



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N°

0390

BUENOS AIRES, 19 ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021907-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LEUZAN / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg, aprobada por Certificado N° 55.406.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 0390

Que a fojas 290 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LEUZAN / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg, aprobada por Certificado N° 55.406 y Disposición N° 0932/10, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 145 a 148, 193 a 196 y 241 a 244, para los rótulos y de fojas 149 a 192, 197 a 240 y 245 a 288, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0932/10 los prospectos autorizados por las fojas 149 a 192 y los rótulos autorizados por las fojas 145 a 148, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N°

0390

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.406 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-021907-11-9

DISPOSICION N°

0390


Dr. OTTO W. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Wjs

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MAMEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....0390... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.406 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LEUZAN / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0932/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007649-05-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 0932/10.-	Rótulos de fs. 145 a 148, 193 a 196 y 241 a 244, corresponde desglosar de fs. 145 a 148. Prospectos de fs. 149 a 192, 197 a 240 y 245 a 288, corresponde desglosar de fs. 149 a 192.-

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MAMEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de Autorización N° 55.406 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de **10 ENE. 2012**

Expediente N° 1-0047-0000-021907-11-9

DISPOSICIÓN N°

0390

g R js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®

0390



PROYECTO DE ROTULO

**LEUZAN®
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir Disoproxil Fumarato (como Tenofovir Disoproxil 245 mg, o como Tenofovir 136 mg)	300,00 mg
Excipientes: Manitol para compresión directa; Celulosa Microcristalina PH 112; Almidón Pregelatinizado; Dióxido de Silicio Coloidal; Estearato de Magnesio; Hipromelosa 2910/5; Polietilenglicol 8000; Talco; Dióxido de Titanio; Óxido de Hierro Amarillo; Laca Punzó 4R; Metilparabeno; Lactosa Monohidrato Micronizada	c.s.

PRESENTACION

12 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Mantener en su envase original, a temperaturas entre 15 y 30 °C. Protegido de la humedad.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 55406

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital (1427)
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en: Donato, Zurlo & CIA S.R.L.
Vicrofer S.R.L.
HLB Pharma Group S.A.
Argenpack S.A.
Arcano S.A.

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 24, 30, 48 y 100 comprimidos recubiertos.

R

9



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®



0390

PROYECTO DE ROTULO

LEUZAN®
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir Disoproxil Fumarato (como Tenofovir Disoproxil 245 mg, o como Tenofovir 136 mg)	300,00 mg
Excipientes: Manitol para compresión directa; Celulosa Microcristalina PH 112; Almidón Pregelatinizado; Dióxido de Silicio Coloidal; Estearato de Magnesio; Hipromelosa 2910/5; Polietilenglicol 8000; Talco; Dióxido de Titanio; Óxido de Hierro Amarillo; Laca Punzó 4R; Metilparabeno; Lactosa Monohidrato Micronizada	c.s.

PRESENTACION

250 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

3

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

CONSERVACION

Mantener en su envase original, a temperaturas entre 15 y 30 °C. Protegido de la humedad.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 55406

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital (1427)
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en: Donato, Zurlo & CIA S.R.L.
Vicrofer S.R.L.
HLB Pharma Group S.A.
Argenpack S.A.
Arcano S.A.

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

pu
Nota: Igual texto para las presentaciones de 500 y 1000 comprimidos recubiertos para UHE.

PROYECTO DE PROSPECTO

**LEUZAN®
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos
USO ORAL**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir Disoproxil Fumarato (como Tenofovir Disoproxil 245 mg, o como Tenofovir 136 mg)	300,00 mg
Excipientes: Manitol para compresión directa; Celulosa Microcristalina PH 112; Almidón Pregelatinizado; Dióxido de Silicio Coloidal; Estearato de Magnesio; Hipromelosa 2910/5; Polietilenglicol 8000; Talco; Dióxido de Titanio; Óxido de Hierro Amarillo; Laca Punzó 4R; Metilparabeno; Lactosa Monohidrato Micronizada	c.s.

ACCION TERAPÉUTICA

Antirretroviral inhibidor de la HIV-1 transcriptasa reversa e inhibidor de la HBV polimerasa.

Código ATC: J05AF07

INDICACIONES

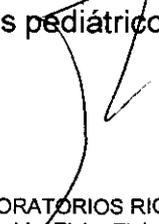
Infección por HIV-1

Tenofovir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de infección por HIV-1 en adultos y en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores.

5



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Los siguientes puntos deben ser considerados cuando se inicia la terapia con tenofovir para el tratamiento de la infección con HIV-1:

Tenofovir no debe ser usado en combinación con comprimidos que tengan dosis fijas de emtricitabina+tenofovir, emtricitabina+tenofovir+efavirenz o emtricitabina+tenofovir+rilpivirina (Ver Advertencias y Precauciones)

Hepatitis B crónica

Tenofovir está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos. Los siguientes puntos deben ser considerados cuando se inicia la terapia con tenofovir para el tratamiento de la infección con HBV:

Esta indicación se basa principalmente en los datos del tratamiento de pacientes naïve a tratamiento con nucleósidos y en un pequeño número de pacientes que previamente recibieron lamivudina o adefovir. Los pacientes eran adultos con hepatitis B crónica HBeAg-positiva y HBeAg-negativa con enfermedad hepática compensada.

El número de pacientes de los ensayos clínicos que tuvieron sustituciones asociadas a lamivudina o adefovir en la línea de base era demasiado pequeño para alcanzar conclusiones sobre la eficacia.

Tenofovir no ha sido evaluado en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

ACCIÓN FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

Tenofovir disoproxil fumarato es un nucleósido diéster fosfonato acíclico análogo del monofosfato de adenosina. Tenofovir disoproxil fumarato requiere una hidrólisis del diéster inicial para la conversión a tenofovir y posteriores fosforilaciones a través de las enzimas celulares para formar tenofovir difosfato, un terminador de cadena obligado. Tenofovir difosfato inhibe la actividad de la transcriptasa reversa de HIV-1 y la polimerasa de HBV al competir con el sustrato natural 5'-trifosfato de deoxiadenosina y, después de la incorporación en el ADN, por terminación de la cadena del ADN. Tenofovir difosfato es un débil inhibidor de las α , β , ADN polimerasas de mamíferos y de la γ ADN polimerasa mitocondrial.

Actividad contra HIV

Actividad antiviral

La actividad antiviral de tenofovir contra aislados clínicos y de laboratorio de HIV-1 se evaluó en las líneas celulares linfoblastoides, células monocitos/macrófagos primarias y linfocitos sanguíneos periféricos. Los valores CE_{50} (concentración efectiva 50%) para tenofovir estuvieron en el rango de 0,04 μM a 8,5 μM . En los estudios de combinación de drogas de tenofovir con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (abacavir, didanosina, lamivudina, stavudina, zalcitabina, zidovudina), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina) e inhibidores de proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), se observaron efectos aditivos sinérgicos. Tenofovir exhibió actividad antiviral en cultivos celulares contra los clados de HIV-1 A, B, C, D, E, F, G y O (valores de CE_{50} que varían de 0,5 μM a 2,2 μM) y actividad específica de cepa contra HIV-2 (valores de CE_{50} que varían de 1,6 μM a 5,5 μM)

Resistencia

Se han seleccionado aislados de HIV-1 con susceptibilidad reducida a tenofovir en cultivos celulares. Estos virus expresaron una sustitución K65R en la transcriptasa reversa y mostraron una reducción de 2-4 veces en la susceptibilidad a tenofovir.

En el estudio 903 de pacientes naïve al tratamiento (tenofovir + lamivudina + efavirenz versus stavudina + lamivudina + efavirenz) el análisis genotípico de aislados de pacientes con falla virológica a lo largo de 144 semanas mostró que el desarrollo de sustituciones asociadas a resistencia a efavirenz y lamivudina ocurrió con mayor frecuencia y sin diferencias entre los dos grupos de tratamiento.

La mutación K65R ocurrió en 8/47 (17%) de los aislados obtenidos de pacientes en el grupo de tenofovir y en 2/49 (4%) de los aislados analizados de los pacientes en el grupo con stavudina. De los 8 casos en los que el virus desarrolló la mutación K65R en los pacientes tratados con tenofovir, en 7 la mutación se presentó durante las primeras 48 semanas de tratamiento, y en uno a la semana 96. En este estudio no se identificaron otras mutaciones que confirieran resistencia a tenofovir.

En el estudio 934, también en pacientes naïve a tratamiento previo (tenofovir + emtricitabina + efavirenz vs. zidovudina (AZT)/lamivudina (3TC) + efavirenz), el análisis genotípico de los aislados de HIV-1 obtenidos de todos los pacientes con carga viral > 400 copias/ml de ARN de HIV-1 en la semana 144 o con suspensión temprana del tratamiento mostró que las mutaciones asociadas con resistencia al efavirenz fueron las más frecuentes, y se desarrollaron por igual en ambos grupos. La mutación M184V, asociada con resistencia a emtricitabina y a lamivudina, se encontró en 2/19 de los aislados obtenidos de pacientes en el grupo con tenofovir+emtricitabina, y en 10/29 de los aislados obtenidos de los pacientes con zidovudina/lamivudina. A lo largo de las 144 semanas de tratamiento, no se encontró ningún aislado viral en que se hubiera desarrollado la mutación K65R, esto según análisis genotípicos convencionales.

Resistencia cruzada

Se ha reconocido resistencia cruzada entre ciertos inhibidores de la transcriptasa reversa. La mutación K65R reconocida para tenofovir también se reconoce en algunos pacientes infectados por HIV-1 tratados con abacavir, didanosina, o zalcitabina. Aislados de HIV-1 con esta mutación también muestran una menor susceptibilidad a emtricitabina y lamivudina. Por lo tanto, la resistencia cruzada entre estas drogas puede ocurrir en pacientes cuyo virus aloja la mutación K65R. Aislados de HIV-1 de pacientes (N = 20) cuyo HIV-1 expresó una media de 3 mutaciones de la transcriptasa reversa asociada con zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N), exhibieron una disminución de 3,1 veces en la susceptibilidad a tenofovir.

En los estudios 902 y 907 realizados en pacientes que habían recibido tratamiento (tenofovir+terapia anterior estándar comparada con placebo+terapia anterior estándar), 14/304 (5%) de los pacientes tratados con tenofovir con falla virológica a lo largo de la semana 96 tuvo una reducción de >1,4 veces (una mediana de 2,7 veces) de la susceptibilidad a tenofovir. Los análisis genotípicos de los aislados en la línea de base y con falla mostraron el desarrollo de la sustitución K65R en el gen de la transcriptasa reversa de HIV-1.

La respuesta virológica a la terapia de tenofovir ha sido evaluada respecto del genotipo viral en la línea de base (N=222) en pacientes que recibieron tratamiento que participaron en los estudios 902 y 907.

En estos estudios clínicos, el 94% de los participantes evaluados tuvieron aislados de HIV-1 basales que expresaron al menos una mutación debida al inhibidor nucleosídico de transcriptasa reversa. Estos incluyeron sustituciones de resistencia asociada con zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N), la sustitución asociada a resistencia a abacavir/ emtricitabina/ lamivudina (M184V) y otras. Además, la mayoría de los participantes evaluados tuvieron mutaciones asociadas con el uso de los inhibidores de proteasa (IP) o los inhibidores de transcriptasa reversa no nucleosídicos. Las respuestas virológicas de los pacientes en el subestudio genotípico fueron similares a los resultados del grupo general.

Se realizaron varios análisis exploratorios para evaluar el efecto de mutaciones específicas y los patrones de mutación en el resultado virológico de los pacientes tratados con tenofovir. Debido al gran número de potenciales comparaciones, no se realizó estudio estadístico. Se observaron Grados variables de resistencia cruzada a tenofovir en cepas con mutaciones preexistentes de resistencia a zidovudina; el Grado de resistencia pareció depender del número de mutaciones específicas. Los pacientes tratados con tenofovir cuyo HIV-1 expresó 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a zidovudina que incluían ya sea la mutación M41L o la L210W de la transcriptasa reversa mostraron respuestas reducidas a la terapia con tenofovir; sin embargo, estas respuestas fueron mayores a las obtenidas con placebo. La presencia de la mutación D67N, K70R, T215Y/F o K219Q/E/N al parecer no afectó las respuestas a la terapia con tenofovir. Los pacientes cuyos virus expresaron una sustitución L74V sin sustituciones asociadas a resistencia a zidovudina (N=8) redujeron la respuesta a tenofovir. Hay pocos datos disponibles de los pacientes cuyos virus expresaron una sustitución Y115F (N=3) sustitución Q151M(N=2) o inserción T69 (N=4) todos los cuales tuvieron respuesta reducida.

En el análisis preestablecido en el protocolo, la respuesta virológica a tenofovir no se redujo en pacientes con HIV-1 que expresaron la mutación M184V, asociada con resistencia a lamivudina /emtricitabina/ abacavir. En presencia de mutaciones asociadas a resistencia a la zidovudina, la mutación M184V no afectó las respuestas medias de la carga viral en pacientes tratados con tenofovir. La respuesta del ARN del HIV-1 en estos pacientes fue consistente hasta la semana 48.

Análisis fenotípicos en los estudios 902 y 907

La respuesta virológica a la terapia con tenofovir se evaluó con respecto al fenotipo basal (N = 100) en pacientes que ya habían recibido anti-retrovirales y que participaron en dos estudios controlados. El análisis fenotípico basal del

HIV-1 en los pacientes de estos estudios mostró una correlación entre la susceptibilidad basal a tenofovir y la respuesta a la terapia con este medicamento. En la Tabla 1 se resume la respuesta del ARN del HIV-1 en función de la susceptibilidad basal a tenofovir.

Tabla 1- Respuesta del ARN del HIV-1 a la semana 24 por susceptibilidad basal a tenofovir (intención de tratar)

Susceptibilidad a tenofovir basal ^b	Cambios en el ARN de HIV-1 ^c (N)
<1	-0,74 (35)
>1 y ≤ 3	-0,56 (49)
> 3 y ≤ 4	-0,3 (7)
>4	-0.12 (9)

^a la susceptibilidad a tenofovir fue determinada por ensayo antibiograma fenotípico recombinante (Virco)

^b número de veces en que aumentó la susceptibilidad respecto del wild-type.

^c cambio promedio de ARN del HIV-1 basal a lo largo de 24 semanas (DAVG 24) expresado como log₁₀ copias/ml.

Actividad contra HBV

Actividad antiviral

La actividad antiviral de tenofovir contra el HBV fue evaluado en la línea celular HepG2 2.2.15. Los valores de CE₅₀ (concentración efectiva 50) tuvieron un rango de 0,14 a 1,5 µM, con valores de CC₅₀ (concentración citotóxica 50) > 100 µM. En estudios de actividad antiviral de combinación en cultivos celulares de tenofovir con inhibidores de la transcriptasa reversa anti HBV emtricitabina, entecavir, lamivudina y telbivudina, no se observó actividad antagonista.

Resistencia

La resistencia genotípica acumulada al tenofovir ha sido evaluado anualmente por hasta 192 semanas en los estudios 0102,0103,0106 y 0108 con los pares de secuencias de aminoácidos de la transcriptasa reversa HBV aislados en el

pretratamiento y en tratamiento fue realizado usando un análisis de pacientes que recibieron por lo menos 24 semanas de monoterapia con Tenofovir y permanecieron con ADN de HBV > 400 copias/ml al final de cada año de estudio(o en la discontinuación del tratamiento con Tenofovir) utilizando un análisis de los pacientes que llegaron al final del estudio (as-treated en inglés) En la población naïve al tratamiento de los estudios 0102 y 0103, los pacientes HBeAg positivos tuvieron una mayor carga viral basal que los pacientes HBeAg negativos y una porción significativamente mayor de los sujetos permanecieron virémicos en el último punto de su monoterapia de Tenofovir. (14% vs 4.1%, respectivamente)

Aislados de HBV de los pacientes que permanecieron virémicos mostraron sustituciones emergentes del tratamiento (tabla siguiente) sin embargo no ocurrieron sustituciones específicas con una frecuencia suficiente como para ser asociadas con resistencia a Tenofovir (análisis genotípico o fenotípico).

Tabla 2 - Sustituciones aminoacídicas en individuos con viremia HBV en todos los estudios de Tenofovir

	Enfermedad hepática compensada		Enfermedad hepática descompensada (N=39) ^c
	Nucleótidos no tratados (N=417) ^a	Adefovir Dipivoxil tratados ^b	
Viremia en la última instancia del tratamiento con Tenofovir	34/417 (8%)	32/247 (13%)	7/39 (18%)
Sustituciones aminoacídicas emergentes del tratamiento ^d	17 ^e /31 (55%)	10/27 (37%)	3/5 (60%)

^a Pacientes no tratados con nucleótidos previamente de los estudios 0102 (n=246) y 0103 (n=171) recibiendo hasta 192 semanas con Tenofovir

^b Pacientes tratados previamente con Adefovir dipivoxil de los estudios 0102/0103 (n=195) y 0106 (n=52) recibiendo hasta 168 semanas de tratamiento con Tenofovir después de cambiar de Adefovir dipivoxil a Tenofovir. El estudio 0106, un ensayo aleatorizado, doble ciego, fase II de 168 semanas, se ha completado

^c Pacientes con enfermedad hepática descompensada del estudio 0108(n=39) que recibieron hasta 48 semanas de tratamiento con Tenofovir.

^d El denominador incluye a aquellos pacientes que fueron virémicos hasta la última instancia de la monoterapia y tenían datos evaluables de pares genotípicos

° De los 17 pacientes con sustituciones aminoacídicas emergentes del tratamiento de los estudios 0102 y 0103, 8 tenían sustituciones transitorias que no se detectaron en la última instancia del tratamiento con Tenofovir.

Resistencia cruzada

Se observó resistencia cruzada entre inhibidores de la transcriptasa reversa de HBV.

En ensayos basados en células, las cepas de HBV que expresaron las sustituciones rtV173L, rtL180 M, y rtM204I/V asociados con resistencia a lamivudina y telbivudina mostraron una susceptibilidad a tenofovir dentro de un rango de 0,7 a 3,4 veces comparado al virus wild type. Las sustituciones dobles rtL180M y rtM204I/V confirieron 3,4 veces de susceptibilidad reducida a tenofovir.

Las cepas de HBV que expresaron las sustituciones rtL180 M, rtT184G, rtS202G/I, rtM 204V y rtM250V asociadas con resistencia a entecavir mostraron una susceptibilidad a tenofovir dentro de un rango de 0,6 a 6,9 veces que el virus wild type. Una cepa de HBV que expresó rtL180M, rtT184G, rtS202I y rtM204V juntas tuvo una reducción de 6,9 veces en la susceptibilidad a tenofovir.

Las cepas de HBV que expresaron las sustituciones rtA191V y/o rtN236T asociadas a resistencia a adefovir exhibieron reducciones en la susceptibilidad a tenofovir dentro de un rango de 2,9 a 10 veces que el virus wild type.

Las cepas que contienen la sustitución rtA181T mostraron cambios en la susceptibilidad a tenofovir que alcanzaron un rango de 0,9 a 1,5 veces comparadas al virus wild type.

31 pacientes iniciando el tratamiento con Tenofovir en los estudios 0102, 0103, 0106 y 0108 alojaban HBV con sustituciones conocidas con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa reversa: 14 con sustituciones asociadas a resistencia a adefovir (rtA181T/V y/o rtN236T), 15 con sustituciones asociadas a resistencia a lamivudina (rtM204I/V), y 2 con sustituciones asociadas a resistencia a ambas. Después de 192 semanas de tratamiento con Tenofovir, 11 de los 14 pacientes con resistencia a adefovir HBV, 12 de los 15 pacientes con resistencia a lamivudina HBV, y uno de los dos pacientes con ambas resistencias alcanzaron y mantuvieron la supresión virológica. (HBV DNA



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®

0390



menor a 400 copias/mL). 3 de los 5 sujetos cuyos virus alojaban sustituciones tanto rtA181T/V como rtN236T permanecieron virémicos.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de tenofovir disoproxil fumarato se ha evaluado en voluntarios sanos e individuos infectados con HIV-1. La farmacocinética de tenofovir es similar entre estas poblaciones.

-Absorción: Tenofovir es una prodroga diéster soluble en agua del principio activo tenofovir. La biodisponibilidad oral de tenofovir en pacientes en ayunas es de aproximadamente 25%. Después de la administración oral de una dosis única de tenofovir disoproxil fumarato 300 mg a pacientes infectados por HIV-1 en ayunas, las concentraciones séricas máximas ($C_{máx}$) se alcanzan a las $1,0 \pm 0,4$ horas. Los valores de $C_{máx}$ y AUC son $0,30 \pm 0,09$ $\mu\text{g/ml}$ y $2,29 \pm 0,69$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente.

La farmacocinética de tenofovir es proporcional a la dosis en un rango de dosis de tenofovir de 75 a 600 mg y no se encuentra afectada por la dosificación repetida.

-Efectos de los alimentos en la absorción oral: La administración de tenofovir después de una comida rica en grasas (aprox.700 a 1000 calorías conteniendo 40 a 50 de grasa) aumenta la biodisponibilidad oral, con un aumento en el $\text{AUC}_{0-\infty}$ de tenofovir de alrededor del 40% y un aumento en la $C_{máx}$ de aproximadamente el 14%. Sin embargo, la administración de tenofovir con un comida liviana no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de tenofovir en comparación con la administración en ayunas de la droga. El alimento demora el tiempo para la $C_{máx}$ de tenofovir en aproximadamente 1 hora. La $C_{máx}$ y el AUC de tenofovir son $0,33 \pm 0,12$ $\mu\text{g/ml}$ y $3,32 \pm 1,37$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ después de múltiples dosis de tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día con alimentos, cuando el contenido de la comida no fue controlado.

-Distribución: La unión *in vitro* de tenofovir a las proteínas plasmáticas o séricas humanas es menor a 0,7 y 7,2%, respectivamente en el rango de concentración de tenofovir de 0,01 a 25 $\mu\text{g/ml}$. El volumen de distribución en el estado estacionario es $1,3 \pm 0,6$ l/kg y $1,2 \pm 0,4$ l/kg, después de la administración intravenosa de tenofovir 1,0 mg/kg y 3,0 mg/kg.

-Metabolismo y eliminación: Los estudios *in vitro* indican que ni tenofovir disoproxil ni tenofovir son sustratos de las enzimas CYP.

Después de la administración IV de tenofovir, aproximadamente el 70-80% de la dosis se recupera en la orina como tenofovir inalterado dentro de las 72 horas de la dosis. Después de la administración oral de una dosis única de tenofovir, la vida media de eliminación de tenofovir es de aproximadamente 17 horas. Después de dosis orales múltiples de tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día (con alimentos), $32 \pm 10\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina en 24 horas.

Tenofovir es eliminado por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Suele existir competencia por la eliminación con otros compuestos que también se eliminan por vía renal.

Poblaciones especiales

Raza: Hubo cantidades insuficientes de grupos raciales y étnicos distintos a los de raza caucásica, para determinar de manera adecuada las diferencias farmacocinéticas potenciales entre estas poblaciones.

Género: La farmacocinética de tenofovir es similar en pacientes masculinos y femeninos.

Pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores: El estado estacionario de la farmacocinética del tenofovir fue evaluado en 8 pacientes pediátricos infectados con HIV-1 (de 12 a menos de 18 años). La media (\pm SD) de la $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{0-\infty}$ son 0.38 ± 0.13 $\mu\text{g/ml}$ y 3.39 ± 1.22 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, respectivamente. La concentración en sangre de tenofovir lograda en estos pacientes pediátricos que recibían dosis diarias de Tenofovir 300mg fue similar a las logradas en adultos que recibían una dosis diaria de Tenofovir 300mg.

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en niños menores de 12 años.

Pacientes geriátricos: No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en ancianos (>65 años de edad)

La farmacocinética de tenofovir se altera en pacientes con deterioro renal (Ver Advertencias). En pacientes con clearance de creatinina <50 ml/min o con enfermedad renal estadio terminal que requiera diálisis, hubo un aumento de $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{0-\infty}$ de tenofovir. Se recomienda que el intervalo de dosificación para tenofovir sea modificado en pacientes con clearance de creatinina <50 ml/min o en pacientes con enfermedad renal estadio terminal que requieren diálisis.

Tabla 3 - Parámetros farmacocinéticos (promedio \pm SD) de tenofovir^a en pacientes con Grados variables de función renal

Clearance de creatinina basal (ml/min)	>80 (N=3)	50-80 (N=10)	30-49 (N=8)	12-29 (N=11)
C _{máx} (µg/ml)	0.34 \pm 0.03	0.33 \pm 0.06	0.37 \pm 0.16	0.60 \pm 0.19
AUC _{0-∞} (µg · hr/ml)	2.18 \pm 0.26	3.06 \pm 0.93	6.01 \pm 2.50	15.98 \pm 7.22
Cl/F (ml/min)	1043,7 \pm 115,4	807,7 \pm 279,2	444,4 \pm 209,8	177,0 \pm 97,1
Cl-renal (ml/min)	243,5 \pm 33,3	168,6 \pm 27,5	100,6 \pm 27,5	43,0 \pm 31,2

^a Dosis única de 300 mg de tenofovir

Tenofovir es eficientemente removido por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%. Después de una dosis única de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato, una sesión de cuatro horas de hemodiálisis removió alrededor del 10% de la dosis de tenofovir administrada.

POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada en adultos

Para el tratamiento de HIV-1 o hepatitis B crónica: la dosis de tenofovir disoproxil fumarato es 300 mg una vez por día por vía oral, con o sin alimentos.

En el tratamiento de hepatitis B crónica se desconoce la óptima duración del tratamiento.

Dosis recomendada en pacientes pediátricos (12 años de edad o mayores y con peso \geq 35 kg)

Para el tratamiento del HIV-1 en pacientes pediátricos: la dosis de tenofovir disoproxil fumarato es de 300mg una vez por día por vía oral, con o sin alimentos.

Ajuste de la dosis para deterioro renal.

Se produjeron aumentos significativos de las exposiciones a la droga cuando tenofovir se administró a pacientes con deterioro renal moderado a grave. Por lo tanto, el intervalo de dosificación de tenofovir debe ajustarse en pacientes con clearance de creatinina basal <50 ml/min utilizando las recomendaciones de la

siguiente tabla. La seguridad y eficacia de estas recomendaciones de ajuste del intervalo de dosificación no han sido clínicamente evaluadas, por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben monitorearse cuidadosamente en estos pacientes.

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 50-80 ml/min). Se debe realizar monitoreo de rutina de clearance de creatinina calculado y el fósforo sérico en pacientes con insuficiencia renal leve. (Ver Advertencias y Precauciones)

Tabla 4 - Ajuste de la dosis para pacientes con alteración del clearance de creatinina

	Clearance de Creatinina ^a (ml/min)			Pacientes en Hemodiálisis ^b
	≥ 50	30-49	10-29	
Intervalo de dosis recomendado de 300 mg	Cada 24 hs	Cada 48 hs	Cada 72 a 96 horas	Cada 7 días o después de un total de aproximadamente 12 horas de diálisis

^a Calculado utilizando el peso corporal ideal (delgado).

^b Por lo general una vez a la semana asumiendo tres sesiones de hemodiálisis de aproximadamente 4 horas de duración por semana. Tenofovir debe administrarse Después de finalizar la diálisis.

No hay información disponible para realizar recomendaciones sobre la dosificación en pacientes pediátricos de 12 años o más con problemas de deterioro renal.

La farmacocinética de tenofovir no ha sido evaluada en pacientes que no reciben hemodiálisis con clearance de creatinina <10 ml/min.; por lo tanto, no se dispone de recomendaciones para estos pacientes.

CONTRAINDICACIONES

Tenofovir esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS

Acidosis láctica / hepatomegalia severa con esteatosis

Se informaron acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de los análogos nucleósidos solos o en combinación con otros agentes antirretrovirales. Una gran parte de estos casos se produjeron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener particular precaución cuando se administran análogos nucleosídicos a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática; sin embargo, también se ha informado sobre casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos. Debe suspenderse el tratamiento con tenofovir en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que pudieran sugerir acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis aun en ausencia de marcados aumentos de transaminasas).

Exacerbación de la hepatitis luego de suspensión del tratamiento

La discontinuación de la terapia anti-HBV que incluye tenofovir, puede estar asociada con exacerbaciones agudas graves de hepatitis. Los pacientes infectados con HBV que discontinuaron tenofovir deben ser monitoreados estrechamente con seguimiento clínico y de laboratorio por al menos varios meses luego de la suspensión del tratamiento. Si es apropiado, la reanudación de la terapia anti hepatitis B deben ser justificado.

Nuevo inicio o empeoramiento de la insuficiencia renal

Tenofovir se elimina principalmente por el riñón. La insuficiencia renal, que incluye casos de falla renal aguda y síndrome de Fanconi (daño tubular renal con hipofosfatemia grave) se reportaron con el uso de tenofovir.

Se recomienda que el clearance de creatinina sea calculado en todos los pacientes previamente al inicio de la terapia y mientras sea clínicamente apropiado durante la terapia con tenofovir. El monitoreo de rutina del clearance de creatinina y el fósforo sérico debe ser realizado en pacientes con riesgo de insuficiencia renal, incluyendo aquellos pacientes que han experimentado previamente eventos renales mientras reciben adefovir.

Se recomienda ajustar el intervalo de dosificación en todos los pacientes con clearance de creatinina < 50 ml/min. No se dispone de datos de seguridad o eficacia en pacientes con disfunción renal que recibieron tenofovir utilizando estos lineamientos de dosificación, por lo tanto el beneficio potencial de la terapia con tenofovir debe ser evaluada contra el potencial riesgo de toxicidad renal.

Debe evitarse la administración de tenofovir con el uso concurrente o reciente de un agente nefrotóxico.

Coadministración con otros productos

Tenofovir no debe ser usado en combinación con medicamentos de combinación de dosis fija que contienen emtricitabina + tenofovir, emtricitabina + tenofovir + efavirenz o emtricitabina + tenofovir + rilpivirina ya que contienen tenofovir.

Tenofovir no debe administrarse en combinación con adefovir dipivoxil.

Pacientes con infección conjunta por virus HIV-1 y HBV

Debido al riesgo de desarrollo de resistencia al HIV-1, tenofovir debe ser usado solamente en pacientes coinfectados con HIV-1 y HBV como parte de un régimen de combinación antirretroviral apropiado.

Se debe ofrecer a todos los pacientes infectados por HBV la evaluación de los anticuerpos HIV-1 antes de iniciar la terapia con tenofovir. Se recomienda también que todos los pacientes con HIV-1 sean evaluados para ver la presencia de hepatitis B crónica antes de iniciar el tratamiento con tenofovir.

Efectos óseos

Se debe considerar evaluar la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores que tienen historias de fractura de hueso patológicas o tienen riesgo de osteopenia. Aunque el efecto de la suplementación con calcio y vitamina D no fue estudiada, tal suplementación

puede ser benéfica para todos los pacientes. Si se sospechan anomalías óseas, entonces se debe realizar la consulta profesional apropiada.

En pacientes infectados con HIV tratados con tenofovir en el estudio 903, durante 144 semanas, se observaron disminuciones de la densidad mineral ósea basal (DMO) en la columna vertebral lumbar y en la cadera en ambos grupos de estudio. En la semana 144, hubo un gran descenso del porcentaje medio desde el nivel basal estándar en la columna lumbar en pacientes que recibieron tenofovir + lamivudina + efavirenz (-2,2% ± 3,9) comparado con los pacientes que recibieron stavudina + lamivudina + efavirenz (-1,0 ± 4,6). Los cambios en la densidad mineral ósea en la cadera fueron similares entre los dos grupos de tratamiento (-2,8% ± 3,5 en el grupo de tenofovir vs -2,4% ± 4,5 en el grupo con stavudina). En ambos grupos, la mayor parte de la reducción en la densidad mineral ósea ocurrió en las primeras 24-48 semanas del estudio y esta reducción fue sostenida a través de la semana 144. 28 % de los pacientes tratados con tenofovir vs 21% de los pacientes tratados con stavudina perdieron al menos 5% de la densidad mineral ósea en la columna ó 7% de la densidad mineral ósea en la cadera. Fueron reportadas fracturas clínicamente relevantes (excluyendo dedos de la mano y el pie) en 4 pacientes en el grupo con tenofovir y en 6 pacientes en el grupo con stavudina. Además, hubo aumentos importantes en los marcadores bioquímicos de metabolismo óseo (fosfatasa alcalina sérica específica del hueso, osteocalcina sérica, c-telopéptido sérico, y N-telopéptido urinario) en el grupo de tenofovir referido al grupo de stavudina, sugiriendo aumento de la recaptación del hueso. Los niveles de hormona paratiroidea y los niveles de 1,25 vitamina D fueron más altos en el grupo de tenofovir. Excepto por la fosfatasa alcalina específica del hueso, estos cambios resultaron en valores que se mantuvieron dentro del rango normal. Se desconocen los efectos de los cambios asociados a tenofovir en la densidad mineral ósea y los marcadores bioquímicos sobre la salud del hueso a largo plazo y sobre el riesgo de fracturas futuras.

En un estudio clínico de pacientes pediátricos de 12 años o mayores infectados con HIV-1 (estudio 321) los efectos óseos eran similares a aquellos observados en los adultos. Bajo circunstancias normales la densidad mineral ósea se incrementa rápidamente en este grupo etario. En este estudio la tasa media de incremento óseo fue menor en el grupo tratado con tenofovir comparado con el grupo tratado con placebo. En la semana 48, 6 sujetos tratados con Tenofovir y 1 tratado con placebo tuvieron un descenso significativo (>4%) de la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar. Entre los 28 pacientes que recibieron 96 semanas de Tenofovir, los valores Z



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®

0390



(valores estándar) se redujeron hasta -0.341 para la columna lumbar y -0.458 para el todo el cuerpo. El crecimiento del esqueleto (altura) parece no verse afectada. Los marcadores de recambio óseo, en pacientes pediátricos de 12 años o mayores tratados con tenofovir, sugieren un aumento del recambio óseo consistente con los efectos observados en adultos.

Se desconocen los efectos de los cambios asociados a tenofovir en la densidad mineral ósea y los marcadores bioquímicos sobre la salud del hueso a largo plazo y sobre el riesgo de fracturas futuras.

Se reportaron casos de osteomalacia (asociado con tubulopatía proximal renal y que puede contribuir a fracturas) en asociación con el uso de tenofovir.

Los efectos del hueso de tenofovir no se han estudiado en pacientes con infección HBV crónica.

Redistribución de grasa

En pacientes que reciben terapia antirretroviral se observó la redistribución/acumulación de grasa corporal que incluye obesidad central, agrandamiento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, emaciación facial, agrandamiento de mamas y apariencia similar a la del síndrome de Cushing. Actualmente se desconoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos episodios. No se ha establecido una relación causal.

Síndrome de reconstitución inmune

El síndrome de reconstitución inmune fue reportado en pacientes infectados con HIV tratados con terapia antirretroviral combinado, que incluye tenofovir. Durante la fase inicial de el tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones indolentes o oportunistas residuales (tal como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) o tuberculosis) que puede necesitar evaluación y tratamiento más exhaustivos

Falla virológica temprana

20

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Los estudios clínicos en pacientes infectados con HIV demostraron que ciertos regímenes que contiene solo tres inhibidores nucleosídicos de transcriptasa reversa (INTR) son generalmente menos efectivo que los regímenes de drogas triples que contienen dos INTR en combinación con o bien un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa o un inhibidor de proteasa. En particular han sido reportadas falla virológica temprana y altas tasas de resistencia por sustitución. Por lo tanto, los regímenes de tres inhibidores nucleosídicos deben ser usados con cuidado. Los pacientes en una terapia que utiliza un régimen de únicamente 3 inhibidores nucleosídicos deben ser monitoreados con cuidado y debe considerarse una modificación del tratamiento.

PRECAUCIONES

Interacciones con otras drogas y otras formas de interacción

-Didanosina: La coadministración de tenofovir y didanosina debe ser realizadas con cuidado y los pacientes que reciben esta combinación deben ser monitoreados estrechamente para evaluar las reacciones adversas asociadas a didanosina. Didanosina debe ser suspendida en pacientes que desarrollan este tipo de reacciones adversas,

Cuando se administra tenofovir con didanosina, la $C_{máx}$ y el AUC de didanosina (administrada tanto bufferizada como en formulación con cubierta entérica) aumentaron significativamente. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Concentraciones más altas de didanosina pueden potenciar las reacciones adversas asociadas con didanosina que incluyen pancreatitis y neuropatía. La supresión de los recuentos de células CD4+ ha sido observada en pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF) con didanosina 400 mg por día.

En adultos que pesan >60 kg, la dosis de didanosina debe ser reducida a 250 mg cuando se coadministra con tenofovir. No hay datos disponibles para recomendar un ajuste de didanosina en pacientes adultos o pediátricos que pesan <60 kg. Cuando se coadministran tenofovir y didanosina en una formulación de cubierta entérica pueden ser ingeridos bajo condiciones de ayuno o con una comida liviana (< 40 Kcal, 20% de grasas). La coadministración de una formulación de comprimido bufferizado con tenofovir debe ser realizado bajo condiciones de ayuno.

0301

-Atazanavir: Atazanavir demostró aumentar las concentraciones de tenofovir. Se desconoce el mecanismo de acción de esta interacción. Los pacientes que reciben atazanavir y tenofovir deben ser monitoreados para evaluar las reacciones adversas asociadas a tenofovir. Tenofovir debe ser suspendido en pacientes que desarrollan este tipo de reacciones.

Tenofovir disminuye el AUC y la C_{min} de atazanavir. Cuando se coadministran con tenofovir, se recomienda que atazanavir 300 mg sea administrado con ritonavir 100mg. No debe coadministrarse atazanavir con tenofovir si no se agrega ritonavir.

-Lopinavir/ritonavir: Lopinavir/ritonavir demostraron aumentar las concentraciones de tenofovir. Se desconoce el mecanismo de acción. Los pacientes que recibieron lopinavir/ritonavir y tenofovir deben ser monitoreados para evaluar reacciones adversas asociadas a tenofovir. Tenofovir debe ser suspendido en pacientes que desarrollan este tipo de reacciones.

-Drogas que afectan la función renal: Debido a que tenofovir se elimina principalmente por los riñones, la coadministración de tenofovir con drogas que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa pueden aumentar las concentraciones séricas de tenofovir y/o aumentar las concentraciones de otras drogas eliminadas renalmente. Algunos ejemplos incluyen, pero no están limitados a, cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir y valganciclovir. Las drogas que disminuyen la función renal también pueden aumentar las concentraciones séricas de tenofovir. En el tratamiento de la hepatitis B crónica, tenofovir no debe ser administrado en combinación con adefovir dipivoxil.

Evaluación de las interacciones de drogas

A concentraciones sustancialmente mayor (aproximadamente 300 veces) que aquellas observadas *in vivo*, tenofovir no inhibió el metabolismo de drogas *in vitro* mediado por ninguna de las siguientes isoformas del CYP humano: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 o CYP2E1. Sin embargo, fue observada una pequeña (6%) pero estadísticamente significativa reducción en el metabolismo de sustratos de CYP1A4. En base a los resultados de los experimentos *in vitro* y el mecanismo de eliminación conocido de tenofovir, el potencial de interacciones mediadas por CYP que involucran tenofovir con otros medicamentos es bajo.

Tenofovir ha sido evaluado en voluntarios sanos en combinación con abacavir, atazanavir, didanosina, efavirenz, emtricitabina, entecavir, indinavir,



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®



lamivudina, lopinavir/ritonavir, metadona, nelfinavir, anticonceptivos orales, ribavirina, saquinavir/ritonavir y tacrolimus. Las tablas siguientes resumen los efectos farmacocinéticos de las drogas coadministradas sobre la farmacocinética de tenofovir y los efectos de tenofovir sobre la farmacocinética de la droga coadministrada.

Tabla 5 - Interacciones de drogas: cambios en los parámetros farmacocinéticos de tenofovir ^a en presencia de drogas coadministradas.

Droga coadministrada	Dosis de la droga coadministrada (mg)	N	% Cambio en los parámetros farmacocinéticos de tenofovir ^b (IC 90%)		
			C _{máx}	AUC	C _{mín}
Abacavir	300 una vez	8	↔	↔	NC
Atazanavir ^c	400 una vez al día x 14 días	33	↑ 14 (↑ 8 a ↑ 20)	↑ 24 (↑ 21 a ↑ 28)	↑ 22 (↑ 15 a ↑ 30)
Didanosina (cubierta entérica)	400 una vez	25	↔	↔	↔
Didanosina (bufferizada)	250 ó 400 una vez al día x 7 días	14	↔	↔	↔
Efavirenz	600 una vez al día x 14 días	29	↔	↔	↔
Emtricitabina	200 una vez al día x 7 días	17	↔	↔	↔
Entecavir	1 mg una vez al día x 10 días	28	↔	↔	↔
Indinavir	800 tres veces al día x 7 días	13	↑ 14 (↓ 3 a ↑ 33)	↔	↔
Lamivudina	150 dos veces al día x 14 días	15	↔	↔	↔
Lopinavir/ritonavir	400/100 2 veces al día x 14 días	24	↔	↑ 32 (↑ 25 a ↑ 38)	↑ 51 (↑ 37 a ↑ 66)
Nelfinavir	1250 dos veces al día x 14 días	29	↔	↔	↔
Saquinavir/ritonavir	1000/10 dos veces al día x 14 días	35	↔	↔	↑ 23 (↑ 16 a ↑ 30)
Tacrolimus	0,05 mg/kg dos veces al día x 7 días	21	↑ 13 (↑ 1 a ↑ 27)	↔	↔

^a pacientes que recibieron tenofovir 300 mg una vez al día



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®

03



^b aumento: ↑; descenso: ↓; sin efecto: ↔; NC: no calculado

^c información del prospecto de atazanavir

Luego de las dosis múltiples a pacientes negativos a HIV y HBV que reciben o bien terapia de mantenimiento de metadona crónica o anticonceptivos orales, o dosis simples de ribavirina, la farmacocinética de tenofovir en el estado estacionario fue similar a aquella observada en estudios previos, indicando falta de interacciones de drogas clínicamente significativas entre estos agentes y tenofovir.

Tabla 6 - Interacciones de drogas: cambios en los parámetros farmacocinéticos para drogas coadministradas

Droga coadministrada	Dosis de la droga coadministrada (mg)	N	% Cambio en los parámetros farmacocinéticos de tenofovir ^a (IC 90%)		
			C _{máx}	AUC	C _{mín}
Abacavir	300 una vez	8	↑ 12 (↓ 1 a ↑ 26)	↔	NA
Atazanavir ^b	400 una vez al día x 14 días	34	↓ 21 (↓ 27 a ↓ 14)	↓ 25 (↓ 30 a ↓ 19)	↓ 40 (↓ 48 a ↓ 32)
Atazanavir ^b	atazanavir/ritonavir 300/100 una vez al día x 42 días	10	↓ 28 (↓ 50 a ↑ 5)	↓ 25 ^c (↓ 42 a ↓ 3)	↓ 23 ^c (↓ 46 a ↑ 10)
Efavirenz	600 una vez al día x 7 días	30	↔	↔	↔
Emtricitabina	200 una vez al día x 7 días	17	↔	↔	↑ 20 (↑ 12 a ↑ 2)
Entecavir	1 mg una vez al día x 10 días	28	↔	↑ 13 (↑ 11 a ↑ 15)	↔
Indinavir	800 tres veces al día x 7 días	12	↓ 11 (↓ 30 a ↑ 12)	↔	↔
Lamivudina	150 dos veces al día x 7 días	15	↓ 24 (↓ 34 a ↓ 12)	↔	↔
Lopinavir ritonavir	lopinavir/ritonavir 400/100 dos veces al día x 14 días	24	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔
Metadona ^d	40-100 una vez al día x 14 días e	13	↔	↔	↔
Nelfinavir	1250 dos veces al día	29	↔	↔	↔



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®

0390



Metabolito M8	x 14 días		↔	↔	↔
Anticonceptivos orales ^f	etinilestradiol/norgestimato (ortotricileno) una vez al día x 7 días	20	↔	↔	↔
Ribavirina	600 una vez al día	22	↔	↔	NA
Saquinavir ritonavir	saquinavir/ritonavir 1000/100 dos veces al día x 14 días	32	↑ 22 (↑ 6 a ↑ 41) ↔	↑ 29 ^g (↑ 12 a ↑ 48) ↔	↑ 47 ^g (↑ 23 a ↑ 76) ↑ 23 ^g (↑ 3 a ↑ 46)
Tacrolimus	0,05 mg/kg dos veces al día x 7 días	21	↔	↔	↔

^a aumento : ↑; descenso: ↓; sin efecto : ↔; NA: no aplica

^b información del prospecto de atazanavir

^c en pacientes infectados con HIV, la adición de tenofovir DF a atazanavir 300 mg más ritonavir 100 mg, resultó en valores de AUC y C_{min} de atazanavir que fueron 2,3 y 4 veces mayores que los valores respectivos observados para atazanavir 400 mg cuando se administró solo.

^d las exposiciones de metadona R-(activo), S- y total fueron equivalentes cuando se dosificaron solos o con tenofovir.

^e pacientes individuales fueron mantenidos en su dosis de metadona estable. No se reportaron alteraciones farmacodinámicas (toxicidad opiode o signos de abstinencia).

^f las exposiciones a etinil estradiol y 17-deacetilnorgestimato (metabolito farmacológicamente activo) fueron equivalentes cuando se dosificaron solos o con tenofovir.

^g no se espera que hayan aumentos en el AUC y C_{min} clínicamente relevantes; por lo tanto no se requieren ajustes de dosis cuando se coadministran tenofovir y ritonavir/saquinavir.

La tabla 7 resume las interacciones medicamentosas entre tenofovir y didanosina. La coadministración de tenofovir y didanosina deben ser realizadas con cuidado. Cuando fue administrada con dosis múltiples de tenofovir, la C_{máx} y el AUC de didanosina 400 mg aumentaron significativamente. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Cuando didanosina 250 mg en cápsulas de cubierta entérica fue administrada con tenofovir, las exposiciones sistémicas a didanosina fueron similares a aquellas observadas con las cápsulas de cubierta entérica de 400 mg sola en condiciones de ayuno.

Tabla 7 - Interacciones de drogas: parámetros farmacocinéticos para didanosina en



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®

0390



presencia de tenofovir

Dosis de didanosina (mg) / método de administración	tenofovir método de administración ^a	N	% Diferencia (IC 90%) vs didanosina 400 mg solo, en ayuno ^b	
			C máx.	AUC
Comprimidos bufferizados				
400 una vez al día ^c x 7 días	Una hora de ayuno antes de didanosina	14	↑ 28 (↑ 11 a ↑ 48)	↑ 44 (↑ 31 a ↑ 59)
Cápsulas de cubierta entérica				
400 una vez en ayuno	Con comida, 2 horas después de didanosina	26	↑ 48 (↑ 25 a ↑ 76)	↑ 48 (↑ 31 a ↑ 67)
400 una vez, con comida	Simultáneamente con didanosina	26	↑ 64 (↑ 41 a ↑ 89)	↑ 60 (↑ 44 a ↑ 79)
250 una vez, en ayuno	Con comida, 2 horas después de didanosina	28	↓ 10 (↓ 22 a ↑ 3)	↔
250 una vez, en ayuno	Simultáneamente con didanosina	28	↔	↑ 14 (0 a ↑ 31)
250 una vez, con comida	Simultáneamente con didanosina	28	↓ 29 (↓ 39 a ↓ 18)	↓ 11 (↓ 23 a ↑ 2)

^a administración con comida fue con una comida liviana (aprox 373 Kcal, 20% de grasa)

^b aumento: ↑; descenso: ↓; sin efecto: ↔

^c incluye 4 pacientes que pesaban < 60 kg que recibieron ddl 250 mg.

Toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

El tenofovir y el tenofovir disoproxil fumarato administrado en estudios toxicológicos en ratas, perros y monos a exposiciones (basadas en las AUC) mayores o iguales a 6 veces las observadas en humanos, provocaron toxicidad ósea. En monos, la toxicidad ósea fue diagnosticada como osteomalacia. La osteomalacia que se observó en los monos pareció ser reversible con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con tenofovir. En ratas y perros, la toxicidad ósea se manifestó como una densidad

mineral ósea reducida. Se desconocen el o los mecanismos subyacentes de la toxicidad ósea.

Se observó toxicidad renal en 4 especies animales. En estos animales se observaron aumentos en la creatinina sérica, nitrógeno ureico sanguíneo, glucosuria, proteinuria, fosfaturia y/o calciuria y disminuciones en el fosfato sérico en Grados variables. Estas toxicidades se observaron a exposiciones (basadas en las AUC) 220 veces más elevadas que las observadas en seres humanos. Se desconoce la relación de las anomalías renales, particularmente la fosfaturia respecto de la toxicidad ósea.

Los estudios de carcinogénesis a largo plazo de tenofovir disoproxil fumarato en ratas y ratones se llevaron a cabo a exposiciones de hasta aproximadamente 16 veces (ratones) y 5 veces (ratas) mayores a aquellas observadas en humanos a la dosis terapéutica por infección con HIV-1. a la alta dosis en los ratones hembras, aumentaron los adenomas hepáticos a exposiciones 16 veces superior que aquella en humanos. En ratas, el estudio fue negativo respecto de hallazgos carcinogénicos a exposiciones de hasta 5 veces aquella observada en humanos a la dosis terapéutica.

El tenofovir disoproxil fumarato resultó mutagénico en el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y negativo en la prueba *in vitro* de mutagenicidad bacteriana (Prueba de Ames). En un ensayo *in vivo* de micronúcleo de ratón, el tenofovir disoproxil fumarato resultó negativo cuando se lo administró a ratones macho.

No hubo efectos sobre la fertilidad, apareamiento o el desarrollo embrionario temprano cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato a ratas macho y hembra a una dosis equivalente a 19 veces la dosis humana basada en las comparaciones de área de superficie corporal durante 28 días previos al apareamiento y a ratas hembras durante 15 días previos al apareamiento hasta el día 7 de gestación. Sin embargo, hubo una alteración del ciclo menstrual en las ratas hembra.

Embarazo

Embarazo categoría B: Se realizaron estudios de reproducción en ratas y conejos con dosis de hasta 14 a 19 veces la dosis humana basada en las comparaciones de área de superficie corporal y no revelaron evidencia de deterioro en la fertilidad o daño producido al feto debido al tenofovir. Sin

embargo, no se presentaron estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, tenofovir debe utilizarse durante el embarazo sólo si realmente es necesario.

Lactancia

Se recomienda que las madres infectadas con HIV-1 no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión postnatal por HIV-1. Los estudios en ratas demostraron que el tenofovir se excreta en la leche. Se desconoce si el tenofovir se excreta a través de la leche materna humana. Debido a la posibilidad de transmisión del HIV-1 y la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, **se deben dar instrucciones a las madres que no amamenten si están recibiendo tenofovir.**

Empleo en pediatría

Pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores

La seguridad de Tenofovir en pacientes de 12 a menores de 18 años está respaldada por información de un estudio aleatorizado en el cual Tenofovir fue administrado a pacientes infectados con HIV-1 previamente tratados. En este estudio el perfil farmacocinética de Tenofovir fue similar a aquel encontrado seguro y efectivo en ensayos clínicos en adultos.

En el estudio 321, 87 sujetos con experiencia en el tratamiento de 12 a menos de 18 años fueron tratados con Tenofovir (N=45) o placebo (N=42) en combinación con un régimen de base optimizado durante 48 semanas. La media basal del recuento de células CD4 fue 374 células/mm³ y la media basal en plasma fue 4.6 log₁₀ copias/mL. Al inicio del estudio, 90% de los pacientes alojaban sustituciones asociadas a resistencia a inhibidores de la transcriptasa reversa en sus aislados de HIV-1. En general, el estudio no pudo demostrar una diferencia en la respuesta virológica entre el grupo tratado con Tenofovir y el tratado con placebo. Análisis de subgrupo sugieren que la falta de diferencia en la respuesta virológica puede ser atribuible a los contrastes entre las ramas de tratamiento de la susceptibilidad a Tenofovir y el régimen de

base optimizado.

Aunque los cambios en el ARN HIV-1 en estos pacientes altamente experimentados en tratamientos fueron menos que los anticipados, la información farmacocinética y de seguridad comparada a la observada en adultos apoya el uso de Tenofovir en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores cuyo peso sea $\geq 35\text{kg}$ y cuyos HIV-1 asilados se espera sean sensibles a Tenofovir.

La seguridad y la efectividad en pacientes menores de 12 años no han sido establecidas.

Empleo en geriatría

Los estudios clínicos realizados con tenofovir no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes mayores a 65 años de edad para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes mayores debe ser cuidadosa, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida y de enfermedades concomitantes o terapia con otras drogas.

Pacientes con función renal alterada

Se recomienda que el intervalo de dosis para tenofovir sea modificado en pacientes con clearance de creatinina $< 50\text{ ml/min}$ o en pacientes con enfermedad renal estadio terminal que requieren diálisis.

REACCIÓNES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se detallan en la sección de Advertencias:

- Acidosis láctica/hepatomegalia con esteatosis
- Exacerbación aguda de la hepatitis
- Nuevo inicio o empeoramiento de la insuficiencia renal
- Disminución en la densidad mineral ósea
- Síndrome de reconstitución inmune

Reacciones adversas recogidas de la experiencia de los ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones que varían ampliamente, las frecuencias de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden ser comparadas directamente con las frecuencias de los ensayos clínicos de otros droga y pueden no reflejar las frecuencias observadas en la práctica.

Ensayos clínicos en pacientes con infección HIV

Más de 12.000 pacientes han sido tratados con tenofovir solo o en combinación con otros medicamentos antirretrovirales por períodos de 28 días a 215 semanas en ensayos clínicos y estudio de acceso expandido. Un total de 1.544 pacientes han recibido tenofovir 300 mg una vez al día en ensayos clínicos; alrededor de 11.000 recibieron tenofovir en estudios de acceso expandido.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 10%, Grados 2-4) identificadas a partir de cualquiera de los 3 ensayos clínicos controlados incluyeron rash, diarrea, cefalea, dolor, depresión, astenia y náuseas.

Pacientes naïve de tratamiento.

Estudio 903. Reacciones adversas emergentes del tratamiento: Las reacciones adversas más frecuentes observadas en un estudio controlado comparativo doble ciego en el cual 600 pacientes naïve de tratamiento recibieron tenofovir (N=299) o stavudina (N=301) en combinación con lamivudina y efavirenz durante 144 semanas (estudio 903) fueron eventos gastrointestinales leves a moderados y mareo.

Fueron frecuentes reacciones adversas leves (Grado 1) con una incidencia similar en ambos grupos e incluyeron mareo, diarrea y náuseas. Las reacciones adversas moderadas a graves emergentes del tratamiento se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8 - Reacciones adversas seleccionadas emergentes del tratamiento ^a (Grados 2-4) reportadas en ≥5% en cualquier grupo de tratamiento en el estudio 903 (0-144 semanas).

	Tenofovir+lamivudina+efavirenz	Stavudina+lamivudina+efavirenz
Cuerpo como un todo		
Cefalea	14%	17%
Dolor	13%	12%



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®



0390

Fiebre	8%	7%
Dolor abdominal	7%	12%
Dolor de espalda	9%	8%
Astenia	6%	7%
Sistema digestivo		
Diarrea	11%	13%
Náuseas	8%	9%
Dispepsia	4%	5%
Vómitos	5%	9%
Trastornos metabólicos		8%
Lipodistrofia ^b	1%	
Músculo esqueléticas		
Artralgia	5%	7%
Mialgia	3%	5%
Sistema nervioso		
Depresión	11%	10%
Insomnio	5%	8%
Mareos	3%	6%
Neuropatía periférica ^c	1%	5%
Ansiedad	6%	6%
Respiratoria	5%	5%
Neumonía		
Piel y apéndices	18%	12%
Eventos rash ^d		

^a frecuencias de reacciones adversas están basadas en los eventos adversos emergentes de tratamiento;

^b la lipodistrofia representa una variedad de eventos adversos descriptas por el investigador no un síndrome definido por protocolo

^c la neuropatía periférica incluye neuritis y neuropatía

^d el evento de rash incluye rash, prurito, rash maculopapular, urticaria, rash vesiculobuloso, y rash pustular.

Anormalidades de laboratorio: Con la excepción de la elevación del colesterol en ayunas y los triglicéridos en ayunas que fueron más frecuentes en el grupo de stavudina (40% y 9%) comparado con tenofovir (19 % y 1%) respectivamente, las anomalías de laboratorio observadas en este estudio ocurrieron con frecuencia similar en los grupos de tratamiento con tenofovir y stavudina. Un resumen de las anomalías de laboratorio Grado 3 y Grado 4

se proveen en la tabla 9.

Tabla 9 - Anormalidades de laboratorio Grado 3/ 4 reportadas en \geq 1% de los pacientes tratados con tenofovir en el estudio 903 (0-144 semanas)

	Tenofovir+lamivudina+efavirenz N=299	Stavudina+lamivudina+efavirenz N=301
Cualquier anormalidad de laboratorio \geq Grado 3	36%	42%
Colesterol en ayunas (>240mg/dl)	19%	40%
Creatinquinasa (H:>990 U/l) (M:>845 U/l)	12%	12%
Amilasa sérica (>175 U/l)	9%	8%
AST (H:>180 U/L) (M:170 U/L)	5%	7%
ALT (H.> 215 U/l) (M > 170 U/L)	4%	5%
Hematuria (> 100 glóbulos rojos por campo de gran aumento)	7%	7%
Neutrófilos (<750/mm ³)	3%	1%
Triglicéridos en ayunas (> 750 mg/dl)	1%	9%

Estudio 934. Reacciones adversas emergentes del tratamiento: En el estudio 934, 511 pacientes naïve a los antirretrovirales recibieron tanto tenofovir + emtricitabina administrada en combinación con efavirenz (N=257) o zidovudina/lamivudina administrado en combinación con efavirenz (N=254). Las reacciones adversas observadas en este estudio fueron generalmente consistentes con aquellas observadas en estudios previos en pacientes que experimentaron tratamiento o pacientes naïve de tratamiento.



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®

0390



Tabla 10 - Reacciones adversas emergentes de tratamiento seleccionadas (Grado 2-4) reportadas en $\geq 5\%$ en cualquier grupo de tratamiento en el estudio 934 (0-144 semanas)

	Tenofovir+emtricitabina+efavirenz	Zidovudina/lamivudina+efavirenz
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	9%	5%
Náuseas	9%	7%
Vómitos	2%	5%
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Fatiga	9%	8%
Infecciones e infestaciones		
Sinusitis	8%	4%
Infecciones del tracto respiratorio alto	8%	5%
Nasofaringitis	5%	3%
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	6%	5%
Mareo	8%	7%
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	9%	7%
Insomnio	5%	7%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		
Evento rash	7%	9%

^a las frecuencias de reacciones adversas están basadas en los eventos adversos emergentes de tratamiento, sin importar la relación con la droga en estudio

^b de las semanas 96 a la 144 del estudio, los pacientes recibieron un comprimido de dosis fija que contenía emtricitabina+tenofovir en lugar de comprimidos de tenofovir y emtricitabina por separado con efavirenz

^c el evento de rash incluye rash, rash exfoliativo, rash generalizado, rash macular, rash máculo



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®

0391



papular, rash prurítico y rash vesicular.

Anormalidades de laboratorio: Las anomalías de laboratorio observadas en este estudio fueron generalmente consistentes con aquellas observadas en los estudios previos.

Tabla 11 - Anormalidades de laboratorio importantes reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento en el estudio 934 (0-144 semanas)

	Tenofovir ^a +emtricitabina+efavirenz	Lamivudina/emtricitabina+efavirenz
	N=257	N=254
Cualquier anomalía de laboratorio \geq Grado 3	30%	26%
Colesterol en ayunas (>240 mg/dl)	22%	24%
Creatinina (H:>990 U/l) (M:>845 U/l)	9%	7%
Amilasa sérica (75 U/l)	8%	4%
Fosfatasa alcalina (>550 U/l)	1%	0%
AST (H:>180 U/L) (M:170 U/L)	3%	3%
ALT (H.> 215 U/l) (M > 170 U/L)	2%	3%
Hemoglobina (<8,0 mg/dl)	0%	4%
Hiperglucemia (>250 mg/dl)	2%	1%
Hematuria (>75 glóbulos rojos por campo de	3%	2%



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®

0390



gran aumento		
Glucosuria (≥3+)	<1%	1%
Neutrófilos (<750 /mm ³)	3%	5%
Triglicéridos en ayunas (>750 mg/dl)	4%	2%

^a de las semanas 96 a 144 del estudio los pacientes recibieron comprimidos de dosis fija de emtricitabina+tenofovir en lugar de comprimidos de tenofovir y emtricitabina por separado con efavirenz

Pacientes que experimentaron tratamiento

Reacciones adversas emergentes del tratamiento: Las reacciones adversas observadas en pacientes que habían experimentado tratamiento fueron generalmente consistentes con aquellas observadas en pacientes naïve al tratamiento e incluyen eventos gastrointestinales leves a moderados, como náuseas, diarrea, vómitos y flatulencia. Menos del 1% de los pacientes suspendieron la participación en los estudios clínicos debido a las reacciones adversas gastrointestinales (estudio 907).

Un resumen de las reacciones adversas moderadas a graves emergentes del informa en la tabla 12.

Tabla 12 - Reacciones adversas emergentes del tratamiento seleccionadas a (Grado 2-4) reportadas en ≥3 % en cualquier grupo de tratamiento en el estudio 907 (0-48 semanas)

	Tenofovir (N= 368) (semana 0-24)	Placebo (N=182) (semanas 0-24)	Tenofovir (N= 368) (semana 0-48)	Placebo cruzado a tenofovir (N=170) (semanas 24-48)
Cuerpo como un todo				
Astenia	7%	6%	11%	1%
Dolor	7%	7%	12%	4%
Cefalea	5%	5%	8%	2%
Dolor abdominal	4%	3%	7%	6%



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®

0390



Dolor de espalda	3%	3%	4%	2%
Dolor de pecho	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%
Respiratorio				
Neumonía	2%	0%	3%	2%
Sistema nervios				
Depresión	4%	3%	8%	4%
Insomnio	3%	2%	4%	4%
Neuropatía periférica ^b	3%	3%	5%	2%
Mareo	1%	3%	3%	1%
Piel y apéndices				
Eventos de rash ^c	5%	4%	7%	1%
Sudoración	3%	2%	3%	1%
Músculo esqueléticos				
Mialgia	3%	3%	4%	1%
Metabólicos				
Pérdida de peso	2%	1%	4%	2%

^a las frecuencias de las reacciones adversas están basadas en todos los eventos adversos emergentes del tratamiento, sin importar la relación con la droga en estudio

^b la neuropatía periférica incluye la neuritis periférica y neuropatía

^c el evento del rash incluye rash, prurito, rash méculopapular, urticaria, rash vesicular y rash pustular.

Anormalidades de laboratorio: Las anomalías de laboratorio observadas en este estudio ocurrieron con frecuencia similar en los grupos tratados con tenofovir y placebo. Un resumen de las anomalías de laboratorio Grado 3 y 4 se informan en la tabla 13.



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®

0397



Tabla 13 - Anormalidades de laboratorio grado 3/4 reportadas en $\geq 1\%$ de los pacientes en tratamiento en el estudio 907 (0-48 semanas)

	Tenofovir (N=368) (semanas 0-24)	Placebo (N=182) (semanas 0-24)	Tenofovir (N=368) (semanas 0-48)	Placebo cruzado con tenofovir (N=170) (semanas 24-48)
Cualquier anormalidad de laboratorio \geq Grado 3	25%	38%	35%	34%
Triglicéridos en ayunas (>750 mg/dl)	8%	13%	11%	9%
Creatinquinasa (H:>990 U/l) (M:>845 U/l)	7%	14%	12%	12%
Amilasa sérica (>1 > 175 U/l)	6%	7%	7%	6%
Glucosuria ($\geq 3+$)	3%	3%	3%	2%
AST (H:>180 U/L) (M:170 U/L)	3%	3%	4%	5%
ALT (H.> 215 U/l) (M > 170 U/L)	2%	2%	4%	5%
Glucosa sérica (>250 U/l)	2%	4%	3%	3%
Neutrófilos (<750 /mm ³)	1%	1%	2%	1%

Ensayos clínicos en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores infectados con HIV-1

La evaluación de las reacciones adversas se basa en un estudio randomizado de 87 pacientes pediátricos infectados con HIV-1 (de 12 a menos de 18 años) que recibieron tratamiento con Tenofovir (N=45) o placebo (N=42) en combinación con otros agentes retrovirales durante 48 semanas. Las reacciones

adversas observadas en los pacientes que recibieron tratamiento con Tenofovir fueron consistentes con aquellas observadas en estudios clínicos en adultos.

Los efectos óseos observados en los pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores fueron consistentes con aquellos observados en estudios clínicos a adultos.

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

Reacciones adversas emergentes del tratamiento: En ensayos clínicos controlados en pacientes con hepatitis B crónica (0102 y 0103), más pacientes tratados con tenofovir durante el periodo de doble ciego de 48 semanas experimentaron náuseas: 9% con tenofovir versus 2% con adefovir. Otras reacciones adversas reportadas emergentes del tratamiento en >5% de los pacientes tratados con tenofovir incluyeron: dolor abdominal, diarrea, cefalea, mareo, fatiga, nasofaringitis, dolor de espalda y rash cutáneo.

Durante la fase abierta del tratamiento con Tenofovir (semanas 48-192) en los estudios 0102 y 0103, menos del 1% de los pacientes (5/585) experimentaron un confirmado incremento en la creatinina sérica de 0.5 mg/dL respecto de su valor normal. No se observaron cambios importantes en el perfil de tolerancia (frecuencia, naturaleza o severidad de las reacciones adversas) en pacientes que continuaron el tratamiento con tenofovir hasta 192 semanas en estos estudios.

Anormalidades de laboratorio: Un resumen de las anomalías de laboratorio Grado 3 y 4 durante la semana 48 se proveen en la tabla 14. Las anomalías (grado 3/4) fueron similares en aquellos paciente que continuaron con el tratamiento con Tenofovir por 192 semanas en estos estudios.

Tabla 14 - Anormalidades de laboratorio Grado 3 /4 reportadas en ≥1% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato en estudios 0102 y 0103 (0-48 semanas)

	Tenofovir (N=426)	Adefovir (N=215)
Cualquier anomalía de	19%	13%

38



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®

0390



laboratorio \geq Grado 3		
Creatinquinasa (H: >990 U/l) (M: >845 U/l)	2%	3%
Amilasa sérica (>175 U/l)	4%	1%
Glucosuria ($\geq 3+$)	3%	<1%
AST (H: >180 U/L) (M: 170 U/L)	4%	4%
ALT (H: > 215 U/l) (M > 170 U/L)	10%	6%

La incidencia general de las elevaciones de ALT en tratamiento (definidos como ALT sérico > 2 x línea basal y > 10 x límite normal superior, con o sin síntomas asociados) fue similar entre tenofovir (2,6%) y adefovir (2%). Las elevaciones de ALT ocurrieron generalmente dentro de las primeras 4-8 semanas de tratamiento y fueron acompañadas por descensos en los niveles de ADN del HBV. Ningún paciente evidenció descompensación. Las exacerbaciones de ALT resolvieron típicamente dentro de las 4 a 8 semanas sin cambios en la droga en estudio.

Ensayos clínicos en pacientes con hepatitis B crónica y enfermedad hepática descompensada

En un estudio pequeño, randomizado, activamente controlado, doble ciego (0108) pacientes con hepatitis crónica y enfermedad hepática descompensada recibieron tratamiento con Tenofovir u otras drogas antivirales durante 48 semanas. Entre los 45 pacientes tratados con Tenofovir, las reacciones adversas de importancia más frecuentemente reportadas fueron dolor abdominal (22%), náusea (20%), insomnio (18%), prurito (16%), vómitos (13%), mareos (13%) y pirexia (11%). Dos de 45 (4%) sujetos murieron durante la semana 48 del estudio debido a la progresión de la enfermedad hepática. Tres de 45 (7%) pacientes discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso.

Cuatro de 45 (9%) experimentaron un incremento en la creatinina sérica de 5mg/dL (1 paciente también tuvo un fosforo sérico menor a 2mg/dL durante la semana 48) Tres de estos pacientes (cada uno de ellos con Child- Pugh score mayor o igual a 10 y el modelo para la enfermedad hepática terminal (en inglés MELD) mayor o igual a 14 al comienzo) desarrollaron una insuficiencia renal. Debido a que ambos, Tenofovir y la enfermedad hepática descompensada pueden tener un impacto en la función renal, la contribución de Tenofovir al deterioro renal en estas poblaciones es difícil de comprobar. Uno de 45 pacientes experimentó un brote hepático durante la semana 48 de tratamiento.

Experiencia postmarketing

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso postaprobación de tenofovir. Debido a que las reacciones postmarketing son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confianza su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición de la droga.

-Trastornos del sistema inmune: Reacción alérgica, que incluye angioedema

-Trastornos de metabolismo y nutrición: Acidosis láctica, hipocalemia, hipofosfatemia

-Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea

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

-Trastornos hepatobiliares: Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas (más frecuentemente AST, ALT gamma GT).

-Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: Rash

-Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo: Rabdomiolisis, osteomalacia (manifestada como dolor de hueso y que puede contribuir con fracturas), debilidad muscular, miopatía.

-Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal,

necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (que incluyen casos agudos), diabetes insípida nefrogénica, insuficiencia renal, aumento de creatinina, proteinuria, poliuria.

-Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Astenia

Las siguientes reacciones adversas clasificadas por sistema corporal más arriba, pueden ocurrir como consecuencia de tubulopatía proximal renal: rabdomiolisis, osteomalacia, hipocalcemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

SOBREDOSIFICACION

Se dispone de experiencia clínica limitada en dosis más elevadas que la dosis terapéutica de tenofovir 300mg. En el Estudio 901, se administraron 600 mg de tenofovir disoproxil fumarato a 8 pacientes por vía oral durante 28 días. No se informaron reacciones adversas serias. Se desconocen los efectos de dosis más elevadas.

Si ocurre una sobredosis, el paciente debe ser monitoreado para evidenciar toxicidad, y aplicar tratamiento estándar de soporte según sea necesario.

Tenofovir se remueve eficientemente por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%. Después de una dosis única de 300 mg de tenofovir, una sesión de 4 horas de hemodiálisis removió 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 PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

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

Información para el paciente

Lea el prospecto cuidadosamente antes de tomar tenofovir. Además, léalo cada vez que le prescriben tenofovir, en caso de que algo haya cambiado. Esta información no reemplaza la charla con su médico cuando empiece a tomar el medicamento ni los chequeos. Debe estar bajo cuidado de su médico cuando tome tenofovir. No cambie ni suspenda su medicamento sin antes hablar con su médico. Consulte con su médico si tiene alguna duda sobre tenofovir.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre tenofovir?

Algunas personas que toman medicamentos como tenofovir (análogos nucleosídicos) desarrollaron un estado clínico serio llamado acidosis láctica. La acidosis láctica puede ser una emergencia médica y puede requerir ser tratada en el hospital. Llame a su médico rápidamente si tiene los siguientes signos o síntomas de acidosis láctica.

- Si se siente muy débil o cansado
- Si tiene dolores musculares anormales
- Si tiene problemas para respirar
- Si tiene dolor de estómago con náuseas y vómitos
- Si tiene frío, especialmente en sus brazos o piernas
- Si se siente mareado
- Si tiene taquicardia o ritmo cardíaco irregular

Algunas personas que toman medicamentos como tenofovir desarrollaron problemas hepáticos serios llamados hepatotoxicidad, con agrandamiento (hepatomegalia) y grasa en el hígado (esteatosis). Llame a su médico rápidamente si tiene los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos.

- Su piel o la parte blanca de sus ojos se pone amarilla (ictericia)
- Su prona se vuelve oscura
- Su materia fecal se aclara
- No siente ganas de comer por algunos días o más
- Tiene ganas de vomitar
- Tiene dolor en el bajo vientre (dolor abdominal)

Tiene mayores probabilidades de tener acidosis láctica o problemas hepáticos si es mujer, tiene sobrepeso (obeso) o ha estado tomando medicamentos análogos de nucleosídicos, como tenofovir, durante un largo tiempo.

Si está infectado con el virus de hepatitis B (HBV), luego de suspender el tratamiento con tenofovir, necesitará seguimiento médico por varios meses. El seguimiento incluye exámenes médicos y controles sanguíneos para evaluar si el HBV empeoró. Los pacientes con infección por virus de hepatitis B, que toman tenofovir y luego lo discontinúan, pueden tener exacerbaciones de su hepatitis. Una exacerbación es cuando la enfermedad retorna repentinamente de un modo más grave que antes.

¿Qué debe contarle a su médico antes de tomar tenofovir?

Cuéntele a su médico:

- Si está embarazada o intentando quedar embarazada.
- Si está amamantando a un bebé.
- Si tiene problemas renales u óseos
- Si tiene problemas hepáticos incluyendo infección por virus de la hepatitis B
- Si tiene infección con HIV-1
- Cuéntele su estado clínico
- Cuéntele todos los medicamentos que toma, incluyendo los de venta libre y suplementos dietarios. Cuéntele especialmente si toma:

-Didanosina: tenofovir puede aumentar la cantidad de didanosina en su sangre. Usted tendrá que ser evaluado con mayor cuidado si toma conjuntamente didanosina con tenofovir. Si usted toma didanosina y tenofovir en conjunto su médica puede necesitar reducir la dosis de didanosina

-Atazanavir sulfato o lopinavir/ritonavir: estos medicamentos pueden aumentar la cantidad de tenofovir en su sangre, lo que puede resultar en más efectos adversos. Usted tendrá que ser evaluado con mayor cuidado si toma conjuntamente atazanavir con tenofovir. Tenofovir puede disminuir la cantidad de atazanavir en su sangre. Si usted está tomando tenofovir y atazanavir sulfato debería también tomar ritonavir.

Lleve una lista completa de todos los medicamentos que toma.

Haga una nueva lista cuando se incorporen nuevos medicamentos o suspenda alguno.

¿Cómo debo tomar este medicamento?

- Permanezca bajo cuidado de su médico cuando tome tenofovir. No cambie su tratamiento ni lo suspenda sin antes consultar con su médico.
- Tome tenofovir exactamente como su médico lo prescribió. Siga las indicaciones de su médico, exactamente como está escrito en el prospecto. Siga su esquema de dosis.
- Si toma tenofovir para tratar el HIV o si tiene infección conjunta con HIV y HBV y está tomando tenofovir, siempre tome tenofovir en combinación con otros medicamentos anti HIV. Tenofovir y otros productos como tenofovir probablemente pueden no funcionar en el futuro si no está tomando tenofovir con los otros medicamentos anti HIV, porque puede desarrollar resistencia a esos medicamentos.
- Hable con su médico acerca de hacer un test de HIV antes de empezar el tratamiento con tenofovir para tratar la hepatitis B crónica.
- La dosis usual de tenofovir es un comprimido una vez al día. Si tiene problemas renales, su médico puede recomendarle tomarlo con menor frecuencia.
- Tenofovir puede ser tomado con o sin alimentos.
- Cuando se le esté por acabar la medicación, pídale a su médico la receta. Esto es muy importante porque la cantidad de virus en su sangre puede aumentar si el medicamento se suspende aun por un pequeño tiempo. El virus puede desarrollar resistencia a tenofovir y hacerse más difícil de tratar.
- Sólo tome medicamentos que hayan sido prescritos para usted. No le facilite tenofovir a otras personas ni tome medicamentos prescritos para otra persona.

¿Qué tengo que hacer si me olvido de tomar una dosis?

Es importante que no olvide ninguna dosis. Si olvida una dosis de tenofovir, tómela tan pronto como sea posible, y luego tome su dosis siguiente a la hora regular. Si es casi la hora de su próxima dosis, no tome la dosis que se olvidó. Espere y tome la próxima dosis a la hora regular. No tome una dosis doble para compensar la que olvidó.

¿Qué pasa si tomo mucho tenofovir?

Si sospecha que tomó tenofovir en mayor cantidad que la dosis prescrita, llame al centro de intoxicaciones local o al servicio de emergencia. Del mismo



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®

0390



modo que con otros medicamentos, tenofovir debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

¿Qué debo evitar mientras tomo tenofovir?

No amamante a su bebé.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de tenofovir?

- *Estudios clínicos en pacientes con HIV-1:* Los efectos adversas más frecuentes de tenofovir son: rash, cefalea, dolor, diarrea, depresión, debilidad, y náusea. Efectos adversos menos frecuentes incluyen vómitos, mareo y gases intestinales.
Estudios clínicos en pacientes con hepatitis B crónica: El efecto adverso menos frecuente de tenofovir es la náusea. Efectos adversos menos frecuentes incluyen dolor abdominal, diarrea, cefalea, mareo, fatiga, síntomas de resfriado frecuentes como dolor de garganta, goteo de nariz, dolor de espalda y rash cutáneo.
- *Experiencia de comercialización:* otros efectos adversos reportados desde que tenofovir se comercializa incluyen: acidosis láctica, problemas renales (incluye deterioro o falla de la función renal), inflamación del páncreas, inflamación del hígado, reacciones alérgicas (incluyendo picazón o hinchamiento del rostro, labios, lengua o garganta), respiración entrecortada, dolor de estómago, y gran volumen de orina y sed causado por problemas renales. Se han reportado dolor y debilidad muscular, dolor óseo y ablandamiento del hueso (que puede contribuir a fracturas) como consecuencia de problemas renales.
- Algunos pacientes tratados con tenofovir habían tenido problemas renales. Si usted ha tenido problemas renales en el pasado o necesita tomar otra droga que pueda ocasionar problemas renales, su médico puede necesitar controles sanguíneos.
- Los controles de laboratorio muestran cambios en los huesos de pacientes tratados con tenofovir. Algunos pacientes con HIV tratados con tenofovir desarrollaron adelgazamiento de los huesos (osteopenia) que puede conducir a fracturas. Si tuvo problemas óseos en el pasado, su médico puede requerir controles adicionales o puede sugerir medicación adicional. Además, puede ocurrir dolor de huesos y ablandamiento óseo.

(lo que puede contribuir a fracturas) como consecuencia de los problemas renales.

- Los cambios en la grasa corporal han sido vistos en algunos pacientes que tomaban medicamentos anti HIV-1. Estos cambios pueden incluir cantidad aumentada de grasa en la parte superior de la espalda y cuello (joroba de búfalo), pechos, y alrededor de la parte principal de su cuerpo (tronco). Puede ocurrir pérdida de la grasa de las piernas, brazos y rostros. Actualmente se desconocen las causas y los efectos a largo plazo de estas condiciones.
- En algunos pacientes con infección por HIV avanzada (SIDA), los signos y síntomas de inflamación a partir de infecciones previas puede ocurrir rápidamente luego de que empiece el tratamiento anti HIV. Se cree que estos síntomas se deben a una mejoría en la respuesta inmune corporal, mejorando las condiciones del organismo para enfrentar las infecciones que puedan haberse presentado sin síntomas evidentes. Si usted reconoce algún síntoma de infección, por favor informe a su médico inmediatamente.
- Luego de suspender el tratamiento con tenofovir, algunos pacientes con HBV han tenido síntomas o controles sanguíneos que mostraron que su hepatitis había empeorado (exacerbaciones). Por lo tanto, su doctor debe controlar su estado de salud, incluyendo controles sanguíneos, por al menos varios meses después de haber suspendido el tratamiento con tenofovir. Cuénteles a su médico cualquier síntoma nuevo o infrecuente que reconozca después de suspender el tratamiento.
- Si usted tiene infección por HBV o está infectado con HBV en conjunto con HIV, puede tener una exacerbación de su hepatitis B, en la cual la enfermedad regresa repentinamente de peor manera que antes de haber suspendido tenofovir. No deje de tomar tenofovir sin el consejo de su médico. Después de suspender tenofovir, cuénteles a su médico cualquier síntoma nuevo, infrecuente o de empeoramiento que reconozca después de suspender el tratamiento. Después de suspender la toma de tenofovir, su doctor tendrá que seguir controlando su salud y realizando controles sanguíneos para evaluar el estado de su hígado por varios meses.

- Han aparecido otros efectos adversos en pacientes que toman tenofovir. Sin embargo, estos efectos adversos pueden haberse debido a otros medicamentos que los pacientes estaban tomando o a la misma enfermedad. Algunos de estos efectos adversos pueden ser serios.
- Esta lista de efectos adversos no está completa. Si tiene preguntas sobre efectos adversos consulte a su médico. Usted debe informarle inmediatamente cualquier síntoma nuevo o perdurable. Su médico esta preparado para ayudarlo a manejar estos efectos adversos.

¿Cómo debo almacenar este medicamento?

- Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.
- Almacénelo a temperatura ambiente. Debe permanecer estable hasta la fecha de vencimiento que figura en el envase.
- No guarde su medicamento en lugares muy fríos ni muy calurosos.
- No guarde medicamentos que están vencidos o que ya no necesite. Si va a tirar cualquier medicamento asegúrese de que los niños no lo encontrarán.

CONSERVACION

Mantener en su envase original, a temperaturas entre 15 y 30 °C. Protegido de la humedad.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 12, 24, 30, 48, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

*“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema medico actual.
No se lo recomiende a otras personas.”*

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO
MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 55406

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital (1427)
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en: Donato, Zurlo & CIA S.R.L.
Vicrofer S.R.L.
HLB Pharma Group S.A.
Argenpack S.A.
Arcano S.A.

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

W
"Fecha de revisión última....."