



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

Disposición

Número: DI-2020-500-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 4 de Febrero de 2020

Referencia: 1-0047-2001-000080-18-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000080-18-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones APOTEX SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial APO-TENOFOVIR y nombre/s genérico/s TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma APOTEX SA.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 20/01/2020 14:19:03, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 20/01/2020 14:19:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 09/12/2019 13:19:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 09/12/2019 13:19:03 .

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000080-18-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.02.04 10:36:49 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.02.04 10:37:18 -03:00

APO-TENOFOVIR
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300MG
Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

FORMULA

Cada comprimido contiene 300 mg de Tenofovir disoproxil fumarato.

Excipientes: lactosa anhidra, crospovidona, estearato de calcio, dióxido de silicio coloidal, alcohol polivinílico, polietilenglicol 8000, talco, dióxido de titanio, indigotina Al laca 12-14% (azul # 2).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antirretroviral, perteneciente al grupo de los análogos de nucleósidos y nucleótidos, inhibidores de la transcriptasa inversa.

Código ATC: J05AF07

INDICACIONES

Infeción por VIH-1

APO-TENOFOVIR/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO comprimidos está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes a partir de los 12 años.

Hepatitis B Crónica

APO-TENOFOVIR/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO comprimidos está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes a partir de los 18 años, con:

- Enfermedad hepática compensada, con evidencia de replicación vírica activa, con elevados niveles de alanina aminotransferasa (ALT) en suero o evidencia de fibrosis (en base a biopsia de hígado o a un procedimiento no invasivo).
- Evidencia de virus de la hepatitis B resistente a la lamivudina.
- Enfermedad hepática descompensada.

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años no ha sido establecida.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

El tenofovir disoproxil fumarato es un profármaco di éster hidrosoluble del principio activo tenofovir análogo de la adenosina monofosfato. El tenofovir disoproxil fumarato requiere la hidrólisis inicial del di éster (esterasas no específicas en la sangre y los tejidos) para su conversión a tenofovir, y fosforilaciones subsiguientes por medio de enzimas celulares para formar el difosfato de tenofovir (un terminador de cadenas obligado). El difosfato de tenofovir inhibe la actividad de la retrotranscriptasa del VIH y de la polimerasa del VHB al competir con el sustrato natural de 5'trifosfato de desoxiadenosina y, después de la incorporación al ADN, por la terminación de la cadena del mismo.

FARMACODINÁMICA

Actividad en VIH-1

Se evaluó la actividad antivírica *in vitro* del tenofovir contra las cepas aisladas clínicas y de laboratorio del VIH-1 en las líneas celulares linfoblastoides, células monocito-macrofágicas primarias y linfocitos sanguíneos periféricos. Los valores de IC50 del tenofovir estuvieron en el intervalo entre 0,04-8,5 mcM.

El tenofovir desplegó una actividad antivírica *in vitro* contra los subtipos del VIH-1: A, B, C, D, E, F, G y O (valores IC50 de 0,5 a 2,2 mcM).

Los efectos antivíricos del tenofovir disoproxil fumarato como monoterapia en la reducción de la viremia del VIH-1 y la relación con la dosis fueron evaluados en estudios clínicos de fase 1 en pacientes infectados por VIH con y sin experiencia de tratamiento. Las dosis de tenofovir disoproxil fumarato en un rango de 75 mg a 600 mg una vez al día dieron como resultado disminuciones estadísticamente significativas en los niveles de ARN del VIH-1 en plasma en comparación con el placebo. En una población mixta de pacientes con y sin experiencia de tratamiento que recibió 28 días de dosis diarias repetidas con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día la disminución promedio del nivel de ARN del VIH-1 en plasma fue 1,22 log₁₀ copias/ml.

Actividad en VHB

Se evaluó la actividad antivírica *in vitro* de tenofovir contra el VHB en la línea celular HepG2 2.2.15. Los valores de EC50 del tenofovir estuvieron en el intervalo entre 0,14 y 1,5 mcM, con valores de CC50 (50% concentración citotóxica) >100 mcM. El difosfato de tenofovir inhibe la polimerasa recombinante del VIH-1 con una Ki (constante de inhibición) de 0,18 mcM. En estudios de combinación de fármacos llevados a cabo *in vitro* sobre tenofovir con los inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa anti-VHB, lamivudina, telbivudina y entecavir, se observó actividad anti-VHB adicional. Se observaron otros efectos levemente sinérgicos con la combinación de tenofovir y emtricitabina.

FARMACOCINÉTICA

En un ensayo realizado, se evaluaron las farmacocinéticas del tenofovir administrado por vía intravenosa en (N=16). Tras la administración intravenosa de tenofovir 1,0 y 3,0 mg/kg, la farmacocinética resultaron proporcionales a la dosis, con excepción de la semivida terminal estimada (5,3 y 7,8 horas, respectivamente). Las farmacocinéticas del tenofovir no resultaron afectadas por la repetición de la dosis en el grupo que recibió 1,0 mg/kg/día, con excepción de la semivida (5,3 el día 1 vs. 7,7 el día 14) y el volumen de distribución (763 vs. 1320 mL/kg). Respecto de la dosis de 3,0 mg/kg/día, se observó una disminución aproximada del 27% en la eliminación sérica del tenofovir al cabo de 7 días de un esquema de administración de una vez al día; la eliminación por vía renal y la semivida terminal estimada también fueron significativamente diferentes.

La farmacocinética del tenofovir luego de la administración de tenofovir disoproxil fumarato fue evaluada en ayunas en pacientes infectados por VIH y en voluntarios sanos, y ha dado resultados similares. La semivida terminal estimada en los pacientes infectados por VIH medida a lo largo de 24 horas fue de aproximadamente 12-13 hr y, para pacientes sanos, evaluada a lo largo de 48 horas, fue de aproximadamente 17 horas.

No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de tenofovir en equilibrio con dosis normalizada en un rango de dosis de 75 a 600 mg.
La exposición al tenofovir al cabo de 8 y 28 días fue levemente más alta que las observadas tras la primera dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

-Pacientes pediátricos

Se evaluaron todas las farmacocinéticas del tenofovir en 8 pacientes adolescentes infectados por VIH-1 (12 a <18 años). Todos los pacientes pediátricos estaban recibiendo tenofovir disoproxil fumarato con un inhibidor de proteasa reforzado con ritonavir. La C_{max} y el AUC_{tau} (\pm SD) promedio son: $0,38 \pm 0,13$ mcg/mL y $3,39 \pm 1,22$ mcg•hr/mL, respectivamente. La exposición al tenofovir alcanzada en pacientes adolescentes que recibían dosis orales diarias de tenofovir disoproxil fumarato de 300 mg fue similar a las exposiciones alcanzadas en adultos que recibían la misma dosis diaria vía oral.

- Pacientes geriátricos

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en ancianos.

-Pacientes con deterioro hepático

Las enzimas hepáticas no metabolizan el tenofovir ni el tenofovir disoproxil. No se observan cambios farmacocinéticos clínicamente relevantes en pacientes con enfermedad hepática. En consecuencia, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con este tipo de afección.

-Pacientes con deterioro renal

La farmacocinética del tenofovir se altera en los pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes no infectados por el VIH, no infectados por el VHB, con una eliminación de creatinina <50 mL/min., o con insuficiencia renal terminal (ESRD, por su sigla en inglés) que requirió diálisis, aumentaron la C_{max} y el $AUC_{0-\infty}$ del tenofovir.

Parámetros farmacocinéticos (Promedio \pm SD) del tenofovir* en pacientes con grados variables de función renal

Eliminación de creatinina Valores iniciales (mL/min)	>80 (N=3)	50-80 (N=10)	30-49 (N=8)	12-29 (N=11)
C_{max} (ng/mL)	335,5 + 31,8	330,4 + 61,0	372,1 + 156,1	601,6 + 185,3
AUC_{∞} (ng•hr/mL)	2184,5 + 257,4	3063,8 + 927,0	6008,5 + 2504,7	15984,7 + 7223,0
CL/F (mL/min)	1043,7 + 115,4	807,7 + 279,2	444,4 + 209,8	177,0 + 97,1
CL _{renal} (mL/min)	243,5 + 33,3	168,6 + 27,5	100,6 + 27,5	43,0 + 31,2

* 300 mg, dosis única de tenofovir disoproxil fumarato

Por lo tanto, se recomienda que el intervalo de la dosis para el tenofovir disoproxil fumarato se modifique en los pacientes con una eliminación de creatinina <50 mL/min., o en los pacientes con una ESRD que requiere diálisis.

Las recomendaciones relacionadas con el intervalo de la dosis se basan en la representación de los datos farmacocinéticos de una dosis única en pacientes no infectados por VIH y no infectados por VHB con grados variables de insuficiencia renal, que incluyen la insuficiencia renal terminal, la cual requiere hemodiálisis. La seguridad y eficacia de estas recomendaciones sobre el ajuste del intervalo

de la dosis no han sido clínicamente evaluadas en la insuficiencia renal moderada a intensa. En consecuencia, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser controladas de cerca en estos pacientes.

Recomendación de dosis para pacientes con alteración en la eliminación de creatinina

Eliminación de creatinina (mL/min) ¹	Pacientes en hemodiálisis		
	≥50	30-49	10-29
Intervalo de dosis recomendado – 300 mg	Cada 24 horas	Cada 48 horas	Cada 72 a 96 horas
	Cada 7 días o después de un total de aproximadamente 12 horas de diálisis		

1. Calculada usando un peso corporal ideal (persona delgada).

2. Generalmente una vez por semana asumiendo que se realizan tres sesiones de hemodiálisis por semana de aproximadamente 4 horas de duración. APO-TENOFOVIR se debe administrar luego de completar la diálisis.

No es necesario ajustar la dosis de tenofovir disoproxil fumarato, comprimidos (300 mg), en pacientes con insuficiencia renal leve (eliminación de creatinina: 50–80 mL/min). Se deben realizar controles de rutina respecto de la eliminación de creatinina, del fósforo sérico, de la glucosa en orina y de la proteinuria en pacientes con insuficiencia renal leve.

La farmacocinética del tenofovir no se ha evaluado en pacientes que no requieren diálisis, con una eliminación de creatinina <10 mL/min.; en consecuencia, no se dispone de recomendación para la dosis para estos pacientes.

No se dispone de datos como para realizar recomendaciones de la dosis en pacientes adolescentes con insuficiencia renal.

-Pacientes con deterioro hepático

Se ha estudiado la farmacocinética del tenofovir después de una dosis única de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato en 8 pacientes no infectados por el VIH, no infectados por el VHB, con insuficiencia hepática moderada y 8 pacientes no infectados por el VIH con insuficiencia hepática grave. No hubo alteraciones importantes en las propiedades farmacocinéticas del tenofovir en pacientes con insuficiencia hepática, en comparación con los pacientes con una función hepática normal. No se requiere cambio alguno en la dosis del tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con insuficiencia hepática.

-Raza

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

-Sexo

No existe un efecto importante según el sexo.

Absorción: La biodisponibilidad oral del tenofovir del tenofovir disoproxil fumarato en los pacientes en ayunas es de aproximadamente el 25 %. Después de la administración por vía oral de una dosis única de tenofovir disoproxil fumarato de 300 mg a pacientes infectados por el VIH-1, en ayunas, las concentraciones máximas (C_{max}) en suero se alcanzan en $1,0 \pm 0,4$ horas. Los valores de la C_{max} y del AUC son: 296 ± 90 ng/mL y 2287 ± 685 ng•hr/mL, respectivamente.

Distribución: La unión *in vitro* del tenofovir a las proteínas en el plasma humano o a las proteínas séricas es inferior al 0,7 % y al 7,2 %, respectivamente, en el intervalo de concentración de tenofovir

de 0,01 a 25 mcg/ml. El volumen de distribución en estado de equilibrio es de $1,3 \pm 0,6$ L/kg y de $1,2 \pm 0,4$ L/kg después de una administración intravenosa de tenofovir de 1,0 mg/kg, y 3,0 mg/kg.

Biotransformación/ Eliminación: Los estudios *in vitro* indican que ni el tenofovir disoproxil ni el tenofovir son sustratos de las enzimas CYP. Después de la administración intravenosa de tenofovir, aproximadamente entre el 70 y el 80 % de la dosis se recupera en la orina como tenofovir inalterado en las 72 horas siguientes. Después de la administración de múltiples dosis orales de tenofovir disoproxil fumarato de 300 mg una vez al día (con alimentos), el 32 ± 10 % de la dosis administrada se recupera en la orina en el lapso de 24 horas.

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

POSOLÓGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos:

Para el tratamiento del VIH o de la hepatitis B crónica: La dosis de APO-TENOFOVIR (tenofovir disoproxil fumarato) es 300 mg una vez al día, por vía oral, con o sin alimentos.

En el tratamiento de la hepatitis B crónica, se desconoce la duración óptima del tratamiento. APO-TENOFOVIR se puede interrumpir si se observa una pérdida del HBsAg o seroconversión del HBsAg.

Pacientes adolescentes con infección por VIH-1 (12 años y mayores):

Peso corporal ≥ 35 kg: Tomar un comprimido de 300 mg de APO-TENOFOVIR una vez al día por vía oral, con o sin alimentos.

Ajuste de la dosis para la insuficiencia renal:

Se produjeron exposiciones al fármaco significativamente mayores cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato a pacientes con insuficiencia renal moderada a intensa.

En consecuencia, se debería ajustar el intervalo de la dosis de APO-TENOFOVIR en los pacientes con valores de referencia de eliminación de creatinina de < 50 mL/min usando las recomendaciones según la siguiente tabla:

Recomendación de dosis para pacientes con alteración en la eliminación de creatinina

	Eliminación de creatinina (mL/min) ¹			Pacientes en hemodiálisis
	≥ 50	30-49	10-29	
Intervalo de dosis recomendado – 300 mg	Cada 24 horas	Cada 48 horas	Cada 72 a 96 horas	Cada 7 días o después de un total de aproximadamente 12 horas de diálisis

1. Calculada usando un peso corporal ideal (persona delgada).

2. Generalmente una vez por semana asumiendo que se realizan tres sesiones de hemodiálisis por semana de aproximadamente 4 horas de duración. APO-TENOFOVIR se debe administrar luego de completar la diálisis.

Las recomendaciones relacionadas con el intervalo de la dosis se basan en la representación de los datos farmacocinéticos de una dosis única en pacientes no infectados por VIH y no infectados por VHB con grados variables de insuficiencia renal, que incluyen la insuficiencia renal terminal, la cual requiere hemodiálisis. La seguridad y eficacia de estas recomendaciones sobre el ajuste del intervalo de la dosis no han sido clínicamente evaluadas en la insuficiencia renal moderada a intensa. En consecuencia, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser controladas de cerca en estos pacientes.

No es necesario ajustar la dosis de tenofovir disoproxil fumarato, comprimidos (300 mg), en pacientes con insuficiencia renal leve (eliminación de creatinina: 50–80 mL/min). Se deben realizar controles de rutina respecto de la eliminación de creatinina, del fósforo sérico, de la glucosa en orina y de la proteinuria en pacientes con insuficiencia renal leve.

La farmacocinética del tenofovir no se ha evaluado en pacientes que no requieren diálisis, con una eliminación de creatinina <10 mL/min.; en consecuencia, no se dispone de recomendación para la dosis para estos pacientes.

No se dispone de datos como para realizar recomendaciones de la dosis en pacientes adolescentes con insuficiencia renal.

Dosis omitidas:

Si un paciente omite una dosis en su esquema regular de administración, pero luego la recuerda ese mismo día, debe tomar la dosis omitida inmediatamente. La dosis siguiente se deberá tomar según el esquema regular de administración al día siguiente. El paciente no debe tomar 2 dosis de APO-TENOFOVIR al mismo tiempo para compensar la dosis omitida.

MODO DE ADMINISTRACION

Vía oral, una vez al día, con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Contraindicado en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El Tenofovir disoproxil fumarato no se debe usar en combinación con los siguientes fármacos:

- Productos que contienen tenofovir DF (comprimidos de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, comprimidos de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato, comprimidos de elvitegravir/cobicistato/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o comprimidos de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato).
- Productos que contienen tenofovir alafenamida (comprimidos de emtricitabina/tenofovir alafenamida o comprimidos de elvitegravir/cobicistato/emtricitabina/tenofovir alafenamida).
- Comprimidos de adefovir dipivoxilo

Los estudios clínicos llevados a cabo en pacientes infectados por VIH han demostrado que ciertos regímenes que solo contienen tres inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (NRTI, por su sigla en idioma inglés) en general son menos eficaces que los regímenes con tres fármacos que contienen dos NRTI en combinación con un inhibidor de la retrotranscriptasa no nucleosídico o un inhibidor de la proteasa del VIH-1. En particular, se ha informado una precoz insuficiencia vírica y elevadas tasas de mutaciones de resistencia. Los regímenes con tres nucleósidos se deberían usar,

en consecuencia, con precaución. Los pacientes cuyo tratamiento involucra un régimen de tres nucleósidos solamente deben ser atentamente monitorizados y se debe considerar en esos casos la modificación del tratamiento.

IMPORTANTE

Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Se han informado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos nucleosídicos, que incluyen al tenofovir disoproxil fumarato solo o en combinación con otros antirretrovirales. La obesidad y la prolongada exposición a los nucleósidos pueden ser factores de riesgo. El tratamiento debe suspenderse en todo paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran una acidosis láctica o una pronunciada hepatotoxicidad.

Exacerbación post-tratamiento de la hepatitis

Se han informado graves exacerbaciones agudas de la hepatitis en pacientes infectados con VHB que han interrumpido el tratamiento anti-hepatitis B, el cual incluye tenofovir disoproxil fumarato. Se debería controlar de cerca la función hepática mediante un seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses en pacientes que interrumpieron el tratamiento anti-hepatitis y de ser apropiado, se puede garantizar la reanudación del tratamiento anti-hepatitis B.

Nefrotoxicidad

Se han informado casos de alteraciones renales, que incluyen casos de insuficiencia renal aguda y el síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave) con el uso de tenofovir disoproxil fumarato durante la práctica clínica.

Se recomienda calcular la eliminación de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y cuando resulte clínicamente apropiado

Efectos endócrinos y sobre el metabolismo

Los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral. Los cambios en el control de la enfermedad y en el estilo de vida también pueden ser factores que contribuyan. Se debería considerar la medición de lípidos en suero y de glucosa en sangre. Los trastornos con los lípidos y las elevaciones de la glucosa en sangre se deben tratar según corresponda clínicamente.

Pancreatitis

Se han producido casos de pancreatitis durante el tratamiento con regímenes combinados que incluyeron tenofovir disoproxil fumarato. Se debe tener especial cuidado al administrar análogos de nucleósidos a pacientes con antecedentes de pancreatitis o factores de riesgo que puedan desencadenar una pancreatitis. Se debe suspender el tratamiento si se sospecha que un paciente padece pancreatitis.

Enfermedad hepática

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con antirretrovirales tienen mayor riesgo de padecer efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. En el caso de la

administración de un tratamiento antivírico concomitante para la hepatitis B o C, sírvase también consultar la información importante sobre el producto para estas especialidades farmacéuticas.

Efectos óseos

En pacientes infectados por VIH, tratados con tenofovir disoproxil fumarato se observaron disminuciones en la densidad mineral ósea (BMD, por su sigla en idioma inglés) de referencia en la columna lumbar y en la cadera. Se informaron también fracturas clínicamente relevantes. Se debería considerar una evaluación ósea en pacientes con antecedentes de fracturas óseas patológicas o que están en riesgo de padecer osteopenia, como los pacientes co-infectados con VHB y VIH o los pacientes bajo tratamiento extendido con corticosteroides. Aunque el efecto de la suplementación con calcio y vitamina D no ha sido estudiado, dicha suplementación puede ser beneficiosa para todos los pacientes. Si se sospechan anomalías óseas, se debería realizar la consulta pertinente.

Inmunología

Durante la fase inicial del tratamiento con combinación de antirretrovirales, los pacientes infectados por VIH que responden al tratamiento antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones inactivas o residuales oportunistas (como las infecciones por MAC (*Mycobacterium avium*), CMV (citomegalovirus), PCP (*Pneumocystis jirovecii*) y TB (tuberculosis), para la que puede ser necesaria una evaluación y un tratamiento posterior.

Los trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) también han sido informados en la fase inicial de la reconstitución inmunitaria; sin embargo, el tiempo de inicio informado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento; en ocasiones, pueden ser una presentación atípica.

Angioedema

Se han informado casos de angioedema en pacientes que toman tenofovir disoproxil fumarato.

Interacciones con pruebas de laboratorio:

No se han establecido las interacciones del tenofovir disoproxil fumarato con los análisis de laboratorio.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia del tenofovir disoproxil fumarato en pacientes adolescentes de entre 12 y <18 años con VIH se encuentra avalada por datos de un estudio aleatorizado en el que se administró tenofovir disoproxil fumarato a pacientes infectados por VIH-1 con experiencia de tratamiento. En este estudio, el perfil farmacocinético del tenofovir disoproxil fumarato fue similar al hallado seguro y efectivo en poblaciones de adultos.

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años no han sido establecidas.

Pacientes con VIH y coinfección con el virus de la Hepatitis B

Debido al riesgo de desarrollar resistencia al VIH, solo se debe usar este medicamento en pacientes coinfectados por VIH and VHB como parte de un adecuado tratamiento de combinación antirretrovírica.

Antes de iniciar el tratamiento con APO-TENOFOVIR, se debe ofrecer a todos los pacientes infectados por VHB un análisis de anticuerpos para VIH. También se recomienda que todos los pacientes con VIH se sometan a pruebas para detectar la presencia de hepatitis B crónica antes de iniciar el tratamiento con APO-TENOFOVIR.

Carcinogénesis y mutagénesis

El tenofovir disoproxil fumarato no exhibió ningún potencial carcinogénico en un estudio sobre la carcinogénesis oral a largo plazo llevado a cabo en ratas. Un estudio sobre la carcinogénesis oral a largo plazo llevado a cabo en ratones exhibió una baja incidencia/frecuencia de tumores duodenales, los que se consideran probablemente relacionados con altas concentraciones locales en el tubo digestivo, a la dosis elevada de 600 mg/kg/día. Se desconoce el mecanismo de la formación de tumores en ratones y la potencial importancia para los seres humanos.

Tenofovir disoproxil fumarato resultó ser mutagénico en el ensayo *in vitro* sobre el linfoma en ratones y fue negativo en la prueba de mutación bacteriana *in vitro* (prueba de Ames). No se observaron efectos sobre la fertilidad, la capacidad de apareamiento o el desarrollo embrionario precoz cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato, a una dosis de 600 mg/kg/día, a ratas macho durante 28 días antes del apareamiento, y a ratas hembra durante 15 días, antes del apareamiento hasta el día siete de la gestación. Sin embargo, hubo una alteración en el ciclo estral en las ratas hembra. Una dosis de 600 mg/kg/día es equivalente a 19 veces la dosis en seres humanos, según las comparaciones del área de la superficie corporal.

Embarazo

No se cuenta con estudios comparativos adecuados que se hayan llevado a cabo en mujeres embarazadas. Se han realizado estudios sobre reproducción en ratas y conejos a dosis de hasta 14 y 19 veces la dosis humana, en base a comparaciones de la superficie corporal y no revelaron evidencia alguna de trastornos de la fertilidad o daño para el feto a causa del tenofovir. En un estudio sobre toxicidad peri y post-natal llevado a cabo en ratas, a dosis maternas tóxicas de 450 y 600 mg/kg (aproximadamente 14 y 19 veces la dosis humana, en base a comparaciones de la superficie corporal), se observó una reducción en el peso corporal de la cría, la supervivencia y el retraso en la maduración sexual. Como los estudios sobre reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, se debe usar tenofovir disoproxil fumarato en mujeres embarazadas únicamente si los potenciales beneficios son mayores que los potenciales riesgos para el feto.

Lactancia

Las mujeres infectadas por VIH y VHB no deben amamantar para evitar el riesgo de transmisión postnatal de VIH-1 y VHB al lactante. En los seres humanos, las muestras de leche materna obtenidas de cinco madres infectadas por VIH-1 muestran que el tenofovir se secreta en la leche humana a niveles bajos (concentraciones neonatales estimadas de 128 a 266 veces más bajas que el tenofovir IC₅₀). Se desconocen los riesgos asociados al tenofovir, incluyendo los riesgos de desarrollar resistencia vírica al tenofovir, en lactantes amamantados por madres que reciben tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato. **Las madres NO deben amamantar si están recibiendo este medicamento debido al riesgo potencial de transmitir el VIH-1 y el VHB, y de que los lactantes padezcan reacciones adversas graves.**

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

A concentraciones sustancialmente más elevadas (~300 veces) que las observadas *in vivo*, tenofovir no inhibió el metabolismo del fármaco *in vitro* mediado por cualquiera de las siguientes isoformas de CYP450 humanos: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 o CYP2E1. Sin embargo, se observó una reducción pequeña (6%) pero estadísticamente significativa en el metabolismo del sustrato CYP1A. En base a los resultados de experimentos *in vitro* y las vías de eliminación conocidas del tenofovir, el potencial

para las interacciones mediadas por el CYP450 que involucran al tenofovir con otras especialidades farmacéuticas es bajo.

Interacciones entre fármacos establecidas y otras interacciones entre fármacos potencialmente importantes

Las interacciones entre fármacos descritas se basan en estudios llevados a cabo con tenofovir disoproxil fumarato como agente individual y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con el tenofovir disoproxil fumarato.

Interacciones entre fármacos establecidas y otras interacciones entre fármacos potencialmente importantes^a

Clase de fármaco con administración concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración ^b	Comentario clínico
Agentes antirretrovirales:		
Didanosina	↑ didanosina	<p>Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la co-administración de didanosina y tenofovir disoproxil fumarato da como resultado un aumento del 40-60% en la C_{max} y en el AUC de la didanosina. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Los aumentos de las concentraciones de didanosina de esta magnitud podrían potenciar reacciones adversas asociadas con la didanosina, que incluyen: pancreatitis, acidosis láctica y neuropatía. Además, se ha observado la supresión de la cantidad de CD4 en pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato con didanosina a dosis de 400 mg diaria.</p> <p>Se recomienda una dosis reducida de didanosina cuando se la co-administra con tenofovir disoproxil fumarato. En ese caso, la Monografía del producto de Videx EC[®] recomienda una dosis reducida de 250 mg de didanosina en adultos infectados por VIH con un peso corporal >60 kg y eliminación de creatinina >160 mL/min. Para los pacientes adultos con un peso corporal <60</p>

		<p>kg, y eliminación de creatinina >60 mL/min, la dosis recomendada de didanosina es 200 mg. No se dispone de datos como para recomendar un ajuste de la dosis para aquellos pacientes con una eliminación de creatinina <60 mL/min o para la formulación de didanosina en comprimidos amortiguados.</p> <p>Se deben tomar precauciones cuando se co-administra una dosis reducida de didanosina, tenofovir y un NNRTI en los pacientes sin tratamiento previo con alta viremia de referencia, ya que dicho uso se ha asociado con informes de una elevada tasa de fracaso vírico y aparición de una resistencia a una etapa precoz. Todos los pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato y didanosina concomitantemente deben ser controlados de cerca para detectar la respuesta clínica y las reacciones adversas relacionadas con la didanosina.</p>
<p>Atazanavir/ritonavir Darunavir/ritonavir Lopinavir/ritonavir</p>	<p>↑tenofovir</p>	<p>Se ha demostrado que atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir y lopinavir/ritonavir aumentan las concentraciones de tenofovir (consultar Tabla 13). Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Concentraciones más elevadas de tenofovir podrían potenciar las reacciones adversas relacionadas con el tenofovir disoproxil fumarato, que incluyen trastornos renales. Los pacientes deben ser controlados para detectar reacciones adversas relacionadas con el tenofovir disoproxil fumarato cuando reciben atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o</p>

		lopinavir/ritonavir en combinación con tenofovir disoproxil fumarato.
Atazanavir	↓ atazanavir	El tenofovir reduce las concentraciones de atazanavir. Aunque los datos de la seguridad y eficacia son limitados, se recomienda no co-administrar atazanavir, sin ritonavir, con tenofovir disoproxil fumarato. El régimen recomendado es atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg cuando se usa en combinación con tenofovir disoproxil 300 mg (todo como única dosis diaria con alimentos).
Agentes antivirales contra el virus de la hepatitis C:		
Ledipasvir/sofosbuvir Sofosbuvir/velpatasvir	↑ tenofovir	Se ha demostrado que la co-administración de tenofovir disoproxil fumarato y ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir aumenta la exposición al tenofovir. Los pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato concomitantemente con ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir deben ser controlados para detectar reacciones adversas asociadas con el tenofovir disoproxil fumarato.
<p>a Esta tabla no incluye todo.</p> <p>b ↑ = aumento, ↓ = disminución</p>		

Fármacos que afectan la función renal:

El tenofovir se elimina principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. La administración concomitante de APO-TENOFOVIR con fármacos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones en suero del tenofovir o del fármaco administrado concomitantemente debido a la competencia por esta vía de eliminación. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a: cidofovir, aciclovir, valacyclovir, ganciclovir y valganciclovir. Los fármacos que reducen la función renal pueden también aumentar las concentraciones de tenofovir en suero.

Interacciones entre fármacos y alimentos

APO-TENOFOVIR se puede ingerir con o sin alimentos. La administración de tenofovir disoproxil fumarato después de una comida con elevado contenido graso (~700 a 1000 kcal contienen 40–50%

grasa) aumenta la biodisponibilidad oral, con un incremento en el $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente el 40% y un aumento en la C_{max} de aproximadamente un 14%.

REACCIONES ADVERSAS

Infección por VIH-1

Ensayos clínicos: Más de 12.000 pacientes han sido tratados con tenofovir disoproxil fumarato solo o en combinación con otras especialidades farmacéuticas antirretrovíricas por períodos de 28 días a 215 semanas en ensayos clínicos de fase 1 a 3 y en estudios de acceso expandido. En los ensayos clínicos de fase 1 a 3, un total de 1.544 pacientes recibieron tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día; más de 11.000 pacientes han recibido tenofovir disoproxil fumarato en estudios de acceso expandido.

Reacciones adversas emergentes del tratamiento: Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes que recibieron tenofovir disoproxil fumarato con otros agentes antirretrovirales en ensayos clínicos fueron las siguientes: afecciones gastrointestinales de leves a moderadas, como náuseas, diarrea, vómitos y flatulencia. Menos del 1% de los pacientes interrumpió su participación en los estudios clínicos debido a efectos secundarios gastrointestinales. En la siguiente tabla, se presenta un resumen de las reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron durante las primeras 48 semanas del Estudio 907.

Reacciones adversas emergentes del tratamiento seleccionadas (Grados 2–4) e informadas en \geq 3% en cualquier grupo de tratamiento en el Estudio 907(0-48 semanas)

	Tenofovir disoproxil fumarato (N=368) (Semana 0-24)	Placebo (N=182) (Semana 0-24)	Tenofovir disoproxil fumarato (N=368) (Semana 0-48)	Placebo cruzado con Tenofovir disoproxil fumarato (N=170) (Semana 24-48)
Cuerpo entero				
Astenia	7%	6%	11%	1%
Dolor	7%	7%	12%	4%
Dolor de cabeza	5%	5%	8%	2%
Dolor abdominal	4%	3%	7%	6%
Dolor de espalda	3%	3%	4%	2%
Dolor torácico	3%	1%	3%	2%
Fiebre	2%	2%	4%	2%
Sistema digestivo				
Diarrea	11%	10%	16%	11%
Náuseas	8%	5%	11%	7%
Vómitos	4%	1%	7%	5%
Anorexia	3%	2%	4%	1%
Dispepsia	3%	2%	4%	2%
Flatulencia	3%	1%	4%	1%
Vías respiratorias				
Neumonía	2%	0%	3%	2%
Sistema nervioso				
Depresión	4%	3%	8%	4%

Insomnio	3%	2%	4%	4%
Neuropatía periférica ¹	3%	3%	5%	2%
Mareos	1%	3%	3%	1%
Piel y anejos cutáneos				
Exantema ²	5%	4%	7%	1%
Sudoración	3%	2%	3%	1%
Aparato locomotor				
Mialgia	3%	3%	4%	1%
Metabolismo				
Pérdida de peso	2%	1%	4%	2%

1 La neuropatía periférica incluye neuritis periférica y neuropatía.

2 Exantema incluye: exantema, prurito, exantema maculopapuloso, urticaria, exantema vesiculobullosa y exantema pustular.

Anomalías de laboratorio: Las anomalías de laboratorio observadas en este estudio tuvieron lugar con frecuencia similar en los grupos tratados con tenofovir disoproxil fumarato y con placebo. En la siguiente tabla, se presenta un resumen de las anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4.

Anomalías de laboratorio (Grados 3–4) informadas en \geq 1% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato en el Estudio 907 (0-48 semanas)

	Tenofovir disoproxil fumarato (N=368) (Semana 0-24) (%)	Placebo (N=182) (Semana 0-24) (%)	Tenofovir disoproxil fumarato (N=368) (Semana 0-48) (%)	Placebo cruzado con Tenofovir disoproxil fumarato (N=170) (Semana 24-48) (%)
Toda anomalía de laboratorio \geq Grado 3	25%	38%	35%	34%
Triglicéridos (>750 mg/dL)	8%	13%	11%	9%
Creatina-cinasa (M: >990U/L) (F: >845 U/L)	7%	14%	12%	12%
Amilasa sérica (>175 U/L)	6%	7%	7%	6%
Glucosa en orina (\geq 3+)	3%	3%	3%	2%
AST (M: >180 U/L) (F: >170 U/L)	3%	3%	4%	5%
ALT (M: >215 U/L) (F: >170 U/L)	2%	2%	4%	5%
Glucosa en suero (>250 U/L)	2%	4%	3%	3%
Neutrófilos (<750/mm ³)	1%	1%	2%	1%

Pacientes adultos sin experiencia de tratamiento

Reacciones adversas emergentes del tratamiento: Las reacciones adversas observadas en un estudio doble ciego, controlado por principio activo, en el cual 600 pacientes sin experiencia de tratamiento recibieron tenofovir disoproxil fumarato (N = 299) o estavudina (N = 301) en combinación con lamivudina y efavirenz, durante 144 semanas, resultaron, en general, congruentes (con el agregado de los mareos), con las observadas en los pacientes con experiencia de tratamiento.

Las reacciones adversas leves (Grado 1) resultaron comunes con una incidencia/frecuencia similar en ambos grupos e incluyeron: mareos, diarrea y náuseas.

Reacciones adversas emergentes del tratamiento seleccionadas (Grados 2-4) e informadas en \geq 5% en cualquier grupo de tratamiento en el Estudio 903 (0-144 semanas)

	Tenofovir disoproxil fumarato + Lamivudina + Efavirenz N=299	Estavudina + Lamivudina + Efavirenz N=301
Cuerpo entero		
Dolor de cabeza	14%	17%
Dolor	13%	12%
Dolor de espalda	9%	8%
Fiebre	8%	7%
Dolor abdominal	7%	12%
Astenia	6%	7%
Sistema digestivo		
Diarrea	11%	13%
Náuseas	8%	9%
Vómitos	5%	9%
Dispepsia	4%	5%
Trastornos metabólicos		
Lipodistrofia	1%	8%
Aparato locomotor		
Artralgia	5%	7%
Mialgia	3%	5%
Sistema nervioso		
Depresión	11%	10%
Ansiedad	6%	6%
Insomnio	5%	8%
Mareos	3%	6%
Neuropatía periférica ¹	1%	5%
Vías respiratorias		
Neumonía	5%	5%

Piel y anejos cutáneos Exantema ²	18%	12%
---	-----	-----

1 La neuropatía periférica incluye neuritis periférica y neuropatía.

2 Exantema incluye: exantema, prurito, exantema maculopapuloso, urticaria, exantema vesiculobuloso y exantema pustular.

Anomalías de laboratorio: Con excepción de los aumentos de los triglicéridos, que fueron más comunes en el grupo que recibió estavudina (14%), en comparación con el grupo que recibió tenofovir disoproxil fumarato (3%), las anomalías de laboratorio observadas en este estudio ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos (tenofovir disoproxil fumarato y estavudina). En la siguiente table, se presenta un resumen de las anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4.

Anomalías de laboratorio (Grados 3/4) informadas en \geq 1% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato en el Estudio 903 (0-144 semanas)

	Tenofovir disoproxil fumarato+ Lamivudina + Efavirenz N=299	Estavudina + Lamivudina + Efavirenz N=301
Toda anomalía de laboratorio \geq Grado 3	36%	42%
Colesterol en ayunas (>240 mg/dL)	19%	40%
Creatina-cinasa (M: >990 U/L) (F: >845 U/L)	12%	12%
Amilasa sérica (>175 U/L)	9%	8%
AST (M: >180 U/L) (F: >170 U/L)	5%	7%
ALT (M: >215 U/L) (F: >170 U/L)	4%	5%
Hematuria (>100 RBC/HPF)	7%	7%
Neutrófilos (<750/mm ³)	3%	1%
Triglicéridos en ayunas (>750 mg/dL)	1%	9%

En el Estudio 903, de 144 semanas, las disminuciones respecto de los valores de referencia en la densidad mineral ósea (BMD) se observaron en la columna lumbar y en la cadera en ambos grupos de estudio. A la semana 144, se observó una disminución del porcentaje promedio significativamente mayor respecto de los valores de referencia en la BMD en la columna lumbar en pacientes del grupo que recibió tenofovir disoproxil fumarato, en comparación con los pacientes que recibieron estavudina. En ambos grupos, la mayor parte de esta reducción en la BMD en la columna lumbar se produjo en las primeras 24-48 semanas del estudio y esta reducción se mantuvo hasta la semana 144. El 28% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato vs. el 21% de los pacientes tratados con estavudina perdieron al menos el 5% de la BMD en la columna o el 7%

de la BMD en la cadera. Se informaron fracturas clínicamente relevantes (de las que se excluyen los dedos de las manos y de los pies) en 4 pacientes del grupo que recibió tenofovir disoproxil fumarato y en 6 pacientes del grupo que recibió estavudina. Además, se observaron incrementos significativos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina específica del tejido óseo sérica, osteocalcina sérica, telopéptido C sérico y telopéptido N urinario) en el grupo correspondiente al tenofovir disoproxil fumarato en relación con el grupo correspondiente a la estavudina, lo que sugiere un aumento de recambio óseo. Los niveles de la hormona paratiroidea en suero y los niveles de Vitamina D 1,25 también fueron más elevados en el grupo que recibió tenofovir disoproxil fumarato. Con excepción de la fosfatasa alcalina específica del tejido óseo, estos cambios se mantuvieron dentro del rango normal. Se desconocen los efectos de los cambios asociados con el tenofovir disoproxil fumarato en la BMD y los marcadores bioquímicos sobre la salud ósea a largo plazo y sobre el riesgo de fracturas futuras.

Cambios en la Densidad Mineral Ósea en el Estudio 903

	Cambio del porcentaje promedio (\pm SD) hasta la semana 144 en la BMD	
	Tenofovir disoproxil fumarato + Lamivudina + Efavirenz	Estavudina + Lamivudina + Efavirenz
Columna lumbar	-2,2% \pm 3,9	-1,0% \pm 4,6
Cadera	-2,8% \pm 3,5	-2,4% \pm 4,5

Reacciones adversas emergentes del tratamiento: El estudio 934 se llevó a cabo bajo la modalidad de estudio sin anonimato, controlado por principio activo, en el cual 511 pacientes sin experiencia de tratamiento antirretroviral recibieron tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina administrados en combinación con efavirenz (N=257) o lamivudina/zidovudina administrados en combinación con efavirenz (N=254). Las reacciones adversas observadas en este estudio fueron generalmente coincidentes con las observadas en otros estudios llevados a cabo en pacientes con experiencia de tratamiento y en pacientes sin dicha experiencia.

Reacciones adversas emergentes del tratamiento (Grados 2–4) seleccionadas e informadas en $\geq 3\%$ en cualquier grupo de tratamiento del Estudio 934(0-48 semanas)

	Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina + Efavirenz N=257	Lamivudina/ Zidovudina + Efavirenz N=254
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	< 1%	5%
Trastornos gastrointestinales		
Diarea	7%	4%
Náuseas	8%	6%
Vómitos	1%	4%

Trastornos generales y Dolencia en el sitio de administración		
Fatiga	7%	6%
Infecciones e infestaciones		
Sinusitis	4%	2%
Infecciones de las vías respiratorias superiores	3%	3%
Nasofaringitis	3%	1%
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	3%	2%
Dolor de cabeza	5%	4%
Mareos	8%	7%
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	4%	7%
Insomnio	4%	5%
Sueños anormales	4%	3%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Exantema	5%	4%

Los pacientes que recibieron un tratamiento de hasta 144 semanas en el ensayo informaron reacciones adversas similares en naturaleza e intensidad a las informadas en las primeras 48 semanas.

En las 48 semanas, 7 pacientes del grupo que recibió emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato y 5 pacientes del grupo que recibió lamivudina/zidovudina experimentaron un nuevo evento clase C de los CDC (Centers for Disease Control and Prevention, o Centros para el Control y Prevención de Enfermedades) - (10 y 6 pacientes, respectivamente, en las 144 semanas). La seguridad renal evaluada mediante anomalías de laboratorio fue similar en ambos grupos y ningún paciente interrumpió el fármaco de estudio debido a los eventos renales. A las semanas 48 y 144, la grasa total de las extremidades (medida mediante absorción de rayos X y energía dual) fue significativamente menor en un subgrupo de pacientes en el grupo que recibió lamivudina/zidovudina, en comparación con el subgrupo que recibió tenofovir/emtricitabina.

Estudio 934: Grasa total de las extremidades a la semana 48 y 144 (absorción de rayos X y energía dual)

	Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina + Efavirenz	Lamivudina/Zidovudina + Efavirenz
Semana 48¹	N=51	N=49
Grasa total de las extremidades (kg) (Promedio ± S.D.)	8,9 ± 5,4	6,9 ± 3,9
Semana 144²	N=145	N=124

Grasa total de las extremidades (kg) (Promedio ± S.D.)	9,2 ± 5,4	6,5 ± 4,3
--	-----------	-----------

1 P = 0,03 para la comparación entre los grupos
2 P < 0,001 para la comparación entre los grupos

Anomalías de laboratorio: Las anomalías de laboratorio observadas en este estudio fueron, en general, coincidentes con las observadas en otros estudios.

Anomalías de laboratorio (Grado 3/4) informadas en ≥1% en cualquier grupo de tratamiento en el Estudio 934 (0-48 semanas)

	Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato + Efavirenz N=257	Lamivudina/ Zidovudina + Efavirenz N=254
Toda anomalía de laboratorio ≥ Grado 3	25%	22%
Colesterol en ayunas (>240 mg/dL)	15%	17%
Creatina cinasa (M: >990 U/L) (F: >845 U/L)	7%	6%
Amilasa sérica (>175U/L)	7%	3%
Fosfatasa alcalina (>550 U/L)	1%	0%
AST (M: >180 U/L) (F: >170 U/L)	3%	2%
ALT (M: >215 U/L) (F: >170 U/L)	2%	2%
Hemoglobina (<8,0 mg/dL)	0%	3%
Hiperglucemia (>250 mg/dl)	1%	1%
Hematuria (>75 RBC/HPF)	2%	2%
Neutrófilos (>750/mm ³)	3%	4%
Triglicéridos en ayunas (>750mg/dL)	4%	2%

Las anomalías de laboratorio en pacientes que recibieron tratamiento de hasta 144 semanas en el Estudio 934 coincidieron con las observadas en las primeras 48 semanas de tratamiento.

Pacientes adolescentes infectados por VIH-1

La evaluación de reacciones adversas se basa en un estudio aleatorizado llevado a cabo en 87 pacientes adolescentes infectados por VIH-1 (de 12 a <18 años), quienes recibieron tratamiento con

tenofovir disoproxil fumarato (N=45) o placebo (N=42) en combinación con otros agentes antirretrovirales durante 48 semanas. Las reacciones adversas observadas en pacientes adolescentes que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato coincidieron con las observadas en estudios clínicos llevados a cabo en adultos.

Hepatitis B crónica

Pacientes adultos

Los pacientes con hepatitis B crónica y función hepática compensada recibieron tratamiento con doble ciego con tenofovir disoproxil fumarato (N=426) o adefovir dipivoxil (N=215) por 48 semanas en un estudio realizado.

En la siguiente tabla, se presentan las reacciones adversas más comunes en los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato (incidencia/frecuencia \geq 5%) identificadas durante el período de estos estudios con doble anonimato, de 48 semanas, a cualquier intensidad e independientemente de la causalidad.

Reacciones adversas^a emergentes del tratamiento (\geq 5% en pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato) en estudios combinados (0-48 semanas)

	Tenofovir disoproxil fumarato (N=426)	Adefovir dipivoxil (N=215)
Cuerpo entero		
Dolor abdominal	7%	5%
Dolor en la parte superior de la espalda	7%	5%
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	9%	3%
Diarrea	7%	5%
Trastornos generales		
Fatiga	9%	7%
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	10%	11%
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	13%	14%
Mareos	6%	3%

^a independientemente de la causalidad y la intensidad

Las reacciones adversas observadas con el tratamiento continuo durante 288 semanas en los anteriores estudios coincidieron con el perfil de seguridad del tenofovir disoproxil fumarato.

Las reacciones adversas observadas en un estudio con doble anonimato (doble ciego), aleatorizado y comparativo (Estudio 0106), en el cual 105 pacientes tratados previamente con adefovir dipivoxil fueron tratados con tenofovir disoproxil fumarato por 48 semanas, fueron similares en naturaleza a las observadas en los Estudios 0102 y 0103.

A partir de un estudio (Estudio 0108) controlado por principio activo, con anonimato doble (doble ciego), no se identificaron reacciones adversas nuevas asociadas causalmente con el tenofovir disoproxil fumarato. En dicho estudio, los pacientes con enfermedad hepática descompensada recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato (N=90) por hasta 48 semanas. Este estudio no fue lo suficientemente grande como para detectar reacciones adversas raras o inesperadas en esta población de pacientes. En este estudio, 7 de 90 pacientes (8%) que recibieron un régimen que contenía tenofovir disoproxil fumarato, incluyendo a 4 de 45 pacientes (9%) que recibieron tenofovir disoproxil fumarato, experimentaron un aumento confirmado en la creatinina sérica de $\geq 0,5$ mg/dL o una disminución confirmada del fósforo sérico de < 2 mg/dL hasta la semana 48.

A partir de un estudio (Estudio 0121) aleatorizado, con doble ciego, no se identificaron reacciones adversas nuevas asociadas con el tenofovir disoproxil fumarato. En dicho estudio, los pacientes que presentaron resistencia a la lamivudina recibieron tratamiento que contenía tenofovir disoproxil fumarato (N=280) durante 96 semanas.

Anomalías de laboratorio: En los Estudios 0102 y 0103, la anomalía de laboratorio Grado 3 o 4 más frecuente, durante el período de 48 semanas, con doble ciego, en el grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato fue un aumento de la ALT. Todos los pacientes con aumentos de la ALT Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento tenían la ALT elevada como valor de referencia. En la siguiente tabla, se presenta un resumen de anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4.

Anomalías de laboratorio Grado 3/4 informadas en $\geq 1\%$ en cualquier grupo de tratamiento en estudios combinados (0-48 semanas)

	Tenofovir disoproxil fumarato N=426	Adefovir dipivoxil N=215
Toda anomalía de laboratorio \geq Grado 3	19%	13%
ALT ($>5,00$ x ULN)	10%	6%
AST ($>5,00$ x ULN)	4%	4%
Amilasa sérica ($>2,0$ x ULN)	4%	1%
Glucosa en orina ($\geq 3+$)	3%	1%
Creatina cinasa ($\geq 10,0$ x ULN)	2%	3%
Hiper glucemia (>250 mg/dl)	1%	2%

Las anomalías de laboratorio Grado 3/4 fueron similares en naturaleza y frecuencia en los pacientes que continuaron el tratamiento por hasta 288 semanas en estos estudios. En general, las siguientes anomalías de laboratorio Grado 3-4 fueron informadas en $\geq 1\%$ de los pacientes durante el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato, sin anonimato (semanas 48-288 de los Estudios 0102 y 0103): glucosa en orina (5%), AST (4%), tiempo de protrombina (4%), ALT (3%), amilasa sérica (3%), creatina cinasa (3%), lipasa sérica (2%) e hiper glucemia (2%).

Reacciones adversas post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de tenofovir disoproxil fumarato. Como estos eventos han sido informados voluntariamente sobre una

población de tamaño desconocido, no se pueden realizar cálculos de la frecuencia. Estos eventos han sido considerados como posibles reacciones adversas debido a una combinación de su gravedad, frecuencia con la que se informan o una posible relación causal con el tenofovir disoproxil fumarato.

Trastornos en el sistema inmunitario: Reacción alérgica (incluyendo angioedema)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Acidosis láctica, hipopotasemia, hipofosfatemia

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Disnea

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal

Trastornos sanguíneos y en el sistema linfático: Trombocitopenia

Trastornos hepato biliares: Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas (más comúnmente: AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa), GGT (gama glutamil transpeptidasa))

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Exantema

Trastornos del aparato locomotor y del tejido conectivo: Rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada mediante dolor de huesos y que, infrecuentemente, contribuye a que se produzcan fracturas), debilidad muscular, miopatía

Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal tubular, nefritis intersticial (que incluye casos agudos), diabetes nefrótica insípida, insuficiencia renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Astenia

Las siguientes reacciones adversas, mencionadas bajo el pareceran coincidir con la tubulopatía renal proximal, rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada mediante dolor de huesos y que, infrecuentemente, contribuye a que se produzcan fracturas), hipopotasemia, debilidad muscular, miopatía y también hipofosfatemia.

Se han informado tres casos post-comercialización de insuficiencia renal aguda en pacientes con tratamiento concomitante con AINEs, donde no se pudo excluir la relación con el tenofovir disoproxil fumarato. Estos casos ocurrieron principalmente en pacientes médicamente complejos, donde procesos de una enfermedad subyacente confundieron la interpretación.

En los pacientes infectados por VIH-1 con deficiencia inmunitaria grave al momento del inicio del tratamiento antirretroviral, puede surgir una reacción inflamatoria a los patógenos infecciosos (activos o inactivos).

En los pacientes infectados por VIH-1, la evidencia clínica y de laboratorio de las exacerbaciones de la hepatitis han ocurrido después de la interrupción del tratamiento del VHB.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis deberá interrumpirse su administración, instaurar tratamiento sintomático y medidas de soporte.

Se dispone de limitada experiencia clínica a dosis mayores que la dosis terapéutica de tenofovir disoproxil fumarato 300 mg. En un ensayo observado, se administraron 600 mg de tenofovir disoproxil fumarato a 8 pacientes, por vía oral, durante 28 días. No se informaron reacciones adversas graves. Se desconocen los efectos a dosis más elevadas.

Si se produce una sobredosis, se debe controlar al paciente para detectar si hay indicios de toxicidad, y se debe aplicar el tratamiento de apoyo habitual según sea necesario. Asimismo, se puede utilizar la administración de carbón activado como ayuda para remover el fármaco no absorbido.

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

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4-962-6666/2247

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648 / 4-658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

MODO DE CONSERVACIÓN:

Consérvese a temperatura entre 15º y 30º C. Protéjase de la humedad.

PRESENTACIÓN:

1 frasco conteniendo 30 comprimidos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Importado por: APOTEX S.A

Caaguazú 7235, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel. (54-11) 4001-2061

Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Certificado N°

Fecha de revisión del último prospecto



MANZOLIDO Maria Teresa
CUIL 27116626476



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACION PARA EL PACIENTE

APO-TENOFOVIR TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

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

- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- ✓ Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Contenido del prospecto:

1. Qué es APO-TENOFOVIR y para qué se utiliza
2. Antes de usar este medicamento
3. Uso apropiado de APO-TENOFOVIR
4. Efectos indeseables
5. Precauciones a tomar durante el tiempo que se utiliza el medicamento
6. Presentaciones
7. Modo de conservación y almacenamiento
8. Sobredosificación

1. Qué es APO-TENOFOVIR y para que se utiliza

APO-TENOFOVIR es un tipo de medicamento denominado inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa (INRT).

Los comprimidos de APO-TENOFOVIR se utilizan para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y adolescentes a partir de los 12 años, con un peso de al menos 35 Kg. APO-TENOFOVIR siempre se usa en combinación con otros medicamentos anti-VIH.

La infección por el VIH destruye las células CD4+ (T), que son importantes para el sistema inmunitario. Después de que se produce la destrucción de una gran cantidad de células T, se desarrolla al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

APO-TENOFOVIR no cura la infección por el VIH o SIDA.

APO-TENOFOVIR también se usa para tratar la Hepatitis B crónica (una infección causada por el virus hepático B [VHB]) en adultos a partir de los 18 años.

En pacientes con infección por VHB, APO-TENOFOVIR interfiere con el funcionamiento normal de las enzimas (polimerasa del ADN VHB) que son esenciales para que el virus de la VHB se reproduzca. APO-TENOFOVIR puede ayudar a reducir el virus de la hepatitis B disminuyendo la capacidad del virus para multiplicarse e infectar células hepáticas nuevas.

Si usted padece ambas infecciones (VIH y VHB) y está recibiendo APO-TENOFOVIR, su médico le recetará APO-TENOFOVIR en combinación con otros medicamentos anti-VIH.

2. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

No utilice APO-TENOFOVIR si usted:

Es alérgico a Tenofovir disoproxil fumarato o a alguno de los componentes de este medicamento. Si usted cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

No tome APO-TENOFOVIR si, o consulte a su médico si:

- Ya está recibiendo emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir alafenamida, elvitegravir/cobicistato/emtricitabina/tenofovir alafenamida o elvitegravir/cobicistato/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato porque estos medicamentos contienen los mismos principios activos, o similares.
- Todavía no ha abandonado el tratamiento con dipivoxilo de adefovir.

Antes de utilizar APO-TENOFOVIR, consulte a su médico si usted:

- **Está embarazada o está planeando quedar embarazada:** Las mujeres embarazadas no deben tomar APO-TENOFOVIR, a menos que esté específicamente indicado por su médico.
- **Está amamantando o planea amamantar:** No amamante si está tomando APO-TENOFOVIR. El tenofovir pasa al bebé a través de la leche materna.
- **Tiene otros problemas médicos:** Comuníquese a su médico si tiene otros problemas médicos, especialmente hepatitis (inflamación del hígado), pancreatitis (inflamación del páncreas) y problemas óseos y renales.
- **Padece infección por VIH.**
- **Está tomando otros medicamentos:** Algunos medicamentos pueden interactuar al administrarlos con otros (concomitantemente), incluyendo los medicamentos de venta bajo receta y los de venta libre, y los suplementos dietarios.

3. USO APROPIADO DE APO-TENOFOVIR

APO-TENOFOVIR se puede tomar con o sin alimentos.

Dosis habitual para adultos:

La dosis usual de APO-TENOFOVIR es un comprimido de 300 mg por vía oral (por boca) una vez al día.

Dosis usual para adolescentes (12 años o más) infectados con el VIH:

Peso corporal ≥ 35 kg: Tomar un comprimido de 300 mg de APO-TENOFOVIR una vez al día por vía oral

4. EFECTOS INDESEABLES

Los efectos adversos más comunes de este medicamento son los siguientes:

Diarrea, náuseas, vómitos, vértigo.

Entre otros efectos adversos se incluyen:

Flatulencia (gas intestinal); Reacciones alérgicas, que incluyen angioedema (hinchazón de los vasos sanguíneos) con síntomas como: erupción cutánea (exantema), enrojecimiento, hinchazón de las manos, piernas, pies, rostro, labios, lengua o garganta, con dificultad para respirar; dolor de estómago, debilidad, inflamación del páncreas; disnea; dolor de cabeza; sarpullido.

EFECTOS ADVERSOS GRAVES. FRECUENCIA CON LA QUE SE PRODUCEN Y QUÉ

HACER AL RESPECTO				
Síntomas / Efectos		Consulta a su médico		Suspenda el medicamento y consulte a su médico
		Únicamente en casos graves	En todos los casos	
Raros	Efecto: Problemas renales Síntomas <ul style="list-style-type: none"> • Aumento o disminución de la micción y aumento en la sed • Hinchazón de piernas y pies • Apatía y cansancio 		✓ ✓ ✓	
Raros	Efecto: Acidosis láctica Síntomas <ul style="list-style-type: none"> • Mucha debilidad o cansancio • Dolor muscular inusual • Dolor de estómago con náuseas y vómitos • Frío, especialmente en brazos y piernas • Mareo • Pulso acelerado o irregular 		✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	
Muy raros	Efecto: Hepatotoxicidad (graves problemas en el hígado) con hepatomegalia (agrandamiento del hígado) y esteatosis (grasa en el hígado) Síntomas <ul style="list-style-type: none"> • Ictericia (la piel o la parte blanca del ojo se tornan amarillas) • Orina oscura • Los movimientos del intestino (deposiciones) tienen color claro • Pérdida del apetito por varios días, o por más tiempo • Malestar estomacal (náuseas) • Dolor estomacal bajo 		✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	
Muy raros	Brote de la infección con el virus de la Hepatitis B tras la interrupción del medicamento Síntomas <ul style="list-style-type: none"> • Ictericia (la piel o la parte blanca del ojo se tornan amarillas) • Orina oscura • Los movimientos del intestino (deposiciones) tienen color claro • Pérdida del apetito por varios días, o por más tiempo 		✓ ✓ ✓ ✓	

	<ul style="list-style-type: none"> • Malestar estomacal (náuseas) • Dolor estomacal bajo 		✓	
--	--	--	---	--

Algunas veces, los síntomas pueden ser graves, de modo que si usted tiene temperatura alta (fiebre), dolor muscular o en las articulaciones, enrojecimiento, sarpullido, hinchazón o fatiga, o cualquier síntoma nuevo, contacte inmediatamente a su médico.

5. PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

Precauciones importantes

- ✓ Los posibles efectos adversos más graves incluyen el daño en los riñones (daño a las células de los riñones, inflamación del tejido renal e insuficiencia renal). Su médico controlará la función renal antes de comenzar y mientras esté recibiendo tenofovir disoproxil fumarato.
- ✓ **Si usted padece infección por el virus de la hepatitis B o si padece a la vez infección por VIH y VHB, se pueden presentar “brotes” de la infección por el virus de la hepatitis B**, en los que la enfermedad reaparece repentinamente y empeora, si deja de tomar APO-TENOFOVIR. No deje de tomar APO-TENOFOVIR sin el consejo de su médico. Si lo hace, informe inmediatamente a su médico sobre todo síntoma nuevo, inusual o que empeore, y que usted haya notado después de la suspensión del tratamiento. Después de dejar de tomar APO-TENOFOVIR, su médico deberá controlar su estado de salud y deberá realizar análisis de sangre para controlar el hígado durante varios meses.
- ✓ La clase de medicamentos a la que pertenece APO-TENOFOVIR (INRT) puede causar acidosis láctica (acumulación de ácido en la sangre). Los síntomas que pueden ser señales de la acidosis láctica incluyen: debilidad, cansancio o incomodidad, malestar estomacal inusual o inesperado, frío, vértigo o mareos, repentino pulso lento o irregular. Este efecto adverso raro pero grave ha sido, en ocasiones, mortal.
- ✓ Pueden producirse graves problemas hepáticos en las personas que toman APO-TENOFOVIR o medicamentos similares. Usted puede desarrollar agrandamiento del hígado (hepatomegalia) o hígado graso (esteatosis). Los síntomas no específicos, como que la piel y los ojos se tornen amarillos, las náuseas, los vómitos y el dolor de estómago, podrían indicar que se están produciendo problemas hepáticos.

La acidosis láctica o los problemas hepáticos graves tienen lugar con mayor frecuencia en mujeres, particularmente si tienen sobrepeso. Usted debería consultar a su médico inmediatamente si esos síntomas ocurren mientras está recibiendo APO-TENOFOVIR.

El tenofovir disoproxil fumarato provocó daño en los huesos de animales. El tenofovir disoproxil fumarato redujo la densidad ósea en seres humanos. Si usted tiene dolor de huesos, si sufre una fractura de huesos o tiene otro problema óseo, consulte a su médico. Si usted tiene problemas óseos, deberá consultar a su médico sobre complementos de calcio y/o vitamina D.

Sus niveles de azúcar en sangre (glucosa) o niveles de grasa (lípidos) en sangre pueden aumentar con el tratamiento para el VIH. Su médico le indicará análisis de sangre

Uso con otros medicamentos:

Algunos medicamentos pueden interactuar al administrarlos con otros (concomitantemente), incluyendo los medicamentos de venta bajo receta y los de venta libre, y los suplementos dietarios.

El tenofovir disoproxil fumarato, puede aumentar la cantidad de didanosina en sangre.

Usted deberá controlarse atentamente si está tomando APO-TENOFOVIR y didanosina en forma conjunta, es decir, concomitantemente.

El uso de sulfato de atazanavir, lopinavir/ritonavir, darunavir o ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir puede incrementar los niveles de tenofovir disoproxil fumarato en sangre, lo que puede dar como resultado más efectos adversos.

El APO-TENOFOVIR puede reducir los niveles de atazanavir en sangre. Si está tomando APO-TENOFOVIR y atazanavir en forma conjunta (concomitantemente), también debe tomar ritonavir.

Los cambios en su sistema inmunitario (Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunitaria) pueden ocurrir cuando usted comienza a tomar medicamentos para el VIH. Es posible que su sistema inmunitario se fortalezca y comience a combatir infecciones que han permanecido ocultas en el cuerpo durante mucho tiempo. Asimismo, usted podría desarrollar una enfermedad autoinmunitaria en la cual su sistema inmunitario reacciona en contra de su propio cuerpo [por ej.: la enfermedad de Graves-Basedow (que afecta la glándula tiroides), el síndrome de Guillain-Barré (que afecta el sistema nervioso) o la polimiositis (que afecta los músculos)]; esto puede darse en cualquier momento; a menudo, meses después de comenzar el tratamiento para el VIH.

Si olvidó tomar una dosis de APO-TENOFOVIR tómela lo antes posible y luego tome la siguiente dosis programada a la hora habitual.

No duplique la dosis siguiente.

Tome el medicamento tal como se lo recetó el médico.

6. PRESENTACIONES:

1 frasco conteniendo 30 comprimidos.

7. MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Consérvese a temperaturas entre 15° y 30°C. Proteger de la humedad.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

8. SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, incluso si no tiene síntomas, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con:

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

“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”*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Certificado N°:

Importado por: APOTEX S.A.

Caaguzú 7235, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Tel: (54 11) 4001-2061

Directora Técnica: María T. Manzolido - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. 150 Signet Drive - Toronto - Ontario - Canadá

Fecha de actualización del Prospecto: / / .

The logo for ANMAT (Argentina's National Administration of Medicines, Therapeutic Goods and Foodstuffs) features a stylized profile of a person's head and neck, with a small icon of a person sitting at a desk. Below the graphic, the word "anmat" is written in a lowercase, sans-serif font.

MANZOLIDO Maria Teresa
CUIL 27116626476

The logo for ANMAT (Argentina's National Administration of Medicines, Therapeutic Goods and Foodstuffs) features a stylized profile of a person's head and neck, with a small icon of a person sitting at a desk. Below the graphic, the word "anmat" is written in a lowercase, sans-serif font.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

**APO-TENOFOVIR
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Contenido: 1 frasco conteniendo 30 comprimidos.

Formula:

Cada comprimido contiene 300,0 mg de Tenofovir disoproxil fumarato equivalentes a 245,0 mg de Tenofovir disoproxil. Excipientes c.s.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Modo de Conservación:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15º y 30º C. Protéjase de la humedad.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Importado por: APOTEX S.A

Caaguazú 7235 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:



**MANZOLIDO Maria Teresa
CUIL 27116626476**



**LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932**

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**APO-TENOFOVIR
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

Contenido: 1 frasco conteniendo 30 comprimidos.

Formula:

Cada comprimido contiene 300,0 mg de Tenofovir disoproxil fumarato equivalentes a 245,0 mg de Tenofovir disoproxil.

Excipientes: lactosa anhidra, crospovidona, estearato de calcio, dióxido de silicio coloidal, alcohol polivinílico, polietilenglicol 8000, talco, dióxido de titanio, indigotina Al laca 12-14% (azul # 2).

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Modo de Conservación:

Consérvese a temperatura ambiente entre 15º y 30º C. Protéjase de la humedad.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Importado por: APOTEX S.A

Caaguazú 7235 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Teresa Manzolido – Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive – Toronto – Ontario – Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



MANZOLIDO Maria Teresa
CUIL 27116626476

Buenos Aires, 04 DE FEBRERO DE 2020.-

DISPOSICIÓN N° 500

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59154

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: APOTEX SA

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 1

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: APO-TENOFOVIR

Nombre Genérico (IFA/s): TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO

Concentración: 300 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Excipiente (s)

LACTOSA ANHIDRA 20 mg NÚCLEO 1
CROSPVIDONA 65 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE CALCIO 10 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL NF 1 mg NÚCLEO 1
POLIETILENGLICOL 8000 1,2 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO USP 5,4 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL DE POLIVINILO EG-05PW USP 1,8 mg CUBIERTA 1
TALCO USP (MALLA 500) 0,12 mg CUBIERTA 1
INDIGOTINA LACA ALUMINICA 12 - 14% (AZUL #2) IH 3,48 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: 30 COMPRIMIDOS POR FRASCO

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CON 30 COMPRIMIDOS + PROSPECTO

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AF07

Acción terapéutica: Agente antirretroviral

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Infección por VIH-1 APO-TENOFOVIR/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO comprimidos está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes a partir de los 12 años. Hepatitis B Crónica APO-TENOFOVIR/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO comprimidos está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes a partir de los 18 años, con: • Enfermedad hepática compensada, con evidencia de replicación vírica activa, con elevados niveles de alanina aminotransferasa (ALT) en suero o evidencia de fibrosis (en base a biopsia de hígado o a un procedimiento no invasivo). • Evidencia de virus de la hepatitis B resistente a la lamivudina. • Enfermedad hepática descompensada. La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años no ha sido establecida.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
APOTEX INC.	150 SIGNET DRIVE	TORONTO, ONTARIO, M9L 1T9	CANADÁ (CANADÁ)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
APOTEX INC.	4100 WESTON ROAD	TORONTO, ONTARIO, M9L 2Y6	CANADÁ (CANADÁ)
APOTEX INC.	50 STEINWAY BOULEVARD	ETOBICOKE, ONTARIO, M9W 6Y3	CANADÁ (CANADÁ)

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1064AAD), CABA

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
APOTEX INC.	4100 WESTON ROAD	TORONTO, ONTARIO, M9L 2Y6	CANADÁ (CANADÁ)
APOTEX INC.	50 STEINWAY BOULEVARD	ETOBICOKE, ONTARIO, M9W 6Y3	CANADÁ (CANADA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
APOTEX S.A.	LEGAJO 7393	CAAGUAZÚ Nº 7235	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de elaboración: CANADÁ (CANADÁ)

País de origen: CANADÁ (CANADÁ)

País de procedencia del producto: CANADÁ (CANADÁ)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000080-18-1



LIMERES Manuel Rodolfo
 CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340 6500 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAF), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

