



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1047-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 31 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-0000-013448-12-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013448-12-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones SAVANT PHARM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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

precedentemente citadas.

Que la Dirección General 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 del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase a la firma SAVANT PHARM S.A. la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) la especialidad medicinal de nombre comercial NAFOVIR y nombre/s genérico/s TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, la que será elaborada en la República Argentina según los datos característicos que figuran como Anexo de la presente Disposición.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s que consta/n en IF-2018-04794188-APN-DERM#ANMAT; de prospectos/s que consta/n en IF-2018-04794630-APN-DERM#ANMAT; de información para el paciente que consta/n en IF-2018-04794819-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3º - Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los datos Identificatorios característicos autorizados en el Artículo 1º de la presente disposición.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - 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 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con los documentos autorizados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

ANEXO

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NAFOVIR.

Nombre/s genérico/s: TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SAVANT PHARM S.A. (Elaboración total) RUTA NACIONAL N° 19, Km. 204, PROVINCIA DE CÓRDOBA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: NAFOVIR.

Clasificación ATC: J05AF07.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN COMBINACIÓN CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR HIV-1 EN ADULTOS Y EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 12 AÑOS DE EDAD O MAYORES. INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA EN ADULTOS Y EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 12 AÑOS DE EDAD O MAYORES.

Concentración/es: 300 mg de TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6,6 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 30,4 mg, ALMIDÓN DE MAIZ PREGELATINIZADO 71,5 mg, CROSCARAMELOSA SÓDICA 40 mg, LACA ALUMINICA FDYC AZUL NRO 2 0,034 mg, ALCOHOL POLIVINILICO - DIÓXIDO DE TITANIO - POLIETILENGLICOL - TALCO 19,8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 660 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA, BLISTER DE AL/PVC/PE/PVDC.

Presentación: BLISTERS: Envases que contienen: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 100 y 500 Comprimidos Recubiertos, siendo las tres últimas para Uso Hospitalario Exclusivo.

Contenido por unidad de venta: BLISTERS: Envases que contienen: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 100 y 500 Comprimidos Recubiertos, siendo las tres últimas para Uso Hospitalario Exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-013448-12-6

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.01.31 18:24:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.31 18:24:36 -0300'



PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO (para Blister)

**NAFOVIR
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 7 comprimidos recubiertos*

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil) 300 mg

Excipientes: Almidón de maíz pregelatinizado, Croscaramelosa sódica, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, LAY AQ P50204P (compuesto por: Alcohol polivinílico, Polietilenglicol, Dióxido de titanio, Talco), Laca aluminica FD&C Blue N°2 C.I 73.015 c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar en envase bien cerrado a una temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

“MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.”

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

Elaborado por **SAVANT PHARM S.A.**

Ruta Nacional N° 19, Km 204 – Córdoba – CP. X2432XAB.

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fecha de última revisión:

Lote:

Vencimiento:

***Nota:** Este mismo rótulo se utilizará para las presentaciones de 10, 14, 28, 30, 50, 100 y 500 comprimidos recubiertos, siendo tres últimas presentaciones de Uso Hospitalario Exclusivo.

SAVANT PHARM S.A.
SEBASTIAN DAL POGGETTO
FARMACÉUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-04794188-APN-DERM#ANMAT



PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO (para Frasco)

**NAFOVIR
TENOFVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 30 comprimidos recubiertos*

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil) 300 mg

Excipientes: Almidón de maíz pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, LAY AQ P50204P (compuesto por: Alcohol polivinílico, Polietilenglicol, Dióxido de titanio, Talco), Laca aluminica FD&C Blue N°2 C.I. 73.015 c.s.

Posología: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar en envase bien cerrado a una temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

"MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS."

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

Elaborado por **SAVANT PHARM S.A.**

Ruta Nacional N° 19, Km 204 – Córdoba – CP. X2432XAB.

Director Técnico: Cristian Dal Poggetto, Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Certificado N°:

Revisión:

Lote:

Vencimiento:

***Nota:** Este mismo rótulo se utilizará para la presentación de 60, 100 y 500 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de Uso Hospitalario Exclusivo.


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACÉUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-04794188-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-04794188-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 29 de Enero de 2018

Referencia: 13448-12-6 RÓTULO NAFOVIR

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2018.01.29 12:25:12 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.01.29 12:25:12 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO

NAFOVIR

TÉNOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil) 300 mg
Excipientes: Almidón de maíz pregelatinizado, Croscaramelosa sódica, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, LAY AQ P50204P (compuesto por: Alcohol polivinílico, Polietilenglicol, Dióxido de titanio, Talco), Laca aluminica FD&C Blue N°2 C.I 73.015 c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

Código ATC: J05AF07

INDICACIONES:

NAFOVIR 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.

Hepatitis B crónica

Tenofovir está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y en pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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'-trifostato de desoxiadenosina 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 y ADN polimerasa mitocondrial.

Actividad contra HIV

Actividad antiviral

En la combinación de drogas de tenofovir con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (abacavir, didanosina, lamivudina, stavudina, zalcitabina, zidovudina), inhibidores no nucleosídicos 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 subtipos de HIV-1 A, B, C, D, E, F, G y O (valores de CE_{50} que varían de 0,5 μ M a 2,2 μ M) y actividad específica de cepa contra HIV-2 (valores de CE_{50} que varían de 1,6 μ M a 5,5 μ M).


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN D. POSSETTO
FARMACÉUTICO N.º P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-04794630-APN-DERM#ANMAT



Actividad contra HBV

Actividad antiviral

En la combinación en cultivos celulares de tenofovir con inhibidores de la transcriptasa reversa anti HBV emtricitabina, entecavir, lamivudina y telbivudina, no se observó actividad antagonista.

Farmacocinética:

-Absorción: Tenofovir es una pro-droga 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_{max}) se alcanzan a las $1,0 \pm 0,4$ horas. Los valores de C_{max} y AUC son $0,30 \pm 0,09$ $\mu\text{g/ml}$ y $2,29 \pm 0,69$ $\mu\text{g h/ml}$, 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 AUC de tenofovir de alrededor del 40% y un aumento en la C_{max} de aproximadamente el 14%. Sin embargo, la administración de tenofovir con una 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_{max} de tenofovir en aproximadamente 1 hora. La C_{max} y el AUC de tenofovir son $0,33 \pm 0,12$ $\mu\text{g/ml}$ y $3,32 \pm 1,37$ $\mu\text{g.h/ml}$ 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: 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).

SAVANT PHARM S.A.
CHRISTIAN DAL BOSSETTO
FARMACÉUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-04794630-APN-DERM#ANMAT



La farmacocinética de tenofovir se altera en pacientes con deterioro renal (Ver Advertencias). Se recomienda que el intervalo de dosificación para tenofovir sea modificado en pacientes con clearance de creatinina <50 ml/min o pacientes con enfermedad renal estadio terminal que requieren diálisis.

Tenofovir es eficientemente removido por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%.

POSOLOGÍA 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 > 35 Kg.): Para el tratamiento del HIV -1 o Hepatitis B Crónica 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 2- 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 300mg	Cada 24hs	Cada 48hs	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.

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIANA DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECCIÓN TÉCNICA

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-04794630-APN-DERM#ANMAT



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 debe 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 NAFOVIR.

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.


SAVANT PHARM S.A.
CRISTÓBAL FOGGETTO
FARMACÉUTICO M. P. 8121
DIRECTOR TÉCNICO


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-04794630-APN-DERM#ANMAT



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 NAFOVIR

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 huesos 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.

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

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

Síndrome de reconstitución inmune

El síndrome de reconstitución inmune fue reportado en pacientes infectados con HIV tratados con terapia antirretroviral combinada, que incluye tenofovir.

Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones indolentes u oportunistas residuales (tal como infección por Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecii (PCP) o tuberculosis) que pueden necesitar evaluación y tratamiento más exhaustivos.

Falla virológica temprana

Ciertos regímenes que contienen solo tres inhibidores nucleosídicos de transcriptasa reversa (INTR) son generalmente menos efectivos 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 tres 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 realizada 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_{max} 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.


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN NOEL POGGETTO
FARMACÉUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-04794630-APN-DERM#ANMAT



-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

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, lamivudina, lopinavir/ritonavir, metadona, nelfinavir, anticonceptivos orales, ribavirina, saquinavir/ritonavir y tacrolimus. 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.

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 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.

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

IF-2018-04794630-APN-DERM#ANMAT

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGETTO
FARMACUTICO M. P. 8121
DIRECTOR TECNICO

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada



Sin efectos sobre la fertilidad, apareamiento o el desarrollo embrionario temprano cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato a ratas macho y hembra.

Embarazo

Embarazo categoría B: En ratas y conejos dosis de hasta 14 a 19 veces las dosis humanas basadas en las comparaciones de área de superficie corporal 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 solo 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.

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

El perfil farmacocinético de Tenofovir fue similar a aquel encontrado seguro y efectivo en ensayos clínicos en adultos.

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 ≥ 35 kg y cuyos HIV-1 aislados se espera sean sensibles a tenofovir.

La seguridad y la eficacia en pacientes con hepatitis B crónica menores de 12 años o con un peso menor de 35 kg no han sido establecidas.

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

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


Empleo en geriatría

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 ml/min o en pacientes con enfermedad renal estadio terminal que requieren diálisis.


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACÉUTICO B. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Aporada

IF-2018-04794630-APN-DERM#ANMAT



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

Pacientes naïve de tratamiento

Fueron frecuentes reacciones adversas leves (Grado 1) que incluyeron mareo, diarrea y náuseas.

Las reacciones adversas moderadas a graves emergentes del tratamiento se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 • 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%
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%
Vómito	5%	9%
Trastornos metabólicos		
Lipodistrofia	1%	8%
Musculo 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		
Neumonía	5%	5%
Pie y apéndices		
Eventos rash ^d	18%	12%

IF-2018-04794630-APN-DERM#ANMAT

SAVANT PHARM S.A.
 CRISTIAN BAL ROGETTO
 FARMACÉUTICO M. P. 6121
 DIRECTOR TÉCNICO

SAVANT PHARM S.A.
 Elizabeth Pittón
 Apoderada



- a) frecuencias de reacciones adversas basadas en los eventos adversos emergentes del tratamiento;
- b) la lipodistrofia representa una variedad de eventos adversos descritos 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 mas frecuentes en el grupo de stavudina (40% y 9%) comparado con tenofovir (19 % y 1%) respectivamente, las anomalidades de laboratorio observadas en este estudio ocurrieron con frecuencia similar en los grupos de tratamiento tenofovir y stavudina. Un resumen de las anomalidades de laboratorio Grado 3 y Grado 4 se proveen en tabla 4.

Tabla 4 • Anormalidades de laboratorio Grado 3/ 4 reportadas

	Tenofovir+ Lamivudina+Efavirenz	Stavudina+ Lamivudina+Efavirenz
Cualquier anomalía de laboratorio >Grado3	36%	42%
Colesterol en ayunas (>240mg/dl)	19%	40%
Creatinquinasa (H:>990U/l) (M:>845U/l)	12%	12%
Amilasa sérica (>175U/l)	9%	8%
AST (H:>180U/l) (M:U/l)	5%	7%
ALT (H:>215U/l) (M:>170U/l)	4%	5%
Hematuria (>100 glóbulos rojos por campo de gran aumento)	7%	7%
Neutrófilos (<750/mm3)	3%	1%
Triglicéridos en ayunas (>750mg/dl)	1%	9%

SOBREDOSIFICACION

Se dispone de experiencia clínica limitada en dosis más elevadas que la dosis terapéutica de tenofovir 300mg.

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:

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DEL POGGETTO
FARMACÉUTICO T.º P. 0121
DIRECTOR TÉCNICO

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-04794630-APN-DERM#ANMAT



Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez
Tel.: (011) 4962 6666 / 2247
Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas
Tel.: (011) 4654 6648
Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA)
Tel.: (011) 4961 8447

Conservación:

Conservar el envase bien cerrado a una temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

Presentación:

Blisters:

Envases conteniendo 7, 10, 14, 28, 30, 50, 100 y 500 comprimidos recubiertos, siendo las tres últimas presentaciones de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Frascos:

Envases conteniendo 30, 60, 100 y 500 comprimidos recubiertos, siendo las tres últimas presentaciones de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTO ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Elaborado en **SAVANT PHARM S.A.**
Complejo Industrial RN N° 19, Km 204
Córdoba, CP: X2432XAB
Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico

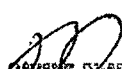
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Certificado N°:

Fecha de última revisión:

Lote:

Vencimiento:


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIÁN DAL POGGETTO
FARMACÉUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-04794630-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-04794630-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 29 de Enero de 2018

Referencia: 13448-12-6 PROSPECTO NAFOVIR

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.29 12:26:27 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.29 12:26:28 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NAFOVIR **TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg** Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN


Cada comprimido recubierto contiene:


Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil) 300 mg
Excipientes: Almidón de maíz pregelatinizado, Croscaramelosa sódica, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, LAY AQ P50204P (compuesto por: Alcohol polivinílico, Polietilenglicol, Dióxido de titanio, Talco), Laca aluminica FD&C Blue N°2 C.I 73.015 c.s.

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **NAFOVIR** y cada vez que reabastezca su receta. Puede haber información nueva. Esta información no reemplaza la consulta con su médico acerca de su afección médica o su tratamiento

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de NAFOVIR?
NAFOVIR puede provocar efectos secundarios graves que incluyen:

1. **Empeoramiento de la infección de hepatitis B.** Su infección por el virus de la hepatitis B (VHB) puede empeorar (rebotar) si toma **NAFOVIR** y luego deja de tomarlo. Un "rebote" es cuando su infección por el VHB vuelve repentinamente de una manera peor que antes.
 - No deje que se le agote **NAFOVIR**. Reabastezca su receta o hable con su médico antes de que se le agoten por completo las dosis de **NAFOVIR**.
 - No interrumpa la toma de **NAFOVIR** sin antes hablar con su médico.
 - Si deja de tomar **NAFOVIR**, será necesario que su médico examine su estado de salud con frecuencia y le realice análisis de sangre periódicos para controlar su infección por el VHB. Informe a su médico sobre cualquier síntoma nuevo o inusual que pueda presentar después de interrumpir el uso de **NAFOVIR**.


SAVANT PHARM S.A.
CRISTINA DAL ROGETTO
FARMACEUTICA S. P. 6121
DIRECTORA TÉCNICA


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-04794819-APN-DERM#ANMAT



2. Hable con su médico para realizarse una prueba del VIH antes de comenzar el tratamiento con NAFOVIR para la hepatitis B crónica. También debe realizarse una prueba para detectar la presencia del VHB si toma NAFOVIR para el tratamiento del VIH.

¿Qué es NAFOVIR?

NAFOVIR es un medicamento de venta bajo receta que se emplea:

1. Con otros medicamentos antivirales para tratar el virus de la inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más. El VIH es el virus que causa el SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).
 - Cuando se administra con otros medicamentos contra el VIH, **NAFOVIR** puede ayudar a reducir la cantidad de VIH presente en la sangre (lo que se denomina "carga viral"). **NAFOVIR** también puede ayudar a incrementar la cantidad de linfocitos (T) CD4+ en la sangre, los cuales ayudan a combatir otras infecciones. La reducción de la cantidad de VIH y el aumento de linfocitos (T) CD4+ en la sangre pueden ayudar a mejorar el sistema inmunitario, lo cual puede reducir el riesgo de muerte o las infecciones que pueden aparecer cuando el sistema inmunitario se debilita (infecciones oportunistas).
 - **NAFOVIR no cura la infección por el VIH ni el SIDA.** Las personas que toman **NAFOVIR** pueden presentar infecciones u otras enfermedades asociadas a la infección por el VIH.
 - Debe recibir un tratamiento contra el VIH continuo para controlar la infección y reducir las enfermedades asociadas al VIH.
 - Es fundamental que permanezca bajo observación de su médico.
2. Para tratar el virus de la hepatitis B crónica (a largo plazo) en pacientes de 12 años o más.
 - **NAFOVIR** no cura el VHB.
 - **NAFOVIR** puede disminuir la cantidad de VHB presente en el cuerpo.
 - **NAFOVIR** puede mejorar la afección del hígado.
 - Se desconocen los efectos de la administración a largo plazo de **NAFOVIR** para el tratamiento de la infección de la hepatitis B crónica.
 - Se desconoce si **NAFOVIR** es seguro y eficaz para el tratamiento de la hepatitis B crónica en niños menores de 12 años.

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGETTO
FARMACEUTICO N. P. 8121
DIRECTOR TÉCNICO

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-04794819-APN-DERM#ANMAT



¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar NAFOVIR?

Antes de tomar NAFOVIR, informe a su médico si usted:

- tiene problemas hepáticos, incluida la infección por el virus de la hepatitis B (VHB);
- tiene problemas renales;
- tiene problemas óseos;
- tiene cualquier otra afección médica, incluida la infección por el VIH
- está embarazada o planea quedarse embarazada. Se desconoce si NAFOVIR producirá daños en el feto;
- está amamantando o planea amamantar. **No debe amamantar si está tomando NAFOVIR.** EL tenofovir se excreta en la leche materna. No debe amamantar, ya que existe el riesgo de transmitir el VIH al bebé. Hable con su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluso los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. NAFOVIR puede afectar a la manera en que actúan los medicamentos, así como otros medicamentos pueden afectar a la manera en que actúa NAFOVIR.

No tome NAFOVIR si además toma:

- otros medicamentos que contienen tenofovir
- adefovir


Especialmente, informe a su médico si toma los siguientes medicamentos:

- didanosina
- atazanavir
- darunavir
- lopinavir con ritonavir
- ledipasvir con sofosbuvir
- sofosbuvir con velpatasvir

Debe conocer los medicamentos que toma. Lleve una lista de sus medicamentos y muéstrasela a su médico o farmacéutico cuando le receten un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar NAFOVIR?

- Vea "¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de NAFOVIR?"


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN D'AGOSTINO
FARMACÉUTICO M. P. 8121
DIRECTOR TÉCNICO

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-04794819-APN-DERM#ANMAT



- Tome **NAFOVIR** exactamente del modo en que se lo indique su médico.
- Tome **NAFOVIR** a la misma hora todos los días.
- La dosis habitual de **NAFOVIR** para los adultos y niños de 12 años de edad o más es de un comprimido de 300 mg por día.
- Si es un adulto con problemas renales, es posible que su médico le indique que tome **NAFOVIR** con una frecuencia menor.
- Tome los comprimidos de **NAFOVIR** por vía oral, con o sin alimentos.
- No omita ninguna dosis de **NAFOVIR**. Si se olvida una dosis de **NAFOVIR**, toma la dosis omitida en cuanto lo recuerde. Si ya es casi la hora de su siguiente dosis de **NAFOVIR**, no tome la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis de **NAFOVIR** en el horario habitual.
- Si toma demasiado **NAFOVIR**, diríjase al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247

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


Optativamente otros centros de Intoxicaciones.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de NAFOVIR?

NAFOVIR puede provocar efectos secundarios graves que incluyen:

- Vea "¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de **NAFOVIR**?"
- Pueden aparecer **problemas renales nuevos o empeoramiento de los problemas renales ya existentes, incluso insuficiencia renal**, en algunas personas que toman **NAFOVIR**. Su médico le realizará análisis de sangre para verificar el estado de los riñones antes de que comience a tomar **NAFOVIR**. Si usted tuvo problemas renales antes o tiene que tomar otro medicamento que le puede causar problemas renales, es posible que su médico necesite realizarle análisis de sangre para verificar el estado de los riñones durante su tratamiento con **NAFOVIR**.
- Pueden presentarse problemas óseos en algunas personas que toman **NAFOVIR**. Los problemas óseos incluyen dolor óseo y ablandamiento o adelgazamiento de los huesos (lo que podría causar fracturas). Es posible que su médico necesite realizarle pruebas adicionales para verificar el estado de los huesos.


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL ROGGETTO
FARMACÉUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-04794819-APN-DERM#ANMAT



- Algunos pacientes que toman medicamentos antivirales como **NAFOVIR** han desarrollado una condición denominada acidosis láctica (un compuesto en la sangre del ácido láctico, la misma sustancia que hace que sus músculos ardan cuando realiza ejercicio pesado). Los síntomas de la acidosis láctica incluyen náuseas, vómitos, malestar estomacal no habitual o inesperado y debilidad. Si observa que estos síntomas o si su condición médica varía repentinamente, llame a su médico de inmediato.
- Cuando comienza a tomar medicamentos contra el VIH, pueden producirse **cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunológica)**. Es posible que su sistema inmunitario se fortalezca y comience a combatir infecciones que han permanecido ocultas en el cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su médico si comienza a tener síntomas nuevos después de comenzar a usar su medicamento contra el VIH.

Los efectos secundarios más comunes en las personas que toman **NAFOVIR** son:

- náuseas
- erupción cutánea
- diarrea
- dolor de cabeza
- problemas hepáticos severos
- dolor
- depresión
- debilidad

En algunas personas que presentan infección por VHB avanzado, otros efectos secundarios comunes pueden ser:

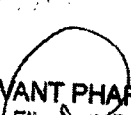
- problemas de sueño
- picazón
- vómitos
- mareos
- fiebre

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le provoca molestias o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de **NAFOVIR**. Si desea obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para recibir asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL ROGGETTO
FARMACÉUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-04794819-APN-DERM#ANMAT



Comunicación de efectos no deseados

Si experimenta cualquier efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en el prospecto. También puede ponerse en contacto con el Servicio de Atención al Cliente de SAVANT PHARM S.A., llamando al teléfono +54 (11) 0800-444-32267.

"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 al 0800-333-1234".

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Conservación de NAFOVIR

- Almacene **NAFOVIR** a una temperatura ambiente entre 15°C y 30° C.
- Conserve **NAFOVIR** en su envase original.
- Mantenga **NAFOVIR** y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre NAFOVIR:

En ocasiones, los medicamentos se recetan con fines distintos de los indicados en la información para el paciente. No use **NAFOVIR** para una afección para la cual no se haya recetado. No administre **NAFOVIR** a otras personas, aun cuando tengan la misma

afección que usted. Puede ser perjudicial para ellos.

Evite hacer cosas que puedan transmitir el VHB o el VIH-1 a otras personas.

- **No comparta ni reutilice agujas u otros equipos de inyección.**
- **No comparta artículos personales que puedan tener sangre o líquidos corporales, como los cepillos de dientes y las hojas de afeitar.**
- **No tenga ningún tipo de relación sexual sin usar protección.** Tenga siempre un comportamiento sexual seguro, usando preservativos de látex o poliuretano para reducir las probabilidades de contacto sexual con el semen, las secreciones vaginales o la sangre.

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DEL REGGETTO
FARMACÉUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-04794819-APN-DERM#ANMAT



Se encuentra disponible una vacuna que protege a las personas en riesgo de infectarse con el VHB. Puede preguntar a su médico acerca de cómo obtener información adicional sobre esta vacuna.

Este prospecto resume la información más importante sobre **NAFOVIR**. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitar a su farmacéutico o a su médico que le proporcionen información sobre **NAFOVIR** escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de **NAFOVIR**?

Principio activo: tenofovir disoproxil fumarato.

Excipientes: Almidón de maíz pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina.

Recubrimiento de los comprimidos: Los comprimidos están recubiertos con LAY AQ P50204P (compuesto por: Alcohol polivinílico, Polietilenglicol, Dióxido de titanio, Talco), Laca aluminica FD&C Blue N°2 C.I 73.015.

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

“MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Elaborado por **SAVANT PHARM S.A.**

Ruta Nacional N° 19, Km 204 – Córdoba – CP. X2432XAB

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Fecha de última revisión:

Lote:

Vencimiento:


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIÁN DAL POGGETTO
FARMACÉUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-04794819-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-04794819-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 29 de Enero de 2018

Referencia: 13448-12-6 INFORMACIÓN PACIENTE NAFOVIR

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.29 12:26:58 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.29 12:26:59 -03'00'

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO **58642**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica, de acuerdo a lo solicitado por la firma SAVANT PHARM S.A., que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes Datos Identificatorios Característicos:

Nombre comercial: NAFOVIR.

Nombre/s genérico/s: TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SAVANT PHARM S.A. (Elaboración total) RUTA NACIONAL Nº 19, Km. 204, PROVINCIA DE CÓRDOBA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: NAFOVIR.

Clasificación ATC: J05AF07.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN COMBINACIÓN CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR



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
(C1084AAD), CABA

HIV-1 EN ADULTOS Y EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 12 AÑOS DE EDAD O MAYORES. INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA EN ADULTOS Y EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 12 AÑOS DE EDAD O MAYORES.

Concentración/es: 300 mg de TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6,6 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 30,4 mg, ALMIDÓN DE MAIZ PREGELATINIZADO 71,5 mg, CROSCAMELOSA SÓDICA 40 mg, LACA ALUMINICA FDYC AZUL NRO 2 0,034 mg, ALCOHOL POLIVINILICO - DIÓXIDO DE TITANIO - POLIETILENGLICOL - TALCO 19,8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 660 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA, BLISTER DE AL/PVC/PE/PVDC.

Presentación: BLISTERS: Envases que contienen: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 100 y 500 Comprimidos Recubiertos, siendo las tres últimas para Uso Hospitalario Exclusivo.

Contenido por unidad de venta: BLISTERS: Envases que contienen: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 100 y 500 Comprimidos Recubiertos, siendo las tres últimas para Uso Hospitalario Exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses



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



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Forma de conservación: TEMPERATURA; hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

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

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-0000-013448-12-6

DISPOSICION Nº:

1047

31 ENE 2018


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
ANMAT.

DICTAMEN DE ACEPTACION- ASUNTOS JURIDICOS

1047

EXPEDIENTE :	1-0047-0000-013448-12-6	ENCUADRE	1.2.1.a
LABORATORIO:	SAVANT PHARM S.A.		
PRODUCTO:	NAFOVIR		

Acreditación de la Representación Legal
No corresponde evaluar dicho ítem.

Acreditación de Personería

La personería invocada por el firmante de fs.2 y siguientes se acredita con la consulta a la base de datos de esta Administración Nacional.

Documentación probatoria del consumo del Producto similar en el mercado interno de un País que integra la nómina del Anexo I del Decreto 150/92, según RC 748/92 (MSAS) y 988/92 (MEyOSP)(Evidencia de Comercialización).

La documentación que acredita el registro de un producto similar en el país se agrega a fs. 14/15 y surge de la consulta efectuada al VNM.

Encuadre del trámite

Artículo 3° del Decreto 150/92 (t.o. Decreto 177/93).

Intervención de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos.

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

Intervención del I.N.A.M.E.

El INAME ha tomado la intervención de su competencia.

Intervención del Departamento de Registro:

El Dirección de Gestión de Información Técnica ha tomado la intervención de su competencia.

En caso de intervención de terceros, Nota o contrato.

No corresponde evaluar dicho ítem.

En virtud de lo expuesto, y encontrándose cumplidos los recaudos exigidos por el Artículo 3ro. del Decreto 150/92, esta Dirección de Asuntos Jurídicos no formula objeciones de orden legal y/o formal respecto de lo actuado, por lo que eleva los obrados con el visado del proyecto de disposición adjunto, como constancia de su intervención.



Firma y Sello

Abog. MARIA LAURA DO CARMO
Directora de Asuntos Regulatorios
y Administrativos
Dirección General de Asuntos Jurídicos
A.N.M.A.T.

DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS

Buenos Aires, 24 de enero de 2018

Dictamen n° 000172/18