncreas
- rotura muscular, debilitamiento de los huesos (dolor de huesos que puede terminar en fracturas), dolor muscular, debilidad muscular y disminución de los niveles de potasio o de fosfato en sangre.
- dolor abdominal a causa de la inflamación del páncreas.
- daño en las células del túbulo renal.

Raros

- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón en la cara, lengua o garganta, lo que puede generar dificultad para respirar o tragar.
- Pancreatitis
- Rotura del tejido muscular
- Alteraciones hepáticas, tales como ictericia, aumento del tamaño del hígado, hígado graso, hepatitis.
- Dolor abdominal a causa de la hepatitis
- Acidosis láctica (exceso de ácido láctico en sangre): es un evento adverso raro pero grave que puede llegar a ser mortal. Los siguientes efectos adversos pueden indicar acidosis láctica:
 - respiración profunda y rápida
 - somnia
 - náuseas, vómitos y dolor de estómago
 De aviso a su médico de inmediato si tuviera alguno de estos efectos adversos.
- En el análisis de sangre puede observarse un aumento de la enzima llamada amilasa.
- Inflamación del riñón, aumento del volumen de orina y sensación de sed.
- Cambios en la orina y dolor de espalda debido a problemas en el riñón.
- Debilitamiento de los huesos (con dolor que puede provocar fracturas).

Muy raros

- Acidosis láctica
- Hormigueo o entumecimiento de los brazos, piernas, manos o pies.
- En los análisis de sangre puede notarse un fallo en la médula ósea en la producción de nuevos glóbulos rojos, llamado aplasia pura de glóbulos rojos.

Informe de inmediato a su médico si llegara a tener alguno de estos efectos adversos o cualquier otro evento adverso no mencionado aquí.

Otras reacciones adversas:

Los pacientes con estado avanzado de la enfermedad causada por VIH (SIDA) tienen mayor probabilidad de tener infecciones graves (infecciones oportunistas) debido que tienen sistemas inmunológicos débiles.

Cuando se inicia el tratamiento antirretroviral combinado, pueden ocurrir cambios en el sistema inmunológico (síndrome de reconstitución inmune) y los pacientes se pueden encontrar con infecciones antiguas que estaban ocultas, se reagudizan causando signos

y síntomas de inflamación. Los síntomas surgen a causa de una mejora en la respuesta inmune que les permite responder a estas infecciones.

También pueden aparecer trastornos autoinmunitarios luego de haber empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de la infección por el VIH. Las reacciones autoinmunes pueden ocurrir muchos meses después de iniciado el tratamiento.

Comuníquese de inmediato a su médico si tiene síntomas de infección o síntomas como debilidad muscular, en las manos o en los pies y que asciende hasta el tronco, palpitaciones, temblor o hiperactividad.

5- ¿Cómo se debe conservar Telavir®?

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, proteger de la humedad, en su envase original.

6- ¿Cuáles son los ingredientes de Telavir®?

Cada comprimido recubierto contiene: Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245mg de Tenofovir disoproxil) 300,000 mg y Lamivudina 300,000 mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina PH 101 255,8 mg, Celulosa Microcristalina PH 102 152,0 mg, Croscarmelosa sódica 72,0 mg, Lactosa Monohidrato 32,50 mg, Almidón pregelatinizado 71,5 mg, Dioxido de silicio coloidal 1,2 mg, Estearato de Magnesio 15,0 mg, Opadry blanco HP II 85F28751 35,5 mg, Óxido de Hierro RED N° 30 0,5 mg.

INFORMACION GENERAL SOBRE Telavir®

Esta "Información para Pacientes" resume la información más importante sobre Telavir®. Si desea más información sobre Telavir®, hable con su médico. Usted puede solicitar a su médico información sobre Telavir® que haya sido escrita para profesionales de la salud.

PRESENTACION

Telavir® se presenta en envases conteniendo 30, 60, 90 y 120 comprimidos recubiertos.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.870

Farm. Andrea Guida
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Página 8 de 9

Andrea Guida
Co-Directora Técnica
MN 16858 MP 20744
Laboratorio LKM SA

Dra. Patricia Rutowicz
IF-2020-11192043-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio LKM S.A.

Página 100 de 242

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina

Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

Elaborado por: Santa Rosa 3676 Victoria, Pdo San Fernando, Pcia Bs. As.

Fecha de última revisión: Febrero 2020

Farm. Andrea Guida
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Página 9 de 9

Andrea Guida
Co Directora Técnica
MN 16858 MP 20744
Laboratorio LKM SA

Dra. Patricia Rutowicz
IF-2020-0192043-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio LKM S.A.

Página 102 de 242



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-55258028 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.14 12:16:07 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.14 12:16:08 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
TELAVIR
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos Recubiertos - Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene: Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245mg de Tenofovir disoproxil) 300,00mg, Lamivudina 300,00mg

Excipientes: Celulosa Microcristalina PH 101 255,8 mg, Celulosa Microcristalina PH 102 152,0 mg, Croscarmelosa sódica 72,0 mg, Lactosa Monohidrato 32,50 mg, Almidon pregelatinizado 71,5 mg, Dioxido de silicio coloidal 1,2 mg, Estearato de Magnesio 15,0 mg, Opadry blanco HP II 85F28751 35,5 mg, Óxido de Hierro RED N° 30 0,5 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Combinación de antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH.

Código ATC: J05AR12

INDICACIONES Y USO

Telavir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales (tales como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa o inhibidores de la proteasa) para el tratamiento de la infección causada por el VIH-1 en adultos.

Mecanismo de acción

Lamivudina: Lamivudina, un nucleósido análogo sintético de la citidina, que actúa sobre el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la Hepatitis B (VHB). Es fosforilado por enzimas celulares para formar 5'-trifosfato de Lamivudina, cuyo principal mecanismo de acción es como terminador de cadena de la transcripción inversa viral. El 5'- trifosfato presenta actividad inhibidora selectiva frente a la replicación del VIH-1 y VIH-2 in vitro, también es activo frente a aislado clínicos de VIH resistentes a zidovudina.

Tenofovir disoproxil fumarato: El Tenofovir disoproxil fumarato es un diéster de fosfonato nucleósido acíclico análogo del monofosfato de adenosina. Requiere la

IF-2020-16192043-APN-DGA#ANMAT

Farm. Andrea Guida
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.
Página 3 de 242

Andrea Guida
Co Directora Técnica
MN 16658 MP 207
Laboratorio LKM

hidrólisis inicial del diéster para su conversión a Tenofovir y fosforilaciones subsiguientes por medio de enzimas celulares para formar el difosfato de Tenofovir. El difosfato de Tenofovir es un provocador de la terminación de la cadena, por enzimas celulares expresadas de forma constitutiva. El difosfato de Tenofovir tiene una semivida intracelular de 10 horas en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) activadas, y de 50 horas en dichas células en reposo. El difosfato de Tenofovir inhibe la transcriptasa inversa del VIH-1 y la polimerasa del VHB, al competir con el sustrato natural desoxirribonucleótido por el sitio de unión, y se incorpora al ADN provocando la terminación de la cadena. El difosfato de Tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas celulares α , β y γ . A concentraciones de hasta 300 $\mu\text{mol/l}$, se ha observado también que Tenofovir no tiene efecto en la síntesis del ADN mitocondrial o en la producción de ácido láctico en ensayos in vitro.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacocinética en adultos

Una tableta de Telavir fue bioequivalente a un comprimido de Lamivudina (300 mg) más una tableta de Tenofovir (300 mg) luego de su administración como dosis única a sujetos sanos en ayunas.

Lamivudina: Después de la administración oral de la Lamivudina, la biodisponibilidad en adultos está normalmente entre 80 y 85%. Luego de su administración oral, el tiempo medio (T_{max}) hasta las concentraciones séricas máximas (C_{max}) es de aproximadamente 1 hora.

Tenofovir disoproxil fumarato: Después de la administración oral de Tenofovir, las concentraciones séricas máximas de Tenofovir se alcanzaron en $1,0 \pm 0,4$ horas. La unión in vitro del Tenofovir a las proteínas plasmáticas en seres humanos es $<0,7\%$ y es independiente de la concentración en el rango de 0,01 a 25 $\mu\text{g/ml}$.

Efectos de los alimentos en la absorción oral

Se puede administrar Telavir con o sin alimentos.

Resistencia

Lamivudina: La resistencia del VIH-1 a Lamivudina implica el desarrollo de un cambio en un aminoácido M184V cerca del centro activo de la transcriptasa inversa viral (TI).

Esta variante se produce tanto in vitro como en pacientes infectados por el VIH-1 bajo tratamiento antirretroviral que incluya Lamivudina. Los mutantes M184V presentan una sensibilidad muy reducida a Lamivudina y una capacidad replicativa viral disminuida in vitro. Estudios in vitro publicados indican que los aislados de los virus resistentes a Zidovudina pueden convertirse en sensibles a Zidovudina cuando adquieren resistencia a Lamivudina simultáneamente. Sin embargo, la relevancia clínica de dichos hallazgos sigue sin estar bien definida. Los datos in vitro disponibles sugieren que a pesar del desarrollo de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con Lamivudina como parte del tratamiento antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a la alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTI (Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos) activos que mantener el tratamiento con Lamivudina. Por lo tanto, en el caso de aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con Lamivudina solo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros INTI activos.

La resistencia cruzada conferida por la TI (transcriptasa inversa) M184V es limitada dentro de la clase de fármacos antirretrovirales análogos de nucleósidos. Zidovudina y estavudina mantienen su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistente a Lamivudina únicamente con la mutación M184V. La mutante TI M184V muestra un descenso menor a 4 veces en la sensibilidad a didanosina; se desconoce el significado clínico de estos hallazgos. Lamivudina manifiesta baja citotoxicidad hacia los linfocitos de sangre periférica, líneas celulares conocidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y hacia una gran variedad de células progenitoras de médula ósea in vitro.

Tenofovir disoproxil fumarato: en pacientes pretratados con antirretrovirales que tienen cepas portadoras de la mutación K65R debe evitarse el Tenofovir disoproxil fumarato. Además, Tenofovir ha seleccionado una sustitución K70E en la transcriptasa inversa del VIH-1 y produce a una disminución de bajo nivel de sensibilidad a Tenofovir.

Resistencia cruzada

Lamivudina: Mutaciones Lamivudina-resistentes a VIH-1 presentaron resistencia cruzada a didanosina o zalcitabina. En algunos pacientes tratados con Zidovudina más

didanosina o zalcitabina, han surgido aislados resistentes a múltiples inhibidores de la transcriptasa inversa, incluyendo Lamivudina. La relevancia clínica de los cambios genotípicos y fenotípicos asociados con la terapia de Lamivudina no ha sido del todo establecida.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento deberá ser iniciado por un médico especialista en el manejo de la infección causada por el VIH.

La dosis de Telavir es una tableta (que contiene 300 mg de Lamivudina y 300 mg de Tenofovir disoproxil fumarato) una vez por día administrada por vía oral con o sin alimentos. Los comprimidos deberán tragarse sin partir para asegurar una administración completa de la dosis.

Pacientes con disfunción hepática: No hubo alteraciones importantes en la farmacocinética del tenofovir en pacientes con disfunción hepática en comparación con los pacientes con función hepática normal. No se ha estudiado la farmacocinética de Telavir o de la Lamivudina en pacientes con disfunción hepática; sin embargo, las enzimas hepáticas no metabolizan significativamente la Lamivudina, por lo que el impacto de la disfunción hepática debería ser limitado.

Si se requiere ajustar la dosis de Lamivudina o Tenofovir, el médico deberá evaluar si el paciente puede continuar tomando Telavir o si debe tomar cada fármaco por separado.

CONTRAINDICACIONES

Telavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente comprobada a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS

ADVERTENCIA

Farm. Andrea Guida
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

IF-2020-16192043-APN-Dora Guida
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Página 8 de 242
Laboratorio LKM S.A.

Dora Guida
Co Directora Técnica
MN 16958/MP 20714
Laboratorio LKM

SE HAN REPORTADO CASOS DE ACIDOSIS LÁCTICA Y HEPATOMEGALIA GRAVE CON ESTEATOSIS, INCLUSIVE CASOS FATALES, CON EL USO DE LOS ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS SOLOS O EN COMBINACIÓN CON OTROS ANTIRRETROVIRALES.

SE HAN REPORTADO EXACERBACIONES AGUDAS SEVERAS EN PACIENTES INFECTADOS CON HBV QUE DISCONTINUARON LA TERAPIA ANTIHEPATITIS B QUE INCLUIA EL USO DE TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO Y/O LAMIVUDINA.

LA FUNCION HEPATICA DEBE SER MONITOREADA ESTRECHAMENTE CON SEGUIMIENTO CLINICO Y DE LABORATORIO DURANTE VARIOS MESES EN AQUELLOS PACIENTES QUE SUSPENDIERON EL TRATAMIENTO ANTIHEPATITIS B, INCLUYENDO EL TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO Y Y/O LAMIVUDINA

Acidosis láctica/Hepatomegalia grave con esteatosis

Se han informado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, algunos de ellos fatales, con el uso de análogos de los nucleósidos solos o en combinación con otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos se registraron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a los nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener especial precaución cuando se administran análogos de los nucleósidos a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos para enfermedades hepáticas. Sin embargo, también se han informado casos en pacientes que no tenían factores de riesgo conocidos. El tratamiento con Tenofovir se debe suspender en cualquier paciente que presente resultados clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (lo cual puede incluir hepatomegalia y esteatosis aún en ausencia de elevaciones marcadas de la transaminasa).

Pacientes coinfectados con VIH y el virus de la hepatitis B

Tenofovir disoproxil fumarato: aquellos pacientes con hepatitis B o C crónica y bajo tratamiento antirretroviral corren mayor riesgo de tener reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Los médicos deben evaluar las directrices para el tratamiento óptimo de la infección por el VIH en los pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B (VHB).

En caso de tratamiento antiviral concomitante contra la hepatitis B o C, se recomienda consultar también el prospecto que corresponda a estos medicamentos.

Farm. Andrea Guida
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

IF-2020-16192043-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Página 11 de 242
Laboratorio LKM S.A.

Andrea Guida
Co Directora Técnica
MN 16858 MP 20744
Laboratorio LKM

La interrupción del tratamiento con Tenofovir en pacientes coinfectados con VIH y VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves propias de la hepatitis. Los pacientes que interrumpan el tratamiento deberán ser monitoreados mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses tras la interrupción del tratamiento. No se recomienda interrumpir el tratamiento en los pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis postratamiento puede provocar una descompensación hepática.

Se recomienda que se realice la prueba para detectar la presencia del virus de hepatitis B a todos los pacientes con VIH antes de iniciar la terapia antirretroviral.

Uso con determinados fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C:

Se ha demostrado que la administración conjunta de Tenofovir disoproxil fumarato y ledipasvir/sofosbuvir provoca un aumento en las concentraciones plasmáticas de Tenofovir, en particular cuando se utiliza junto con una pauta posológica contra el VIH que contiene Tenofovir disoproxil fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). Aún no se ha establecido la seguridad de Tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético. Se deben tener en cuenta los posibles riesgos y beneficios asociados a la administración conjunta de ledipasvir/sofosbuvir y Tenofovir disoproxil fumarato administrado en combinación con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (por ejemplo atazanavir o darunavir), especialmente para los pacientes que presentan mayor riesgo de disfunción renal. Aquellos pacientes que reciben ledipasvir/sofosbuvir de forma concomitante con Tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado, deben ser controlados para detectar reacciones adversas relacionadas con el Tenofovir disoproxil fumarato.

Disfunción renal

La Lamivudina y el Tenofovir se eliminan principalmente por los riñones. Se recomienda ajustar el intervalo de dosificación de Telavir en todos los pacientes con eliminación de creatinina de 30 a 49 ml/min. No se debe administrar Telavir a pacientes con eliminación de creatinina <30 ml/min o a pacientes que necesiten hemodiálisis.

Se han informado casos de disfunción renal, entre ellos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia severa), asociados con el uso de Tenofovir.

La mayoría de estos casos ocurrió en pacientes con enfermedad renal o sistémica subyacente o en pacientes que tomaban agentes nefrotóxicos; sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo identificados.

Se debe evitar el uso de Telavir con el uso reciente o concomitante de un agente nefrotóxico. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes en riesgo o con antecedentes de disfunción renal y a los pacientes que reciben agentes nefrotóxicos concomitantes para detectar cambios en el fósforo y la creatinina séricos.

Infecciones oportunistas

Lamivudina: los pacientes bajo tratamiento Lamivudina o cualquier otro tratamiento antirretroviral, pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones derivadas de la infección por VIH. Se recomienda que éstos pacientes permanezcan bajo estrecha observación clínica por sus médicos.

Pancreatitis

Lamivudina: si aparecen signos clínicos, síntomas o anormalidades de laboratorio indicativos de pancreatitis, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Lamivudina.

Terapia triple con nucleósidos

Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato: en casos de administración de Lamivudina combinada con Tenofovir disoproxil fumarato y abacavir, hubo informes de elevada tasa de falla virológica y de aparición de resistencias en una fase temprana, como así también se observó con Tenofovir disoproxil fumarato y didanosina administrados una vez por día.

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in útero*

Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato: la función mitocondrial puede verse afectada en un grado variable por los análogos de nucleótidos, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la Zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos a análogos de nucleósidos *in útero* y/o posparto; correspondientes con regímenes que contenían Zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas, que fueron a menudo transitorias, se trataron de trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Raramente se han notificado trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Se debe

considerar esta información en cualquier niño expuesto *in útero* a análogos de nucleótidos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones de utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Peso y parámetros metabólicos

Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato: se puede producir un aumento de peso y de los niveles de glucosa y lípidos en sangre durante el tratamiento, lo cual podría atribuirse en parte al control de la enfermedad y en parte al estilo de vida. Para monitorear los niveles de lípidos y de glucosa en sangre, se recomienda seguir las pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH.

Síndrome de reconstitución inmune

Lamivudina: en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave bajo un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones graves o un empeoramiento de los síntomas. Este tipo de reacciones se han observado, normalmente, en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento siempre que sea necesario. También, durante la reconstitución inmune, se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves), pero el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir luego de muchos meses de iniciado el tratamiento.

Tenofovir disoproxil fumarato: en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave bajo un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones graves o un empeoramiento de los síntomas. Este tipo de reacciones se han observado, normalmente, en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio

y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También, durante la reconstitución inmune, se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves), pero el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir luego de muchos meses de iniciado el tratamiento.

Enfermedad hepática

Lamivudina: aquellos pacientes con hepatitis B o C crónica, que se encuentran bajo un tratamiento antirretroviral combinado, presentan un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Se recomienda consultar también los prospectos de esos medicamentos en caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C. Cuando se interrumpa el tratamiento con Lamivudina en los pacientes que presenten coinfección con el virus de la hepatitis B, se debe realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB, ya que la retirada del tratamiento con Lamivudina puede provocar exacerbación aguda de la hepatitis (existe un incremento en la frecuencia de anormalidades de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado en pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual). Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento cuando exista evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes.

Osteonecrosis

Lamivudina/ Tenofovir disoproxil fumarato: la osteonecrosis fue notificada en particular por pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Si los pacientes presentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse, deberán consultar al médico.

Efectos óseos

Tenofovir disoproxil fumarato: según ensayos reportados se observó que en pacientes infectados por VIH hubo una pequeña disminución en la densidad ósea (DMO) de la cadera y de la columna vertebral. En pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas se deben considerar regímenes de tratamiento alternativos.

Insuficiencia hepática

El Tenofovir y Tenofovir disoproxil fumarato no son metabolizados por las enzimas hepáticas, por lo que aquellos pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de anormalidades de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada. Estos pacientes deben ser monitoreados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la función hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Otras

Telavir es una combinación de dosis fijas de Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato. No se debe coadministrar Telavir con Emtricitabina, Lamivudina o Tenofovir.

PRECAUCIONES

Si bien se ha probado que la supresión viral por medio de un tratamiento antirretroviral eficaz reduce el riesgo de transmisión sexual, no es posible excluir un riesgo residual. Se deben tomar las precauciones necesarias para prevenir la transmisión, de acuerdo a las directrices nacionales.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Lamivudina: es baja la probabilidad de aparición de interacciones metabólicas. La administración de 160mg de Trimetroprima y 800mg de sulfametoxazol produce un aumento de un 40% de la exposición a Lamivudina debido al componente Trimetroprima. Sin embargo, no es necesario ajustar la dosis de Lamivudina, a menos que el paciente tenga problemas reales. Los pacientes deberán ser vigilados clínicamente cuando se administren concomitantemente estos medicamentos. Se debe evitar la administración de Lamivudina con dosis elevadas de cotrimoxazol para el tratamiento de neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) y toxoplasmosis.

La posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados en forma simultánea deberá ser considerada cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa a través del sistema de transporte catiónico orgánico, por ej. Trimetroprima.

No se debe administrar Lamivudina junto con otros análogos de citidina, como emtricitabina. Lamivudina tampoco se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga Lamivudina.

La administración conjunta de Lamivudina y Cladribina conlleva un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la Cladribina.

Debido a que Lamivudina no se metaboliza por medio de CYP3A, es improbable que haya interacciones con otros medicamentos metabolizados por esta vía.

La administración conjunta con Zidovudina provoca un aumento del 13% de la exposición de Zidovudina y un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos. Sin embargo, no es necesario ajustar la dosis ya que se considera que esto carece de significación para la seguridad del paciente.

Tenofovir disoproxil fumarato: Tenofovir disoproxil fumarato no debe coadministrarse con otros medicamentos que contengan Tenofovir disoproxil fumarato. Tampoco se debe administrar junto con adefovir dipivoxil.

Tenofovir se elimina principalmente por los riñones, por lo que su coadministración con fármacos que producen una reducción en la función renal o que compiten por la secreción tubular activa, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Lamivudina, Tenofovir y/u otros fármacos eliminados por vía renal.

Si en la actualidad o recientemente se está administrando un medicamento nefrotóxico (por ej., aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleuquina-2), se debe evitar el uso de Tenofovir disoproxil fumarato.

Cuando se administre Tacrolimus de forma conjunta con Tenofovir disoproxil fumarato se recomienda realizar un cuidadoso seguimiento ya que puede verse afectada la función renal.

No se recomienda la administración de Tenofovir disoproxil fumarato concomitantemente con didanosina, ya que produce un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina, lo que puede provocar un aumento en el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina.

Raramente se han notificado pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. Se ha asociado una disminución significativa en el recuento de células CD4 con la administración de Tenofovir disoproxil fumarato junto con didanosina en una dosis de

400 mg al día, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). Una disminución de la dosis a 250 mg de didanosina administrada junto con el tratamiento de Tenofovir disoproxil fumarato se ha asociado con altos porcentajes de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.

Otras interacciones

Las interacciones entre Tenofovir disoproxil fumarato y otros medicamentos se incluyen en la Tabla 1.

Tabla 1. Interacciones entre Tenofovir disoproxil fumarato y otros medicamentos

Medicamento (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de Tenofovir disoproxil (en forma de fumarato)
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
Inhibidores de proteasa		
Atazanavir/Ritonavir (300 c/24h-100 c/24h-300 c/24h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{máx} : ↓ 28% C _{min} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{máx} : ↑ 34% C _{min} : ↑ 29%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a Tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a Tenofovir incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.
Lopinavir/Ritonavir (400 c/12h-100 c/12h-300 c/24h)	Lopinavir/Ritonavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de Lopinavir/Ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{máx} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a Tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a Tenofovir incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.
Darunavir/Ritonavir (300/100 c/12h - 300 c/24h)	Darunavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de Darunavir/Ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a Tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a Tenofovir incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIANs)		
Didanosina	La administración concomitante de Tenofovir disoproxil fumarato y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con la didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos	No se recomienda la administración concomitante de Tenofovir disoproxil fumarato con didanosina.

	<p>mortales. La coadministración de Tenofovir disoproxil fumarato y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración de una dosis menor de didanosina, 250mg, junto con Tenofovir disoproxil fumarato se ha asociado con un elevado número de casos de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.</p>	
Adefovir dipivoxil	<p>AUC: ↔ Cmáx: ↔</p>	Tenofovir disoproxil fumarato no debe administrarse simultáneamente con Adefovir dipivoxil
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C		
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90mg/400mg c/24h) + Atazanavir/Ritonavir (300mg c/24h-100mg c/24h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200mg/300mg c/24h)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% Cmáx: ↑ 68% Cmin: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmin: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmáx: ↔ Cmin: ↑ 91%</p>	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a Tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a Tenofovir incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.
<p>Sofosbuvir (400mg c/24h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato.</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↓ 19% Efavirenz: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmin: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmin: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 25% Cmin: ↔</p>	No se requiere ajuste de dosis.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

Lamivudina: según estudios reportados realizados en animales e in vitro, la Lamivudina no constituye un riesgo de aparición de genotoxicidad en pacientes sometidos a tratamiento. Tampoco produce efectos sobre la fertilidad de machos o hembras.

Tenofovir disoproxil fumarato: según estudios reportados de carcinogenicidad oral en ratas y ratones, sólo revelaron una baja incidencia de tumores duodenales a una dosis extremadamente alta en ratones. Estos tumores no parecen ser de relevancia para humanos. Por otro lado, no produce ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal.

Embarazo

La Lamivudina es categoría C y el Tenofovir Disoproxil Fumarato es categoría B. La seguridad en embarazo humano en esta dosis fija combinada no se ha establecido.

Lactancia

Debido a que Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato y el virus pasan a la leche materna, se recomienda a las madres que toman este medicamento no amamantar a sus hijos. Debido a la posibilidad tanto de transmisión del VIH como de reacciones adversas graves en bebés lactantes, **se debe indicar a las madres que no amamenten a los bebés si están recibiendo Telavir.**

Uso pediátrico

No se recomienda la administración de Telavir a pacientes menores de 18 años.

Uso geriátrico

No se disponen de datos específicos sobre la posología en ancianos con VIH. En general, la selección de la dosis para los pacientes ancianos debe ser cautelosa y se debe tener en cuenta la mayor frecuencia de disminución de la función cardíaca, renal o hepática y las enfermedades concomitantes u otras terapias a base de fármacos.

Insuficiencia hepática

Farm. Andrea Guida
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

IF-2020-16192043-APN-DGA#ANMAT
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Andrea Guida
Co Directora Técnica
MNY 16858 MP 20744
Laboratorio LKM SA

Lamivudina: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, excepto en caso de que coexista con insuficiencia renal.

Tenofovir disoproxil fumarato: en pacientes con problemas hepáticos no hubo alteraciones importantes en la farmacocinética de Tenofovir, por ese motivo no se requiere un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Lamivudina/Tenofovir disoproxil fumarato: se recomienda ajustar la dosis, la dosis fija debe evaluarse adecuadamente según el paciente.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato sobre la capacidad de conducir y usar máquinas.

Raza

Lamivudina: no se conoce la influencia de la raza.

Tenofovir disoproxil fumarato: no hay estudios sobre la farmacocinética en diferentes grupos étnicos.

Genero

Lamivudina: se desconoce si hay efectos del género sobre la Lamivudina.

Tenofovir disoproxil fumarato: la farmacocinética de Tenofovir en mujeres no indica un efecto importante asociado al sexo.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se ordenan por la clasificación de órganos y sistemas y, dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan en orden decreciente de gravedad:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$,
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$,
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$,
Muy raras	$< 1/10.000$,
No conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Lamivudina: varias reacciones adversas graves informadas con el uso de la Lamivudina, las cuales se indican en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas para Lamivudina.

Trastornos de la sangre y sistema linfático	
Poco frecuentes	Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia
Muy raras	Aplasia eritrocitaria pura
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, insomnio
Muy raras	Neuropatía periférica (o parestesia)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Tos, síntomas nasales
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea
Raras	Pancreatitis, aumento de la amilasa en suero
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT)
Raras	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea, alopecia
Raras	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Artralgia, alteraciones musculares
Raras	Rabdomiólisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga, malestar general, fiebre

Otras reacciones adversas:

Aquellos pacientes infectados con VIH con deficiencia inmunitaria grave, bajo tratamiento antirretroviral combinado, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Asimismo, hubo notificaciones de trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune, pero el tiempo de inicio notificado es más variable y pueden ocurrir muchos meses luego de iniciado del tratamiento. También se han notificado casos de osteonecrosis, en particular en pacientes con factores de riesgo reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado.

Tenofovir disoproxil fumarato: las reacciones adversas se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipofosfatemia
Poco frecuentes	Hipopotasemia

Raras	Acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes	Flatulencia
Poco frecuentes	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Incremento de transaminasas
Raras	Esteatosis hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Exantema
Raras	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Rabdomiólisis ¹ , debilidad muscular ¹
Raras	Osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) ^{1,2} , miopatía ¹
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Incremento de creatinina, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi)
Raras	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) ² , diabetes insípida nefrogéica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Astenia

¹ puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal.

² fue identificada mediante la vigilancia postcomercialización.

SOBREDOSIS

En caso de una sobredosis, se debe monitorear al paciente para detectar evidencia de toxicidad y se debe aplicar tratamiento de apoyo estándar según sea necesario.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA: HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247. HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Lamivudina: La experiencia clínica disponible con dosis mayores que la dosis terapéutica de Lamivudina es limitada.

El tratamiento de hemodiálisis elimina aproximadamente el 30% de la dosis de Lamivudina durante un período de diálisis de 3 horas que comienza dentro de 1,5 horas de la administración de la dosis de Lamivudina (velocidad de flujo sanguíneo de 400 ml/min y velocidad de flujo del dializado de 600 ml/min). Se desconoce si la Lamivudina se puede eliminar por diálisis peritoneal.

Tenofovir disoproxil fumarato: La experiencia clínica disponible con dosis mayores que la dosis terapéutica de Tenofovir 300 mg es limitada.

El Tenofovir se elimina de forma eficaz mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%. Se desconoce si el Tenofovir se puede eliminar por diálisis peritoneal.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, proteger de la humedad, en su envase original.

PRESENTACIÓN

TELAVIR se presenta en envases conteniendo 30, 60, 90 y 120 comprimidos recubiertos.

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta."

"Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas".

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 56.870

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina

Director Técnico: Farm. Eduardo P. Bruzzone

Elaborado por: Santa Rosa 3676 Victoria, Pdo. San Fernando, Pcia Bs. As., Argentina

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTAR A SU MEDICO

Fecha de última revisión: Febrero 2020

Farm. Andrea Guida
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

IF-2020-16192043-APN-D0417A
Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Andrea Guida
Co Directora Técnica
MN 18858 MP 20744
Laboratorio LKM SA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-55258028 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.14 12:12:25 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.14 12:13:08 -03:00

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO
TELAVIR
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos Recubiertos - Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene: Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245mg de tenofovir disoproxil) 300,00mg, Lamivudina 300,00mg.

Excipientes: Celulosa Microcristalina PH 101 255,8 mg, Celulosa Microcristalina PH 102 152,0 mg, Croscarmelosa sódica 72,0 mg, Lactosa Monohidrato 32,50 mg, Almidon pregelatinizado 71,5 mg, Dioxido de silicio coloidal 1,2 mg, Estearato de Magnesio 15,0 mg, Opadry blanco HP II 85F28751 35,5 mg, Óxido de Hierro RED N° 30 0,5 mg.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, proteger de la humedad, en su envase original

PRESENTACION

30 comprimidos recubiertos*.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta."

"Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas".

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 56.870

Farm. Andrea Guida
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Andrea Guida
Co-Directora Técnica
MN 16858 MP 20744
Laboratorio LKM S.A.

IF-2020-16192043-APN-DGA#ANMAT

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-55258028 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.14 12:10:42 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.14 12:11:25 -03:00

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO
TELAVIR
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos Recubiertos - Vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene: Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245mg de Tenofovir disoproxil) 300,00mg, Lamivudina 300,00mg. Excipientes c.s.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C, proteger de la humedad, en su envase original.

PRESENTACION

30 comprimidos recubiertos*.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 56.870

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina

Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

Elaborado por: Santa Rosa 3676 Victoria, Pdo San Fernando, Pcia Bs.As

Lote:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

*Mismo texto para presentaciones de 60, 90 y 120 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: Febrero 2020

Farm. Andrea Guida
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Andrea Guida
Co Directora Técnica
MN 16858 MP 20744
Laboratorio LKM S.A

IF-2020-16192043-APN-DGA#ANMAT

Dra. Patricia Rutowicz
Apoderada
Laboratorio LKM S.A.

Página 133 de 242



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-55258028 ROT PRIM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.14 12:09:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.14 12:10:37 -03:00