



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-109215288-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-109215288-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VIDARA / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg; aprobado por Certificado N° 57.204.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada VIDARA / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-137315250-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-137315428-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.204, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-109215288-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.01.30 17:02:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.30 17:02:04 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

VIDARA

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: Oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg

Excipientes: Estearato de magnesio 13,4 mg, Celulosa microcristalina 116,37 mg, Almidón pregelatinizado 46,9 mg, Indigo carmín laca aluminica 0,10 mg, Croscarmelosa sódica 40,0 mg, Opadry II HP F28751 20,10 mg, Lactosa monohidrato c.s.p. 690 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antirretroviral. Código ATC: J05AF07

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Infeción por VIH-1

Vidara está indicado en combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1.

En adultos, la demostración del beneficio de tenofovir disoproxilo en pacientes infectados por VIH-1 se basa en los resultados de un ensayo en pacientes *naïve*, incluyendo pacientes con una carga viral alta (>100.000 copias/ml) y de ensayos en los cuales tenofovir disoproxilo se añadió al tratamiento base estable, (principalmente terapia triple) en pacientes previamente tratados con fármacos antirretrovirales que experimentaron fallo virológico temprano (< 10.000 copias/ml, teniendo la mayoría de los pacientes < 5.000 copias/ml).

Vidara también está indicado para el tratamiento de adolescentes infectados por el VIH-1, con resistencia a los INTI o toxicidades que impidan el uso de fármacos de primera línea, de 12 a < 18 años.

La elección de Vidara como tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH-1 pretratados debe basarse en la prueba de resistencia viral del paciente y/o el historial de tratamiento de los pacientes.

Infeción por hepatitis B

Vidara está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con:

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

- enfermedad hepática compensada, con evidencia de replicación viral activa, con niveles plasmáticos de alanina aminotransferasa (ALT) elevados de forma continuada y evidencia histológica de inflamación activa y/o fibrosis.
- evidencia de virus de la hepatitis B con resistencia a lamivudina.
- enfermedad hepática descompensada.

Vifdara está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adolescentes de 12 a < 18 años de edad con: enfermedad hepática compensada y evidencia de enfermedad inmune activa, es decir, replicación viral activa, niveles séricos de ALT persistentemente elevados y evidencia histológica de inflamación de moderada a grave y/o fibrosis. Con respecto a la decisión de iniciar el tratamiento en pacientes pediátricos.

ACCIÓN FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

Tenofovir disoproxil fumarato es un nucleosido 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. Tenofovir difosfato inhibe la actividad de la transcriptasa inversa de HIV-1 compitiendo 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 del ADN polimerasa α , β , γ , δ , ϵ , ζ , η , θ , ι , κ , λ , μ , ν , ξ , \omicron , π , ρ , σ , τ , υ , ϕ , χ , ψ , ω de mamíferos y ADN polimerasa y mitocondrial.

Actividad antiviral in vitro

La actividad antiviral *in vitro* de tenofovir en cepas aisladas en ensayos clínicos y de laboratorio de HIV-1 se evaluó en las líneas celulares linfoblastoides, células monocito/macrófago primarias y linfocitos sanguíneos periféricos. Los valores IC_{50} (50% de concentración inhibitoria) para tenofovir estuvieron en el rango de 0,04 pM a 8,5 mM. En los estudios de combinación de drogas de tenofovir con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (abacavir, didanosina, stavudina, zalcitabina, zidovudina), inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina) y los inhibidores de proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), se observaron efectos aditivos sinérgicos. La mayoría de estas combinaciones de drogas no se han estudiado en seres humanos. Tenofovir mostró actividad antiviral *in vitro* vs. sub-tipos A, B, C, D, E, F, G y O de HIV-1 (valores IC_{50} que varían de 0,5 pM a 2,2 pM).

Resistencia a la droga

En estudios realizados publicados se han seleccionado *in vitro* las cepas aisladas de HIV-1 con reducción de la susceptibilidad a tenofovir. Estos virus expresaron una mutación K65R en la

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

transcriptasa inversa y mostraron una reducción de 3-4 veces susceptibilidad a tenofovir. Las cepas aisladas de HIV-1 resistentes a tenofovir también han sido recuperadas de algunos pacientes tratados con tenofovir en combinación con ciertos agentes antirretrovirales. En pacientes sin experiencia en el tratamiento con tenofovir + lamivudina + efavirenz, las cepas aisladas virales de 24% pacientes con falla virológica mostraron una menor susceptibilidad a tenofovir. En los pacientes con experiencia en el tratamiento, el 4,6% de los pacientes tratados con tenofovir con falla virológica mostraron una menor susceptibilidad a tenofovir. El análisis genotípico de las cepas aisladas resistentes mostró una mutación en el gen de la transcriptasa inversa HIV-1, resultando en la sustitución del aminoácido K65R.

Resistencia cruzada

Se ha reconocido resistencia cruzada entre ciertos inhibidores de la transcriptasa inversa. La mutación K65R reconocida para tenofovir también se reconoce en algunos pacientes infectados por HIV-1 tratados con abacavir, didanosina, o zalcitabina. Las cepas aisladas del HIV 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. Las cepas aisladas del HIV-1 de pacientes (N=20) cuyo HIV-1 expreso una media de 3 mutaciones de la transcriptasa inversa asociada con la zidovudina (M41 L, D67N, K70R, L21OW, T215Y/F o K219Q/E/N), mostraron una disminución de 3,1 veces en la susceptibilidad a tenofovir. El HIV-1 resistente a los multinucleosidos con una doble mutación de inserción T69S en la transcriptasa inversa mostró menor susceptibilidad a tenofovir, pero la mutación de resistencia a multinucleosídicos del complejo Q151M no afecta al tenofovir.

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 diester 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 300 mg a pacientes infectados por HIV-1 en ayunas, las concentraciones sericas máximas (C_{max}) se alcanzan a las 1,0 ± 0,4 horas. Los valores de C_{max} y AUC son 296 ± 90 ng/mL y 2287 ± 685 ng*/h/mL, respectivamente.

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

Efectos de los alimentos en la absorción oral

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

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 Cmax 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 Cmax de tenofovir en aproximadamente 1 hora. La Cmax y AUC de tenofovir son 326 ± 119 ng/mL y 3324 ± 1370 ng*h/mL después de múltiples dosis de tenofovir 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 sericas humanas es menor a 0,7 y 7,2%, respectivamente en el rango de concentración de tenofovir de 0,01 a 25 µg/mL. El volumen de distribución estable es $1,3 \pm 0,6$ L/kg luego de una administración de 1,0 mg/kg por vía IV y de $1,2 \pm 0,4$ L/kg, después de la administración intravenosa de 3,0 mg/kg.

Metabolismo y eliminación

Los estudios *in vitro publicados* indican que ni tenofovir disoproxil ni tenofovir son sustratos de las enzimas CYP450.

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 inyección. 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 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 una competencia por la eliminación con otros compuestos que también se eliminan por vía renal.

Poblaciones especiales

Hubo cantidades insuficientes de grupos raciales y étnicos distintos a los de raza caucasica, para determinar de manera adecuada las diferencias farmacocinéticas potenciales entre estas poblaciones. La farmacocinética de tenofovir es similar en pacientes masculinos y femeninos.

No se han llevado a cabo estudios publicados de farmacocinéticas en niños (<18 años de edad) ni en ancianos (>65 años de edad). La farmacocinética de tenofovir no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático; sin embargo, tenofovir no es metabolizado por las enzimas hepáticas.

La farmacocinética de tenofovir se altera en pacientes con deterioro renal. En *pacientes con clearance de creatinina <50 mL/min o con enfermedad renal terminal (ESRD) que requiera diálisis*, hubo un aumento de Cmax y AUC_{0-∞} 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 ESRD que requieren diálisis según tabla:

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

Clearance de creatinina	>80 (N=3)	50-80 (N=10)	30-49 (N=8)	12-28 (N=11)
Cmax(ng/mL)	335,4±31,8	330,4±61,0	372,1 ± 156,1	601,6± 185,3
AUC _{0-∞} (ng•hr/mL)	2184,5 ± 260	3063,8 ± 927,0	6008,5 ± 2504,7	1598 ± 7223,0
CL/F (mL/min)	1043,7 ± 115,4	807,7 ± 279,2	444,4 ± 209,8	177,0 ± 97,1
Cl-renal (mL/min)	243,5 ± 33,3	168,6 ± 27,5	100,6 ± 27,5	43,0 ± 31,2

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, una sesión de 4 horas de hemodiálisis removió alrededor de 10% de la dosis de Tenofovir administrada.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios no clínicos de farmacología de seguridad no muestran riesgos especiales para los seres humanos. Los hallazgos en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, perros y monos con niveles de exposición mayores o iguales a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico incluyen toxicidad renal y ósea y un descenso en la concentración de fosfato sérico. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la densidad mineral ósea (DMO) (ratas y perros). La toxicidad ósea en ratas y perros adultos jóvenes se produjo a exposiciones ≥ 5 veces la exposición en los pacientes pediátricos o adultos; se produjo toxicidad ósea en monos infectados jóvenes, a exposiciones muy altas después de la administración por vía subcutánea (≥ 40 veces la exposición en los pacientes). Los resultados de los estudios en las ratas y monos indicaron que se produjo una disminución en la absorción intestinal de fosfatos atribuible al fármaco, con una posible reducción secundaria de la DMO ósea.

Se han realizado estudios de genotoxicidad que revelaron resultados positivos en el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón, resultados equívocos en una de las cepas usadas en el test de Ames y resultados ligeramente positivos en un test de SDA en hepatocitos primarios de rata. Sin embargo, el resultado fue negativo en un ensayo *in vivo* del micronúcleo de la médula ósea de ratón.

Los estudios de carcinogenicidad oral en ratas y ratones sólo revelaron una baja incidencia de tumores duodenales a una dosis extremadamente alta en ratones. Estos tumores no parecen ser de relevancia para humanos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal. No obstante, el tenofovir disoproxilato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en estudios peri- postnatales de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH y/o en el tratamiento de la hepatitis B crónica.

Posología

VIH-1 y hepatitis B crónica

Adultos y adolescentes de 12 a < 18 años y peso \geq 35 kg:

La dosis recomendada de Vidara para el tratamiento del VIH o para el tratamiento de la hepatitis B crónica es de 245 mg (un comprimido), administrado una vez al día por vía oral, acompañado de alimentos.

La decisión de tratar a pacientes pediátricos (adolescentes) se debe basar en una evaluación minuciosa de las necesidades individuales de cada paciente y con referencia a las pautas actuales de tratamiento pediátrico, incluyendo el valor de la información histológica en el inicio. Los beneficios de la supresión virológica a largo plazo con el tratamiento continuado se deben sopesar frente al riesgo de un tratamiento prolongado, incluyéndola aparición de virus de la hepatitis B resistente y a las incertidumbres con respecto a los efectos a largo plazo de toxicidad ósea y renal (ver Advertencias).

Los niveles séricos de ALT deben estar persistentemente elevados durante al menos 6 meses antes del tratamiento de los pacientes pediátricos con enfermedad hepática compensada debida a hepatitis B crónica con HBeAg positivo y durante al menos 12 meses en pacientes con HBeAg negativo.

Duración del tratamiento en pacientes adultos y adolescentes con hepatitis B crónica

No se conoce la duración óptima del tratamiento. Puede considerarse la interrupción del tratamiento en los siguientes casos:

En pacientes HBeAg positivo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos durante 12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBe (pérdida de HBeAg y pérdida del ADN del VHB, con detección de anti-HBe en dos muestras de suero consecutivas con al menos 3 a 6 meses de diferencia) o hasta la seroconversión de HBs o si se produce una pérdida de eficacia (ver Advertencias). Los niveles de ALT y de ADN del VHB en suero deben medirse regularmente tras la interrupción del tratamiento para detectar cualquier recaída virológica posterior.

En pacientes HBeAg negativo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya evidencia de pérdida de eficacia. La interrupción del tratamiento también se puede considerar después de lograr una supresión virológica estable (es decir, durante al menos 3 años) siempre que se realice un seguimiento regular de los niveles séricos de ALT y de ADN del VHB después de la interrupción del tratamiento para detectar cualquier recaída virológica posterior. Cuando el tratamiento se prolongue durante más de 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para confirmar que es adecuado para el paciente continuar con la terapia seleccionada.

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

En pacientes adultos con enfermedad hepática descompensada o cirrosis, no se recomienda la suspensión del tratamiento.

Para el tratamiento de la infección por el VIH-1 y de la hepatitis B crónica en adultos para quienes no sea adecuada una forma farmacéutica sólida, se deberá comprobar la disponibilidad de otras posibles formulaciones.

Población pediátrica

Se pueden utilizar dosis reducidas de tenofovir disoproxilo para el tratamiento de pacientes pediátricos o de niños con hepatitis B crónica de 2 a < 12 años infectados por el VIH-1. Ya que Tenofovir Disoproxilo sólo está disponible en comprimidos recubiertos con película de 245 mg, no es adecuado para su empleo en pacientes pediátricos de 2 a < 12 años. Se deberá verificar la disponibilidad de otras formulaciones.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tenofovir disoproxilo en niños infectados por el VIH-1 o en niños con hepatitis B crónica de menos de 2 años. No se dispone de datos.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis de Tenofovir Disoproxilo Teva en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Tenofovir Disoproxilo Teva lo antes posible con alimentos, y continuar su pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Tenofovir Disoproxilo Teva más de 12 horas y es casi la hora de su siguiente dosis, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Tenofovir Disoproxilo Teva, debe tomar otro comprimido. Si vomita más de 1 hora después de tomar Tenofovir Disoproxilo Teva, no es necesario que tome otra dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay datos disponibles en base a los cuales hacer una recomendación de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver Advertencias).

Insuficiencia renal

Tenofovir se elimina por excreción renal y la exposición a tenofovir aumenta en pacientes con insuficiencia renal.

Adultos

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxilo en pacientes adultos con insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) y no se han evaluado los datos de seguridad a

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

largo plazo para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50- 80 ml/min). Por tanto, en pacientes adultos con insuficiencia renal, sólo debe utilizarse tenofovir disoproxilo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales. Se recomienda una dosis diaria reducida en pacientes adultos con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, incluso pacientes en hemodiálisis. Vidara está disponible solo como comprimidos recubiertos con película de 245 mg. Se deberá comprobar la disponibilidad de otras posibles formulaciones.

Insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min)

Datos limitados de ensayos clínicos apoyan la administración una vez al día de 245 mg de tenofovir disoproxilo en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min)

Si no es posible la administración de la dosis más baja, pueden ampliarse los intervalos de dosis utilizando los comprimidos recubiertos con película de 245 mg. Se puede utilizar la administración de 245 mg de tenofovir disoproxilo cada 48 horas, según el modelado de datos farmacocinéticos obtenidos tras la administración de dosis única en sujetos VIH negativo y no infectados por VHB con diferentes grados de insuficiencia renal, incluyendo enfermedad renal en fase terminal que requiere hemodiálisis, aunque esta recomendación no ha sido confirmada en ensayos clínicos. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser cuidadosamente monitorizadas en estos pacientes.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis

No se recomienda su uso en este grupo de pacientes ya que no pueden aplicarse ajustes de dosis adecuados por la falta de dosis alternativas de comprimidos. Sin tratamiento alternativo disponible, pueden ampliarse los intervalos de dosis utilizando los comprimidos recubiertos con película de 245 mg, del siguiente modo:

Insuficiencia renal grave: Pueden administrarse 245 mg de tenofovir disoproxilo cada 72-96 horas (dos veces por semana).

Pacientes en hemodiálisis: Pueden administrarse 245 mg de tenofovir disoproxilo cada 7 días tras completar una sesión de hemodiálisis*.

Estos ajustes del intervalo entre dosis no han sido confirmados en ensayos clínicos. Las simulaciones sugieren que ampliar el intervalo entre dosis utilizando Tenofovir Disoproxilo Teva no es óptimo y podría dar como resultado un incremento de la toxicidad y, posiblemente, una respuesta inadecuada. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser cuidadosamente monitorizadas.

* Generalmente, una dosis semanal asumiendo que se realizan 3 sesiones de hemodiálisis por semana de aproximadamente 4 horas de duración cada una o después de 12 horas acumulativas de hemodiálisis.

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes que no están en hemodiálisis con aclaramiento de creatinina < 10 ml/min.

Pacientes pediátricos

El uso de tenofovir disoproxilo no está recomendado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Si se interrumpe el tratamiento con tenofovir disoproxilo, se debe efectuar un seguimiento cuidadoso en pacientes con hepatitis B crónica con o sin coinfección por VIH, para descartar un empeoramiento de la hepatitis (ver Advertencias).

Forma de administración

Vidara se debe tomar una vez al día, por vía oral con alimentos.

En circunstancias excepcionales, en pacientes que tienen dificultad para tragar comprimidos, se puede triturar el comprimido de tenofovir disoproxilo y deshacerlo en al menos 100 ml de agua, jugo de naranjao y beberlo inmediatamente.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición del medicamento.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Generales

A todos los pacientes infectados por VHB se les debe ofrecer la posibilidad de que les realicen un análisis de anticuerpos de VIH antes de iniciar el tratamiento con Vidara.

VIH-1

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Hepatitis B

Se debe advertir a los pacientes que no se ha demostrado que tenofovir disoproxilo evite el riesgo de transmisión de VHB por contacto sexual o contaminación por sangre. Se deberán seguir tomando las precauciones apropiadas.

Coadministración de otros medicamentos

Vidara no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo o tenofovir alafenamida.

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

Vidara no debe administrarse concomitantemente con dipivoxilo de adefovir.

No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina (ver Inyteracciones).

Triple terapia con análogos de nucleósidos/nucleótidos

Se ha notificado una elevada proporción de fallos virológicos y de aparición de resistencias en estadios tempranos en pacientes con VIH cuando se administró tenofovir disoproxilo junto con lamivudina y abacavir y también con lamivudina y didanosina administrados en régimen de una vez al día.

Efectos renales y óseos en la población adulta

Efectos renales

Tenofovir se elimina principalmente por el riñón. Debido al uso de tenofovir disoproxilo en la práctica clínica se han notificado casos de fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo Síndrome de Fanconi) (ver Reacciones adversas).

Monitorización renal

Se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Vidara y que también se monitorice la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de tratamiento, tras tres meses de tratamiento y cada tres a seis meses a partir de entonces en los pacientes sin factores de riesgo renal. En pacientes con riesgo de insuficiencia renal, es necesaria una monitorización más frecuente de la función renal.

Tratamiento renal

Si el valor del fosfato sérico es $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye a < 50 ml/min en cualquier paciente adulto que esté recibiendo tenofovir disoproxilo, se debe repetir en una semana la evaluación de la función renal, incluyendo la medición de la concentración de glucosa y potasio en sangre y de glucosa en orina (ver Interacciones, tubulopatía proximal). Asimismo, se debe considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxilo en pacientes adultos con una disminución del aclaramiento de creatinina a < 50 ml/min o con una disminución del fosfato sérico a $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxilo en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

Coadministración y riesgo de toxicidad renal

Debe evitarse el uso de tenofovir disoproxilo con el uso concomitante o reciente de fármacos nefrotóxicos (p. ej. aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2). Si el uso concomitante de tenofovir disoproxilo y fármacos nefrotóxicos es inevitable, se debe controlar semanalmente la función renal.

Se han notificado casos de fallo renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis altas

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

o en administración múltiple en pacientes tratados con tenofovir disoproxilato con factores de riesgo para insuficiencia renal. Si se administra tenofovir disoproxilato de forma concomitante con un AINE, se debe controlar adecuadamente la función renal.

Se ha notificado un riesgo más alto de insuficiencia renal en los pacientes tratados con tenofovir disoproxilato en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat. En estos pacientes es necesaria una monitorización estrecha de la función renal (ver Interacciones). En los pacientes con factores de riesgo renal, se debe evaluar cuidadosamente la administración concomitante de tenofovir disoproxilato con un inhibidor de la proteasa potenciado.

Tenofovir disoproxilato no se ha evaluado clínicamente en pacientes que reciben medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, incluyendo las proteínas de transporte del transportador de aniones orgánicos humanos (TAOH) 1 y 3 ó MRP 4 (p. ej., cidofovir, un conocido medicamento nefrotóxico). Estas proteínas del transportador renal pueden ser responsables de la secreción tubular y en parte de la eliminación renal de tenofovir y cidofovir. Por lo tanto, la farmacocinética de estos medicamentos, que se eliminan por la misma vía renal, incluyendo las proteínas de transporte TAOH 1 y 3 ó MRP 4, debería modificarse en caso de ser coadministrados. A menos que sea absolutamente necesario, no se recomienda el uso concomitante de ambos medicamentos que se eliminan por la misma vía renal, pero en caso de que tal uso sea inevitable se debe controlar la función renal semanalmente (ver Interacciones).

Insuficiencia renal

La seguridad renal de tenofovir disoproxilato sólo se ha estudiado de forma muy limitada en pacientes adultos con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min).

Pacientes adultos con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, incluyendo pacientes en hemodiálisis

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de tenofovir disoproxilato en pacientes con alteración de la función renal. Por tanto, sólo debe utilizarse tenofovir disoproxilato si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales. No se recomienda el uso de tenofovir disoproxilato en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) ni en los pacientes que precisan hemodiálisis. Si no se dispone de un tratamiento alternativo, se debe ajustar el intervalo de dosis y realizar un cuidadoso seguimiento de la función renal.

Efectos óseos

Las anomalías óseas como la osteomalacia, la cual se puede manifestar como dolor de huesos persistente o que empeora, que rara vez pueden contribuir a fracturas, pueden estar relacionadas con la tubulopatía renal proximal provocada por tenofovir disoproxilato (ver Interacciones).

Tenofovir disoproxilato también puede causar una reducción de la densidad mineral ósea (DMO). En pacientes

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

infectados por VIH, en un ensayo clínico controlado de 144 semanas que comparaba tenofovir disoproxil con estavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes adultos *naive*, se observó una pequeña disminución en la DMO de la cadera y de la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento. En el grupo tratado con tenofovir disoproxil, la disminución de la DMO de la columna vertebral y los cambios en biomarcadores óseos desde el valor basal fue significativamente mayor a las 144 semanas. La disminución en la DMO de la cadera fue significativamente mayor en este grupo hasta la semana 96. Sin embargo, no hubo mayor riesgo de fracturas o evidencia de anomalías óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas en este estudio.

En otros ensayos (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxil como parte de un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado. En general, en vista de las anomalías óseas relacionadas con tenofovir disoproxil y las limitaciones de los datos a largo plazo sobre los efectos de tenofovir disoproxil en la salud ósea y el riesgo de fracturas, se deben considerar regímenes de tratamiento alternativos en los pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas.

Si hay sospechas de anomalías óseas o éstas se detectan, se debe realizar la consulta adecuada.

Efectos renales y óseos en la población pediátrica

Existen incertidumbres relacionadas con los efectos a largo plazo de toxicidad ósea y renal. Además, la reversibilidad de la toxicidad renal no se puede garantizar plenamente. Por tanto, se recomienda un enfoque multidisciplinar para ponderar adecuadamente en cada caso el balance de riesgos y beneficios del tratamiento, decidir la monitorización adecuada durante el tratamiento (incluyendo la decisión de la retirada del tratamiento) y contemplar la necesidad de administrar complementos.

Efectos renales

Se han notificado reacciones adversas renales indicativas de tubulopatía renal proximal en un ensayo clínico en pacientes pediátricos de 2 a < 12 años infectados por el VIH-1.

Monitorización renal

Se debe evaluar la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) antes del tratamiento y se debe realizar un seguimiento durante el tratamiento como en los adultos.

Tratamiento renal

Si se confirma que el valor del fosfato sérico es < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) en cualquier paciente pediátrico que esté recibiendo tenofovir disoproxil, se debe repetir en una semana la evaluación de la función renal, incluyendo la medición de la concentración de glucosa y potasio en sangre y de glucosa en orina (ver sección 4.8, tubulopatía proximal). Si hay sospechas de anomalías renales o éstas se detectan, se debe realizar una consulta

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

con un nefrólogo para considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxilo. También se debe considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxilo en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

Coadministración y riesgo de toxicidad renal

Se aplican las mismas recomendaciones que en los adultos (ver más arriba).

Insuficiencia renal

El uso de tenofovir disoproxilo no está recomendado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (ver Posología). Tenofovir disoproxilo no debe iniciarse en pacientes pediátricos con insuficiencia renal y debe interrumpirse en los pacientes pediátricos que desarrollen insuficiencia renal durante el tratamiento con tenofovir disoproxilo.

Efectos óseos

Tenofovir disoproxilo puede causar una disminución de la DMO. Los efectos de los cambios asociados con el tenofovir disoproxilo en la DMO sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas son imprecisos.

Si se detectan o sospechan anomalías óseas en pacientes pediátricos, se debe realizar una consulta con un endocrinólogo y/o nefrólogo.

Insuficiencia hepática

Los datos de seguridad y eficacia en pacientes con trasplante hepático son muy limitados.

Hay datos limitados de seguridad y eficacia de tenofovir disoproxilo en pacientes infectados por VHB con enfermedad hepática descompensada y que tienen un índice de Child-Pugh-Turcotte (CPT) > 9. Estos pacientes pueden tener un riesgo mayor de experimentar reacciones adversas hepáticas o renales graves. Por tanto, los parámetros renales y hepatobiliares deben ser monitorizados estrechamente en esta población de pacientes.

Exacerbaciones de la hepatitis

Brotos durante el tratamiento:

Las exacerbaciones espontáneas de la hepatitis B crónica son relativamente frecuentes y se caracterizan por aumentos transitorios de la ALT sérica. Tras el inicio del tratamiento antiviral, los niveles séricos de ALT pueden aumentar en algunos pacientes (ver Reacciones adversas). En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos incrementos en la ALT sérica generalmente no van acompañados por un aumento de las concentraciones de bilirrubina sérica ni descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras la exacerbación de la hepatitis, y por tanto deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento.

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

Brotos después de interrumpir el tratamiento:

También se ha notificado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes que habían interrumpido el tratamiento de la hepatitis B. Las exacerbaciones post-tratamiento se asocian habitualmente con aumentos en los niveles de ADN del VHB, y en la mayoría de casos parecen ser autolimitadas. Sin embargo, se han notificado exacerbaciones graves, incluyendo muertes. La función hepática debe ser monitorizada a intervalos repetidos mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses tras la interrupción del tratamiento de la hepatitis B. Si es adecuado, deberá garantizarse la reanudación del tratamiento de la hepatitis B. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que la exacerbación de la hepatitis post-tratamiento puede provocar una descompensación hepática.

Los brotes hepáticos son especialmente graves, y a veces pueden provocar la muerte, en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

Coinfección con hepatitis C o D: No hay datos sobre la eficacia de tenofovir en pacientes coinfectados con virus de la hepatitis C o D.

Coinfección con VIH-1 y hepatitis B:

Debido al riesgo de desarrollo de resistencias del VIH, tenofovir disoproxilo sólo debe utilizarse como parte de un régimen antirretroviral combinado adecuado en pacientes coinfectados por VIH/VHB. Pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser monitorizados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la función hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los aumentos de ALT pueden ser parte del aclaramiento del VHB durante el tratamiento con tenofovir, ver más arriba *Exacerbaciones de la hepatitis.*

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

Se ha demostrado que la administración conjunta de tenofovir disoproxilo y ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir aumenta las concentraciones plasmáticas de tenofovir, especialmente cuando se utiliza junto con una pauta posológica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat).

La seguridad de tenofovir disoproxilo en el contexto de ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético no se ha establecido. Se deben considerar los posibles riesgos y beneficios asociados a la administración conjunta de ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y tenofovir disoproxil administrado en combinación con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (por ejemplo, atazanavir o darunavir), particularmente en los

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir de forma concomitante con tenofovir disoproxil y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado deben ser controlados para detectar reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleótidos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones son a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleótidos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada (TARC) en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Pacientes de edad avanzada

Tenofovir disoproxilo no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad. En los pacientes de edad avanzada es más probable que tengan la función renal disminuida, por tanto, debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con tenofovir disoproxilo.

Excipientes

Lactosa

Vidara contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

En base a los resultados de experimentos *in vitro* y a la ruta conocida de eliminación de tenofovir, el potencial de interacciones entre tenofovir y otros medicamentos, mediadas por CYP450, es escaso.

Uso concomitante no recomendado

Vidara no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo o tenofovir alafenamida.

Vidara no debe administrarse concomitantemente con dipivoxilo de adefovir.

Didanosina: No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina (ver Advertencias)

Medicamentos eliminados por vía renal: Puesto que tenofovir es eliminado principalmente por los riñones, la

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

coadministración de tenofovir disoproxilo con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa mediante proteínas de transporte TAOh 1, TAOh 3 ó MRP 4 (p.ej.:cidofovir) pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de tenofovir y/o de otros medicamentos administrados de forma conjunta.

Debe evitarse el uso de tenofovir disoproxilo si en la actualidad o recientemente se está administrando un medicamento nefrotóxico. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aminoglucósidos, amfotericina B, fosfarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2 (ver Advertencias).

Dado que tacrolimus puede afectar a la función renal, se recomienda realizar un cuidadoso seguimiento cuando se administre de forma conjunta con tenofovir disoproxilo.

Otras interacciones

Las interacciones entre tenofovir disoproxilo y otros medicamentos se incluyen a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como “↑”; la disminución, como “↓”; la ausencia de cambios, como “↔”; la administración dos veces al día, como “b.i.d”, y la administración una vez al día, como “q.d”).

Tabla 1: Interacciones entre tenofovir disoproxilo y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento Cambio porcentual medio en AUC, Cmax, Cmin	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxilo
ANTIINFECCIOSOS		
Antiretrovirales		
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% Cmax: ↓ 28% Cmin: ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% Cmax: ↑ 34% Cmin: ↑ 29%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver Advertencias).

Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver Advertencias).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de darunavir/ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmin: ↑ 37%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada (ver Advertencias).
INTIs		

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

Didanosina	La administración concomitante de tenofovir disoproxilo y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina.	<p>No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxilo con didanosina (ver Advertencias).</p> <p>El aumento de la exposición sistémica a didanosina puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La coadministración de tenofovir disoproxilo y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración de una dosis menor de didanosina, 250 mg, junto con tenofovir disoproxilo se ha asociado con un elevado número de casos de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por el VIH-1.</p>
Dipivoxilo de adefovir	AUC: ↔ Cmax: ↔	Tenofovir disoproxilo no debe administrarse simultáneamente con dipivoxilo de adefovir (ver Advertencias).
Entecavir	AUC: ↔ Cmax: ↔	No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se coadministró tenofovir disoproxilo con entecavir.
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C		

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% Cmax: ↑ 68% Cmin: ↑ 118%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 47% Cmin: ↑ 47%</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver Advertencias).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)¹</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% Cmax: ↓ 37%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas</p>

	<p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 48%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 50% Cmax: ↑ 64% Cmin: ↑ 59%</p>	<p>(ver Advertencias).</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas(ver Advertencias).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% Cmax: ↓ 34% Cmin: ↓ 34%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% Cmax: ↑ 79% Cmin: ↑ 163%</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver Advertencias).</p>

<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-3310072: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmax: ↔ Cmin: ↑ 91%</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver Advertencias).</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Dolutegravir (50 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-3310072 AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65% Cmax: ↑ 61% Cmin: ↑ 115%</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver Advertencias).</p>

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 42%</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142% Cmax: ↑ 55% Cmin: ↑ 301%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 39%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↑ 29%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 55% Cmin: ↑ 39%</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir /velpatasvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver Advertencias)</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% Cmax: ↓ 38%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir /velpatasvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos</p>

	<p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 24% Cmin: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% Cmax: ↑ 55% Cmin: ↑ 52%</p>	<p>los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (porejemplo ritonavir o cobicistat) nose ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver Advertencias).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% Cmax: ↓ 41% GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30% Cmin: ↑ 63%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 42% Cmin: ↔</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir y lopinavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido.</p> <p>La combinación debe utilizarse con precaución con monitorización renal frecuente (ver Advertencias).</p>

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Raltegravir (400 mg c/12 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007² : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 21%</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmax: ↑ 46% Cmin: ↑ 70%</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver Advertencias).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 38%</p> <p>GS-331007² : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% Cmax: ↓ 47% Cmin: ↓ 57%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p>	<p>Se prevé que la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir y efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con pautas de tratamiento que contengan efavirenz.</p>

	<p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% Cmax: ↑ 77% Cmin: ↑ 121%</p>	
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/ Tenofovir disoproxilo (200 mg/25mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↔</p> <p>GS-331007² : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Rilpivirina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmax: ↑ 44% Cmin: ↑ 84%</p>	<p>No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada (ver Advertencias).</p>
<p>Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg c/24 h)³ + Darunavir (800 mg c/24 h) + Ritonavir (100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxilo (200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 30 % Cmin: N/A</p> <p>GS-331007² : AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p>	<p>El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxilo, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxilo, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxilo no se ha establecido cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo</p>

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

	<p>Voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % Cmax: ↑ 72 % Cmin: ↑ 300 %</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45 % Cmax: ↑ 60 % Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % Cmax: ↑ 48 % Cmin: ↑ 47%</p>	<p>ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución con monitorización renal frecuente (ver Advertencias).</p>
<p>Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmax: ↓ 19%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ Cmax: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Emtricitabina: AUC: ↔ Cmax: ↔ Cmin: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ Cmax: ↑ 25% Cmin: ↔</p>	<p>No se requiere ajuste de dosis.</p>

¹ Datos generados a partir de la administración simultánea de ledipasvir/sofosbuvir. La administración escalonada (12 horas de diferencia) proporcionó resultados similares.

² El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.

³ Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

Estudios realizados con otros medicamentos

No hubo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró tenofovir disoproxilo de forma conjunta con emtricitabina, lamivudina, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (potenciado con ritonavir), metadona, ribavirina, rifampicina, tacrolimus, o el anticonceptivo hormonal norgestimato/etinil estradiol.

Tenofovir disoproxilo debe ingerirse con alimentos puesto que éstos potencian la biodisponibilidad de tenofovir

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos de más de 1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociadas con tenofovir disoproxilo. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. En casos necesarios, se puede considerar el uso de tenofovir disoproxilo durante el embarazo.

Se ha demostrado, en la literatura, que la exposición a tenofovir disoproxilo en el tercer trimestre de embarazo, reduce el riesgo de transmisión por VHB de madre a hijo si se administra tenofovir disoproxilo a las madres, además de administrar inmunoglobulina de la hepatitis B y la vacuna de la hepatitis B en los hijos.

En tres ensayos clínicos controlados, se administró tenofovir disoproxilo (245 mg) una vez al día a un total de 327 mujeres embarazadas con infección por VHB crónica desde la semana 28 a 32 de gestación hasta 1 a 2 meses postparto; las mujeres y sus hijos fueron observados hasta 12 meses después del parto. No ha surgido ninguna señal de seguridad de estos datos.

Lactancia

En general, si el recién nacido se trata adecuadamente para prevenir la hepatitis B al nacer, una madre con hepatitis B puede dar el pecho a su lactante.

Tenofovir se excreta en la leche materna a niveles muy bajos y la exposición de los lactantes a través de la leche materna se considera insignificante. Aunque los datos a largo plazo son limitados, no se han notificado reacciones adversas en lactantes, y las madres infectadas por el VHB que toman tenofovir disoproxilo pueden dar el pecho.

Como regla general, se recomienda que las madres que presentan infección por VIH no alimenten a sus niños con la leche materna, para evitar la transmisión del VIH al bebé lactante.

Fertilidad

Existen datos clínicos limitados con respecto al efecto de tenofovir disoproxilo sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales del tenofovir disoproxilo en términos de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los pacientes deben saber que se han notificado mareos durante el tratamiento con Vidara.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

VIH-1 y hepatitis B: En pacientes que reciben tenofovir disoproxilo, se han notificado acontecimientos raros de insuficiencia renal, fallo renal y acontecimientos poco frecuentes de tubulopatía proximal renal (incluyendo Síndrome de Fanconi), que a veces llevan a anomalías óseas (que contribuyen rara vez a fracturas). Se recomienda monitorizar la función renal de los pacientes que reciben Tenofovir Disoproxilo (ver Advertencias).

VIH-1: Cabe esperar que aproximadamente un tercio de los pacientes experimenten reacciones adversas tras el tratamiento con tenofovir disoproxilo en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Estas reacciones suelen ser efectos gastrointestinales leves a moderados. Aproximadamente un 1% de los pacientes adultos tratados con disoproxilo de tenofovir interrumpió el tratamiento debido a efectos gastrointestinales

Hepatitis B: Cabe esperar que aproximadamente un cuarto de los pacientes experimente reacciones adversas tras el tratamiento con tenofovir disoproxilo, la mayoría de las cuales son leves. En ensayos clínicos con pacientes infectados por VHB, la reacción adversa que ocurrió más frecuentemente con tenofovir disoproxilo fue náuseas (5,4%).

Se ha notificado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes en tratamiento, así como en pacientes que habían interrumpido el tratamiento de la hepatitis B (ver Advertencias).

Tabla resumen de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas de tenofovir disoproxilo se basa en los datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. Todas las reacciones adversas se presentan en la Tabla 2.

Ensayos clínicos de VIH-1: La evaluación de las reacciones adversas a partir de los datos de los ensayos clínicos de VIH-1 se basa en la experiencia de dos ensayos en 653 pacientes, que ya habían recibido tratamiento antirretroviral, tratados con tenofovir disoproxilo (n = 443) o placebo (n = 210) durante 24 semanas en combinación con otros medicamentos antirretrovirales y también en un estudio doble ciego comparativo y controlado en el cual 600 pacientes *naive* recibieron tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxilo (n = 299) o estavudina (n = 301) en combinación con lamivudina y efavirenz durante 144 semanas.

Ensayos clínicos de Hepatitis B: La evaluación de las reacciones adversas a partir de los datos de los ensayos clínicos de VHB se basa principalmente en la experiencia obtenida en dos ensayos clínicos doble ciego controlados en los cuales 641 pacientes adultos con hepatitis B crónica y enfermedad hepática compensada fueron tratados con

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

245 mg de tenofovir disoproxilo administrados una vez al día (n = 426), o con 10 mg de dipivoxilo de adefovir administrados una vez al día (n = 215) durante 48 semanas. Las reacciones adversas observadas con el tratamiento continuado durante 384 semanas fueron coherentes con el perfil de seguridad de tenofovir disoproxilo. Tras un descenso inicial de aproximadamente -4,9 ml/min (utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault) o de -3,9 ml/min/1,73 m² (utilizando la ecuación de la modificación de la dieta en la enfermedad renal [MDRD]) después de las primeras 4 semanas de tratamiento, la tasa de descenso anual postbasal de la función renal notificada en los pacientes tratados con tenofovir disoproxilo fue de -1,41 ml/min al año (utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault) y de -0,74 ml/min/1,73 m² al año (utilizando la ecuación MDRD).

Pacientes con enfermedad hepática descompensada: Se evaluó el perfil de seguridad de tenofovir disoproxilo en pacientes con enfermedad hepática descompensada en un ensayo doble ciego con control activo, en el cual los pacientes adultos recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo (n = 45), o emtricitabina más tenofovir disoproxilo (n = 45), o entecavir (n = 22), durante 48 semanas.

En el brazo de tratamiento de tenofovir disoproxilo, el 7% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a un acontecimiento adverso, el 9% experimentaron un incremento confirmado de creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dl o fosfato sérico confirmado de < 2 mg/dl durante la semana 48; y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los brazos que contenían tenofovir y el brazo de entecavir. Al cabo de 168 semanas, el 16% (7/45) de los sujetos del grupo tratado con tenofovir disoproxilo, el 4% (2/45) de los sujetos del grupo tratado con emtricitabina más tenofovir disoproxilo y el 14% (3/22) de los sujetos del grupo tratado con entecavir presentaron fallo de tolerabilidad. El 13% (6/45) de los sujetos del grupo tratado con tenofovir disoproxilo, el 13% (6/45) de los sujetos del grupo tratado con emtricitabina más tenofovir disoproxilo y el 9% (2/22) de los sujetos del grupo tratado con entecavir presentaron un incremento confirmado de creatinina sérica $\geq 0,5$ mg/dl o fosfato sérico confirmado de < 2 mg/dl.

En la semana 168, en esta población de pacientes con enfermedad hepática descompensada, la tasa de muerte fue del 13% (6/45) en el grupo tratado con tenofovir disoproxilo, del 11% (5/45) en el grupo tratado con emtricitabina más tenofovir disoproxilo y del 14% (3/22) en el grupo tratado con entecavir. La tasa de carcinoma hepatocelular fue del 18% (8/45) en el grupo tratado con tenofovir disoproxilo, del 7% (3/45) en el grupo tratado con emtricitabina más tenofovir disoproxilo y del 9% (2/22) en el grupo tratado con entecavir.

Los pacientes con un índice CPT basal alto tuvieron un riesgo mayor de desarrollar acontecimientos adversos graves (ver Advertencias).

Pacientes con hepatitis B crónica con resistencia a lamivudina: No se identificaron reacciones adversas nuevas a tenofovir disoproxilo en un ensayo aleatorizado, doble ciego con 280 pacientes con resistencia a lamivudina recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo (n = 141) o emtricitabina/tenofovir disoproxilo (n = 139) durante

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

240 semanas.

Las reacciones adversas con sospecha (o al menos posibilidad) de estar relacionadas con el tratamiento a partir de la experiencia en ensayos clínicos y post-comercialización, están enumeradas a continuación según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabla 2: Tabla resumen de reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxilo a partir de la experiencia en ensayos clínicos y post-comercialización

Frecuencia	Tenofovir disoproxilo
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>	
Muy frecuentes:	hipofosfatemia ¹
Poco frecuentes:	hipopotasemia ¹
Raras:	acidosis láctica
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Muy frecuentes:	mareos
Frecuentes:	dolor de cabeza
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Muy frecuentes:	diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes:	dolor abdominal, distension abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	pancreatitis
<i>Trastornos hepato biliares:</i>	
Frecuentes:	incremento de transaminasas
Raras:	esteatosis hepática, hepatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Muy frecuentes:	erupción cutánea
Raras:	angioedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	
Poco frecuentes:	rabdomiliosis, debilidad muscular ¹
Raras:	osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) ^{1, 2} , miopatía ¹
<i>Trastornos renales y urinarios:</i>	
Poco frecuentes:	incremento de creatinina, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi)
Raras:	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) ² , diabetes insípida nefrogénica
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Muy frecuentes:	astenia
Frecuentes:	cansancio

¹Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta, no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxilo.

²Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia post-comercialización pero no se observó en los ensayos clínicos aleatorizados controlados o en el programa de acceso expandido de tenofovir disoproxilo. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

total de pacientes expuestos a tenofovir disoproxilo en ensayos clínicos aleatorizados controlados y en el programa de acceso expandido (n = 7.319).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

VIH-1 y hepatitis B:

Insuficiencia renal

Ya que Tenofovir Disoproxilo puede causar daño renal, se recomienda monitorizar la función renal (ver Advertencias y *Resumen del perfil de seguridad*). La tubulopatía renal proximal generalmente se resolvió o mejoró tras la interrupción de tenofovir disoproxilo. Sin embargo, en algunos pacientes, el descenso del aclaramiento de creatinina no se resolvió completamente a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxilo. Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en el momento basal, enfermedad avanzada por VIH o en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un riesgo aumentado de sufrir una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxilo.

Acidosis láctica

Se han notificado casos de acidosis láctica con tenofovir disoproxilo sólo o en combinación con otros antiretrovirales. Los pacientes con factores predisponentes tales como pacientes con enfermedad hepática descompensada, o pacientes que reciben medicación concomitante conocida por inducir acidosis láctica, están en mayor riesgo de experimentar acidosis láctica grave durante el tratamiento con tenofovir disoproxilo, incluyendo resultados mortales.

VIH-1:

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio de la TARV, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis: Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada a la droga. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Hepatitis B:

Exacerbaciones de la hepatitis durante el tratamiento

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

En ensayos clínicos en pacientes que no habían recibido antes tratamiento con nucleósidos se produjeron elevaciones de ALT > 10 veces el LSN (límite superior de la normalidad) y > 2 veces el nivel basal, en el 2,6% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil. Las elevaciones de ALT durante el tratamiento tuvieron un tiempo medio de inicio de 8 semanas, y se resolvieron con el tratamiento continuado, y, en la mayoría de los casos, se asociaron con una reducción $\geq 2 \log_{10}$ copias/ml en la carga viral que precedió o coincidió con la elevación de ALT. Se recomienda la monitorización periódica de la función hepática durante el tratamiento (ver Advertencias).

Exacerbaciones de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento: En pacientes infectados por VHB, han aparecido evidencias clínicas y de laboratorio de exacerbaciones de la hepatitis tras interrumpir el tratamiento de VHB.

Población pediátrica

VIH-1

La evaluación de las reacciones adversas se basa en dos estudios aleatorizados (ensayos GS-US-104-0321 y GS-US-104-0352) en 184 pacientes pediátricos, infectados por el VIH-1 (de 2 a < 18 años), que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil (n = 93) o placebo/tratamiento comparativo activo (n = 91) en asociación con otros fármacos antirretrovirales durante 48 semanas (ver sección 5.1). Las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fueron coherentes con las observadas en los ensayos clínicos del tenofovir disoproxil en adultos (*Tabla resumen de reacciones adversas*).

Se han notificado reducciones de la DMO en pacientes pediátricos. En adolescentes infectados por el VIH-1, la puntuación Z de la DMO observada en sujetos que recibieron tenofovir disoproxil fue más baja que la observada en sujetos que recibieron placebo. En niños infectados por el VIH-1, la puntuación Z de la DMO observada en sujetos que cambiaron a tenofovir disoproxil fue más baja que la observada en sujetos que continuaron con su régimen de tratamiento con estavudina o zidovudina.

En un ensayo clínico, 8 de 89 (9,0%) pacientes pediátricos expuestos a tenofovir disoproxil (mediana de la exposición a tenofovir disoproxil 331 semanas) abandonaron el fármaco del estudio debido a acontecimientos adversos renales. Cinco sujetos (5,6 %) tuvieron datos de laboratorio compatibles clínicamente con tubulopatía renal proximal, de los cuales 4 interrumpieron el tratamiento con tenofovir disoproxil. Siete pacientes tenían unos valores de tasa de filtración glomerular (TFG) estimada entre 70 y 90 ml/min/1,73 m². De ellos, dos pacientes presentaron un descenso clínicamente significativo de la TFG estimada que mejoró tras la suspensión de tenofovir disoproxil.

Hepatitis B crónica

La evaluación de las reacciones adversas se basa en un ensayo aleatorizado en 106 pacientes adolescentes (de 12 a < 18 años) con hepatitis B crónica en tratamiento con tenofovir disoproxil 245 mg (n = 52) o placebo (n = 54)

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

durante 72 semanas y en un ensayo aleatorizado en 89 pacientes con hepatitis B crónica (de 2 a < 12 años) en tratamiento con tenofovir disoproxilo (n = 60) o placebo (n = 29) durante 48 semanas. Las reacciones adversas observadas en los pacientes adolescentes que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxilo concordaron con las observadas en los ensayos clínicos de tenofovir disoproxilo en adultos.

Se han observado reducciones de la DMO en pacientes pediátricos de 2 a < 18 años infectados por el VHB. La puntuación Z de la DMO observada en sujetos que recibieron tenofovir disoproxilo fue más baja que la observada en sujetos que recibieron placebo.

Otra(s) población(es) especial(es)

Pacientes de edad avanzada:

Tenofovir disoproxilo no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad. En los pacientes de edad avanzada es más probable que tengan la función renal disminuida, por tanto debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con tenofovir disoproxilo.

Pacientes con insuficiencia renal

Dado que tenofovir disoproxilo puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal en los pacientes adultos con insuficiencia renal tratado con Tenofovir Disoproxilo. El uso de tenofovir disoproxilo no está recomendado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de VIDARA a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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.

Sobredosis

Síntomas

En caso de sobredosis, debe vigilarse al paciente por si hay evidencia de toxicidad y administrarse tratamiento de apoyo si fuera necesario.

Tratamiento

Tenofovir puede ser eliminado mediante la hemodiálisis; la media de aclaramiento durante la hemodiálisis del tenofovir es 134 ml/min. Se desconoce si el tenofovir puede eliminarse con diálisis peritoneal.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

centros de Toxicología:”

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

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

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

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños

Conservar a temperatura ambiente, desde 15 hasta 30°C. Conservar en lugar seco.

PRESENTACIÓN:

VIDARA: Envases con: 10, 20, 30, y 50 Comprimidos recubiertos; Envases con 100 y 250 comprimidos recubiertos para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.204

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5

B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Provincia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha de última revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-109215288- MICROSULES - prospectos - Certificado N57.204

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.22 09:23:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.12.22 09:23:35 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

VIDARA

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: Oral

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

- 1.-Qué es Vidara y para qué se utiliza
- 2.-Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vidara
- 3.-Cómo tomar Vidara
- 4.-Posibles efectos adversos
- 5.-Conservación de Vidara
- 6.-Contenido del envase e información adicional

Si Vidara le ha sido prescrito a su niño, tenga en cuenta que toda la información de este prospecto está dirigida a su niño (en este caso lea “su niño” en lugar de “usted”).

1.-QUÉ ES VIDARA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Vidara contiene el principio activo *tenofovir disoproxilo*. Este principio activo es un medicamento *antirretroviral* o antiviral que se utiliza para tratar la infección por VIH, o VHB, o ambas. Tenofovir es un *nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa*, que se conoce generalmente como INTI y actúa interfiriendo en la función normal de unas enzimas (en el caso de VIH la *transcriptasa inversa* y en hepatitis B la *ADN polimerasa*) que son esenciales para que los virus se reproduzcan. Para el tratamiento de la infección por VIH, Vidara se debe usar siempre en combinación con otros medicamentos.

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

Vidara es un medicamento que se utiliza para tratar la infección por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana). Los comprimidos son adecuados para:

- **adultos**
- **adolescentes entre 12 y menos de 18 años que ya hayan sido tratados** con otros medicamentos contra el VIH que no sean ya plenamente efectivos debido al desarrollo de resistencia, o que hayan causado efectos adversos.

Vidara también se utiliza para tratar la hepatitis B crónica, una infección por el VHB (virus de la hepatitis B). Los comprimidos son adecuados para:

- **adultos**
- **adolescentes entre 12 y menos de 18 años.**

No hace falta que tenga VIH para ser tratado con Vidara para el VHB.

Este medicamento no es una cura para la infección por VIH. Mientras esté tomando Vidara podrá seguir teniendo infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por VIH.

También puede continuar transmitiendo el VIH o VHB a otros. Por tanto es importante que tome precauciones para evitar infectar a otras personas.

2.-QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR VIDARA

No tome Vidara

- si es alérgico a tenofovir, tenofovir disoproxil o a alguno de los demás componentes de este medicamento incluidos en la sección 6.

Si este es su caso, informe a su médico inmediatamente y no tome Vidara

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Tenofovir Disoproxil Teva.

Tenga cuidado para no transmitir su infección a otras personas. Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Tenofovir Disoproxil Teva no reduce el riesgo de transmisión del VHB por contacto sexual o contaminación por sangre. Debe continuar tomando precauciones para evitarlo.

- **Si ha tenido enfermedad renal o si sus análisis han mostrado problemas renales, consulte a su médico o farmacéutico.** No se debe administrar Vidara a adolescentes con problemas renales existentes. Antes de comenzar el tratamiento, su médico puede solicitar que se haga unos análisis de sangre para evaluar el funcionamiento de sus riñones. Vidara puede afectar a sus riñones durante el tratamiento. Su médico puede

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

solicitar que se haga un análisis de sangre durante el tratamiento para controlar el funcionamiento de sus riñones. Si es usted un adulto, su médico puede aconsejarle que tome los comprimidos con menos frecuencia. No reduzca la dosis prescrita, a menos que su médico se lo haya indicado.

Vidara normalmente no se toma junto con otros medicamentos que puedan dañar sus riñones (ver *Toma de Vidara con otros medicamentos*). Si esto es inevitable, su médico controlará el funcionamiento de sus riñones una vez a la semana.

- **Problemas óseos.** Algunos pacientes adultos con VIH que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la falta de riego sanguíneo en el hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro), y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

Pueden también ocurrir problemas en los huesos (que se manifiestan como dolor de huesos persistente o que empeora y a veces terminan en fracturas) debido al daño en las células del túbulo renal (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*). Informe a su médico o al médico del niño si usted o el niño tiene dolor de huesos o fracturas.

Tenofovir disoproxil también puede causar pérdida de masa ósea. La pérdida ósea más pronunciada se observó en estudios clínicos cuando los pacientes se trataron con tenofovir disoproxil en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado.

En general, los efectos de tenofovir disoproxil sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas en pacientes adultos y pediátricos son imprecisos.

Informe a su médico o al médico del niño si usted o el niño tiene osteoporosis. Los pacientes con osteoporosis tienen un mayor riesgo de sufrir fracturas.

- **Hable con su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática, incluyendo hepatitis.** Los pacientes con enfermedad hepática incluyendo hepatitis crónica B o C, tratados con antirretrovirales, tienen un mayor riesgo de complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Si tiene infección por hepatitis B, su médico considerará cuidadosamente el mejor tratamiento para usted. Si tiene antecedentes de enfermedad hepática o infección crónica por hepatitis B, su médico puede realizarle análisis de sangre para controlar su función hepática.

- **Infecciones.** Si presenta infección avanzada por VIH (SIDA) y presenta otro tipo de infección, puede

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

desarrollar síntomas de infección e inflamación o empeoramiento de los síntomas de una infección existente, cuando comience el tratamiento con Vidara. Estos síntomas pueden indicar que su sistema inmune mejorado está luchando frente a la infección. Esté al tanto por si aparecen signos de inflamación o de infección tras comenzar a tomar Vidara. Si nota signos de inflamación o infección, informe a **su médico inmediatamente**.

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

• **Si tiene más de 65 años, informe a su médico o farmacéutico.** Tenofovir Disoproxilo no ha sido estudiado en pacientes mayores de 65 años. Si es mayor de esta edad y le han recetado Vidara su médico le controlará cuidadosamente.

Niños y adolescentes.

Vidara es adecuado para:

- **adolescentes infectados por el VIH-1 entre 12 y menos de 18 años que pesen al menos 35 kg y que ya hayan sido tratados** con otros medicamentos contra el VIH que no sean ya plenamente efectivos debido al desarrollo de resistencia, o que hayan causado efectos adversos.
- **adolescentes infectados por el VHB entre 12 y menos de 18 años que pesen al menos 35 kg.**

Vidara no es adecuado para los siguientes grupos:

- **no para niños infectados por el VIH-1** menores de 12 años.
- **no para niños infectados por el VHB** menores de 12 años.

Para conocer la dosis, ver sección 3, *Cómo tomar Vidara*

Toma de Vidara con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No deje de tomar ningún medicamento anti-VIH recetado por su médico cuando inicie su tratamiento con Vidara si tiene VHB y VIH.

- **No tome Vidara si** está usando medicamentos que ya contengan tenofovir disoproxilo o tenofovir

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

alafenamida. No tome Vidara junto con medicamentos que contengan dipivoxilo de adefovir (un medicamento que se utiliza para tratar la hepatitis B crónica).

- Es muy importante que le diga a su médico si está tomando otros medicamentos que puedan dañar sus riñones.

Entre estos medicamentos se incluyen:

- aminoglucósidos, pentamidina, o vancomicina (utilizados para tratar infecciones bacterianas),
- amfotericina B (utilizado para tratar infecciones por hongos),
- foscarnet, ganciclovir, o cidofovir (utilizados para tratar infecciones virales),
- interleucina-2 (utilizados para tratar el cáncer),
- dipivoxilo de adefovir (utilizado para tratar la infección por VHB),
- tacrolimus (utilizado para producir supresión del sistema inmune),
- antiinflamatorios no esteroideos (AINE, para aliviar dolores óseos o musculares).

- **Otros medicamentos que contienen didanosina (para la infección por VIH):**

Tomando Vidara con otros medicamentos antivirales que contienen didanosina puede aumentarse los niveles de didanosina en su sangre y puede reducir el recuento de células CD4. Cuando se toman juntos medicamentos que contienen tenofovir disoproxil y didanosina, se han comunicado en raras ocasiones inflamación del páncreas y acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre), en algunos casos mortales. Su médico considerará cuidadosamente si tratarle con combinaciones de tenofovir y didanosina.

- **También es importante que informe a su médico** si está tomando ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para tratar la infección por el virus de la hepatitis C.

Toma de Vidara con alimentos y bebidas

Tome Vidara con alimentos (por ejemplo, una comida o un aperitivo).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- Si ha estado tomando Vidara durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron NRTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

Para pacientes adultos:

- Si usted es una madre con VHB y su bebé se ha tratado para prevenir la transmisión de la hepatitis B al

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

nacer, es posible que pueda dar el pecho a su lactante, pero primero hable con su médico para obtener más información

Si es madre y presenta infección por VIH, no dé el pecho a su niño para evitar que el virus pase al niño a través de la leche materna.

Para adolescentes/pacientes pediátricos:

- Si la niña tiene VHB y su bebé se ha tratado para prevenir la transmisión de la hepatitis B al nacer, es posible que la niña pueda dar el pecho a su lactante, pero primero hable con el médico de la niña para obtener más información.
- Si la niña tiene VIH, no debe dar el pecho para evitar que el virus pase al niño a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Vidara puede producir mareo. Si nota mareo durante el tratamiento con Vidara, **no conduzca ni monte en bicicleta** ni maneje herramientas o máquinas.

Vidara contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3.-CÓMO TOMAR VIDARA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es:

- **Adultos:** 1 comprimido al día con alimentos (por ejemplo, una comida o un aperitivo).
- **Adolescentes entre 12 y menos de 18 años que pesen al menos 35 kg:** 1 comprimido al día con alimentos (por ejemplo, una comida o un aperitivo).

Si tiene especial dificultad para tragar, puede usar la punta de una cuchara para machacar el comprimido. Entonces, mezcle el polvo con aproximadamente 100 ml de agua (medio vaso), jugo de naranja y tómelo inmediatamente.

- **Tome siempre la dosis recomendada por su médico.** Esto es para asegurar que su medicamento sea completamente efectivo, y para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia al tratamiento. No cambie la dosis salvo que su médico le diga que lo haga.

- **Si usted es un adulto y tiene problemas de riñón,** su médico puede aconsejarle que tome Vidara con menos frecuencia.

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

- Si tiene VHB, su médico puede ofrecerle que se realice un test de VIH para ver si tiene VHB y VIH. Consulte los prospectos de los otros antirretrovirales para saber cómo tomar dichos medicamentos.

Si toma más Vidara del que debe

Si tomó accidentalmente demasiados comprimidos de Vidara, puede correr mayor riesgo de experimentar posibles efectos adversos con este medicamento (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*).

“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.

Si olvidó tomar Vidara

Es importante que no olvide una dosis de Vidara. Si olvida una dosis, determine cuánto tiempo hace que debió tomarla.

- **Si es menos de 12 horas** después de cuando la toma normalmente, tómela tan pronto como pueda, y luego tome su dosis siguiente a su hora habitual.
- **Si es más de 12 horas** desde que debió tomarla, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
- **Si vomita antes de que haya pasado 1 hora tras haber tomado Vidara**, tome otro comprimido. No necesita tomar otro comprimido si vomitó más de una hora después de la toma de Vidara

Si interrumpe el tratamiento con Vidara

No deje de tomar Vidara sin que su médico se lo diga. Suspender el tratamiento con Vidara puede reducir la eficacia del tratamiento recomendado por su médico.

Si tiene hepatitis B, o VIH y hepatitis B (coinfección), es muy importante que no interrumpa su tratamiento con Vidara sin antes hablar con su médico. Tras interrumpir el tratamiento con Vidara, algunos pacientes han presentado análisis de sangre o síntomas indicativos de que su hepatitis había empeorado. Puede ser necesario que le hagan análisis de sangre durante varios meses después de interrumpir el tratamiento. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que esto puede conducir a un empeoramiento de su hepatitis.

- Hable con su médico antes de dejar de tomar Vidara por cualquier motivo, particularmente si sufre algún efecto adverso o si tiene otra enfermedad.
- Hable con su médico inmediatamente si experimenta cualquier nuevo o inusual síntoma tras interrumpir su tratamiento, particularmente aquellos síntomas que relacione con la infección por virus de la hepatitis B.
- Contacte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de Vidara.

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4.-POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Posibles efectos adversos graves: informe a su médico inmediatamente

• **La acidosis láctica** (exceso de ácido láctico en la sangre) es un efecto adverso **raro** (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) pero grave que puede llegar a ser mortal. Los siguientes efectos adversos pueden ser signos de acidosis láctica:

- respiración profunda y rápida
- somnolencia
- náuseas, vómitos y dolor de estómago

Si piensa que puede tener **acidosis láctica, contacte con su médico inmediatamente. Otros posibles efectos adversos graves**

Los siguientes efectos adversos son **poco frecuentes** (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- **dolor abdominal** (de tripa) causado por inflamación del páncreas
- daño en las células del túbulo renal.

Los siguientes efectos adversos son **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- inflamación del riñón, **aumento del volumen de orina y sensación de sed**
- **cambios en su orina y dolor de espalda** por problemas en el riñón, incluyendo fallo renal
- debilitamiento de los huesos (con **dolor de huesos** y que a veces termina en fracturas), que puede ocurrir debido al daño en las células del túbulo renal.
- **hígado graso**

Si piensa que puede tener alguno de estos efectos adversos graves, consulte a su médico.

Efectos adversos más frecuentes

Los siguientes efectos adversos son **muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- diarrea, vómitos, náuseas, mareos, erupción, sentirse débil

Los análisis también pueden mostrar:

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

- disminución del nivel de fosfatos en sangre

Otros posibles efectos adversos

Los siguientes efectos adversos son **frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza, dolor de estómago, sentirse cansado, sentirse hinchado, flatulencia

Los análisis también pueden mostrar:

- problemas en el hígado

Los siguientes efectos adversos son **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- rotura muscular, dolor o debilidad muscular

Los análisis también pueden mostrar:

- disminución de los niveles de potasio en sangre
- aumento de creatinina en sangre
- problemas en el páncreas

La rotura muscular, debilitamiento de los huesos (con dolor de huesos y que a veces termina en fracturas), dolor muscular, debilidad muscular y disminución de los niveles de potasio o de fosfato en sangre, pueden ocurrir debido al daño en las células del túbulo renal.

Los siguientes efectos adversos son **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- dolor abdominal (de tripa) causado por inflamación del hígado
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de VIDARA a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. 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.

5. CONSERVACIÓN DE VIDARA

Conservar a temperatura ambiente, desde 15 hasta 30°C. Conservar en lugar seco.

No utilizar el medicamento luego de la fecha de vencimiento indicada en el envase, siendo válido hasta el

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT

último día del mes indicado.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg

Excipientes: Estearato de magnesio 13,4 mg , Celulosa microcristalina 116,37 mg, Almidón pregelatinizado 46,9 mg, Indigo carmín laca alumínica 0,10 mg, Croscarmelosa sódica 40,0 mg, Opadry II HP F28751 20,10 mg, Lactosa monohidrato c.s.p. 690 mg

PRESENTACIÓN:

VIDARA: Envases con: 10, 20, 30, y 50 Comprimidos recubiertos; Envases con 100 y 250 comprimidos recubiertos para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

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

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.204

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5

B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Provincia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha de última revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806

IF-2021-109842490-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-109215288- MICROSULES - inf pacientes - Certificado N57.204

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.22 09:23:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.12.22 09:23:50 -03:00