



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 1280

03 FEB 2015

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013942-14-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 1280

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 281 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos, rótulos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada LEUZAN / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, aprobada por Certificado N° 55.406 y Disposición N° 0932/10, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 138 a 141, 173 a 176 y 208 a 211, para los rótulos, de fojas 142 a 172, 177 a 207 y 212 a 242, para los prospectos y de fojas 243 a 278, para la información para el paciente.



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

DISPOSICIÓN N° 1 28 0

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0932/10 los rótulos autorizados por las fojas 138 a 141, los prospectos autorizados por las fojas 142 a 172 y la información para el paciente autorizada por las fojas 243 a 254, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.406 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013942-14-5

DISPOSICIÓN N° **1 28 0**

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1280** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.406 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 0390/12.	Rótulos de fs. 138 a 141, 173 a 176 y 208 a 211, corresponde desglosar de fs. 138 a 141. Prospectos de fs. 142 a 172, 177 a 207 y 212 a 242, corresponde desglosar de fs. 142 a 172. Información para el paciente de fs. 243 a 278, corresponde desglosar de fs. 243 a 254.



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.406 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....^{03 FEB 2015}del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-013942-14-5

DISPOSICIÓN Nº

1 28 0

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN[®]
1 28 0



PROYECTO DE ROTULO

LEUZAN[®]
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

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

PRESENTACION

12 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

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

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada


CERTIFICADO N° 55406

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

Elaborado en: Virgilio 844

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

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



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

2



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®

1280



PROYECTO DE ROTULO

LEUZAN®
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

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

PRESENTACION

250 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

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

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



LEUZAN®

1280



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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 55406

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital (1427)

DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en: Virgilio 844

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

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

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

4

LABORATORIOS RICHMOND
Lic Elvira Zini
Apoderada



LEUZAN®



1280

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LEUZAN®
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Cada comprimido recubierto contiene:


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

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

Si Leuzan® 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").


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


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



1. ¿QUÉ ES LEUZAN® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Leuzan® contiene el principio activo *tenofovir disoproxil fumarato*, que es un *antirretroviral* o antiviral que se utiliza para tratar la infección por VIH, o VHB, o ambas. Tenofovir es un *inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa* (conocido 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, Leuzan® se debe usar siempre en combinación con otros medicamentos.

Leuzan® 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.**

Leuzan® 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 Leuzan® para el VHB.

Este medicamento no es una cura para la infección por VIH. Mientras esté tomando Leuzan® 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 LEUZAN®?

No tome Leuzan® si es alérgico al tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
Si éste es su caso, informe a su médico inmediatamente.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Leuzan®.

• **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. Leuzan® 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 Leuzan® 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. Leuzan puede afectar a sus riñones durante el tratamiento. Su médico puede solicitar que se haga unos 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.

Leuzan® normalmente no se toma junto con otros medicamentos que puedan dañar sus riñones

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 (a veces terminan en fracturas) debido al daño en las células del túbulo renal.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada





Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®
1280



- **Hable con su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática, incluyendo hepatitis.**

Los pacientes con enfermedad hepática incluyendo hepatitis crónica B ó 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.

- **Tenga cuidado por la posible aparición de signos de acidosis láctica** (exceso de ácido láctico en su sangre) una vez que haya empezado a tomar Leuzan®. Posibles signos de acidosis láctica son:

- Respiración rápida y profunda.
- Somnolencia.
- Náuseas, vómitos y dolor de estómago.

Este efecto secundario raro pero grave puede causar aumento del tamaño de su hígado y ocasionalmente ha sido mortal. La acidosis láctica es más frecuente en mujeres, particularmente en aquellas con elevado sobrepeso. Si padece alguna enfermedad hepática puede tener también más riesgo de padecer acidosis láctica. Mientras esté en tratamiento con Leuzan®, su médico le controlará cuidadosamente por si desarrolla signos de acidosis láctica.

- En el tratamiento del VIH, la terapia antirretroviral combinada (que incluya Leuzan®) puede aumentar el azúcar en sangre, incrementar las grasas en sangre (hiperlipemia), causar cambios en la distribución de la grasa corporal, y resistencia a la insulina.

Si es diabético, tiene el colesterol alto o sobrepeso, hable con su médico.

- **Infecciones.** Si presenta infección avanzada por VIH (SIDA) y presenta otro tipo de infección, puede desarrollar síntomas de infección e inflamación o empeoramiento de los síntomas de una infección existente, cuando comience el tratamiento con Leuzan®. 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 Leuzan®. 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

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

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

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.** Leuzan® no ha sido estudiado en pacientes mayores de 65 años. Si es mayor de esta edad y le han recetado Leuzan®, su médico le controlará cuidadosamente.

Niños y adolescentes

Leuzan® es adecuado para:

- **adolescentes infectados por el VIH-1, que tengan entre 12 y 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 que tengan entre 12 y 18 años, que pesen al menos 35 kg.**

Leuzan® 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, *Cómo tomar Leuzan®*.

Toma de Leuzan® con otros medicamentos

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

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

• **No tome Leuzan® si está usando medicamentos que ya contengan tenofovir disoproxil fumarato.**

No tome Leuzan® junto con medicamentos que contengan adefovir dipivoxil (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),
- anfotericina B (utilizado para tratar infecciones por hongos),
- foscarnet, ganciclovir, o cidofovir (utilizados para tratar infecciones virales),
- interleucina-2 (utilizados para tratar el cáncer),
- adefovir dipivoxil (utilizado para tratar la infección por VHB),
- tacrolimus (utilizado para producir supresión del sistema inmune).

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

Tomando Leuzan® 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 fumarato 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.

Toma de Leuzan® con alimentos y bebidas

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

Embarazo y lactancia

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

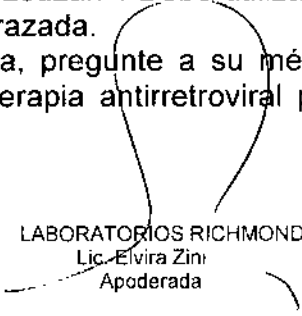
• **No debe tomar Leuzan® durante el embarazo** a menos que lo haya consultado específicamente con su médico. Aunque hay pocos datos clínicos del uso de Leuzan en mujeres embarazadas, por lo general no se utiliza salvo que sea absolutamente necesario.

• **Evite quedar embarazada** durante el tratamiento con Leuzan®. Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz para evitar quedarse embarazada.

• **Si queda embarazada**, o planea quedar embarazada, pregunte a su médico acerca de los riesgos y beneficios potenciales de su terapia antirretroviral para usted y para su niño.



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



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



• **Si ha estado tomando Leuzan®** 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 medicamentos como Leuzan® durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al virus fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

• **No amamante a su niño durante el tratamiento con Leuzan®.** Esto se debe a que el principio activo de este medicamento pasa a la leche materna.

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

Conducción y uso de máquinas

Leuzan® puede producir mareo. Si percibe mareo durante el tratamiento con Leuzan®, **no conduzca ni ande en bicicleta ni maneje herramientas o máquinas.**

Leuzan® 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 LEUZAN®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. 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 o de uva y bébalo 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 Leuzan® con menos frecuencia.



- 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 Leuzan® del que debe

Si tomó accidentalmente demasiados comprimidos de Leuzan®, puede correr mayor riesgo de experimentar posibles efectos adversos con este medicamento. Consulte a su médico o acuda al servicio de urgencia más cercano. Lleve consigo el estuche de comprimidos para que pueda describir fácilmente qué ha tomado.

Si olvidó tomar Leuzan®

Es importante que no olvide una dosis de Leuzan®. 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 Leuzan®, tome otro comprimido. No necesita tomar otro comprimido si vomitó más de una hora después de la toma de Leuzan®.

Si interrumpe el tratamiento con Leuzan®

No deje de tomar Leuzan® sin que su médico se lo diga. Suspender el tratamiento con Leuzan 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 Leuzan® sin antes hablar con su médico. Tras interrumpir el tratamiento con Leuzan®, 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 Leuzan® 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.





LEUZAN®

1 280



• Contacte a su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de Leuzan®. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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 pacientes) 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 a su médico inmediatamente**.

Otros posibles efectos adversos graves

El siguiente efecto adverso es **poco frecuente** (puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- **dolor abdominal** (de panza) causado por inflamación del páncreas
- Los siguientes efectos adversos son raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):
- inflamación del riñón, **aumento del volumen de orina y sensación de sed**, daño en las células del túbulo renal
 - **cambios en la 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**
 - **Cambios en el aspecto del cuerpo**

En el tratamiento del VIH, la terapia antirretroviral combinada (incluyendo Leuzan®) puede producir cambios en el aspecto de su cuerpo debido a una redistribución de la grasa. Puede perder grasa en las piernas, brazos y cara, ganar grasa alrededor de la panza (abdomen) y órganos internos, aumentar el pecho o acumular grasa en la parte posterior del cuello ("joroba de búfalo"). La causa y los efectos a largo plazo de estos cambios todavía no se conocen.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



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 al menos a 10 de cada 100 pacientes):

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

Los análisis también pueden mostrar:

- disminución del nivel de fosfatos en sangre

Otros posibles efectos adversos

Los siguientes efectos adversos son **frecuentes** (pueden afectar hasta 10 de cada 100 pacientes):

- 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 pacientes):

- 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 panza) causado por inflamación del hígado
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta

En el tratamiento del VIH, la terapia antirretroviral combinada también puede producir un incremento de lípidos en sangre (hiperlipemia) y resistencia a la insulina. Su médico analizará dichos cambios.





LEUZAN®



1280

Comunicación de efectos adversos

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

CONSERVACION

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche y en el blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

PRESENTACIÓN

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

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas."

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO



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



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyra Zini
Apoderada



LEUZAN®

1280



*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

**MEDICAMENTO AUTORIZADO
POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN**

Certificado N° 55406

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital Federal (1427)

Elaborado en Virgilio 844.

D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión:/...../.....

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

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

PROYECTO DE PROSPECTO

LEUZAN[®]
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos
USO ORAL

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Cada comprimido recubierto contiene:

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

ACCION TERAPÉUTICA

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

Código ATC: J05AF07

INDICACIONES

Infección por VIH-1

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



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



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada





Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN[®]



1280

Hepatitis B crónica

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

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

También 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 de ALT persistentemente elevados y evidencia histológica de inflamación activa y/o fibrosis.

ACCIÓN FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

Tenofovir disoproxil fumarato es la sal fumarato del profármaco tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil es absorbido y transformado al principio activo tenofovir, que es un análogo de nucleósido monofosfato (nucleótido). Posteriormente, Tenofovir se transforma en el metabolito activo, difosfato de tenofovir, un provocador de la terminación de la cadena, por enzimas celulares expresadas de forma constitutiva. El difosfato de tenofovir tiene una semivida intracelular de 10 horas en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) activadas, y de 50 horas en dichas células en reposo. El difosfato de tenofovir inhibe la transcriptasa inversa del VIH-1 y la polimerasa del VHB, al competir con el sustrato natural desoxirribonucleótido por el sitio de unión, y se incorpora al ADN provocando la terminación de la cadena. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas celulares α , β , y γ . A concentraciones de hasta 300 $\mu\text{mol/l}$, se ha observado también que tenofovir no tiene efecto en la síntesis del ADN mitocondrial o en la producción de ácido láctico en ensayos *in vitro*.

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

6

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



1280

Actividad contra VIH

Actividad antiviral

Actividad antiviral *in vitro* relativa al VIH: La concentración de tenofovir necesaria para producir un 50% de inhibición (CI50) de la cepa salvaje VIH-1IIB de referencia de laboratorio es 1-6 $\mu\text{mol/l}$ en líneas celulares linfoides y 1,1 $\mu\text{mol/l}$ para el subtipo B del VIH-1 primario aislado en PBMCs. Tenofovir también actúa contra el VIH-1, subtipos A, C, D, E, F, G, y O, y contra VIHbaL en macrófagos/células monocíticas primarias. Tenofovir es activo *in vitro* frente al VIH-2, con una CI50 de 4,9 $\mu\text{mol/l}$ en células MT-4.

Resistencia

Se han seleccionado *in vitro* y en algunos pacientes (ver Eficacia clínica y seguridad), cepas de VIH-1 con una disminución de la sensibilidad a tenofovir y que expresan una mutación K65R en la transcriptasa inversa. Tenofovir disoproxil fumarato debe evitarse en pacientes pretratados con antirretrovirales que tienen cepas portadoras de la mutación K65R. En ensayos clínicos en pacientes que habían sido previamente tratados se ha valorado la actividad anti-VIH de tenofovir disoproxil fumarato 300 mg frente a cepas de VIH-1 resistentes a los inhibidores de nucleósidos. Los resultados indican que los pacientes cuyo VIH expresa 3 o más mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAMs) que incluyen la mutación M41L o la mutación L210W de la transcriptasa inversa, mostraron sensibilidad reducida al tratamiento con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato.

Actividad contra HBV

Actividad antiviral

Se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de tenofovir frente al VHB, en la línea celular HepG 2.2.15. Los valores de CI50 para tenofovir estuvieron en el rango de 0,14 a 1,5 $\mu\text{mol/l}$, con valores > 100 $\mu\text{mol/l}$ de CC50 (concentración de citotoxicidad 50%).

Resistencia

No se han identificado mutaciones del VHB asociadas con resistencia a tenofovir disoproxil fumarato. En ensayos realizados en células, las cepas del VHB que expresaban las mutaciones rtV173L, rtL180M, y rtM204I/V, asociadas con resistencia a lamivudina y telbivudina, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 0,7- a 3,4- veces que la del virus salvaje. Las cepas del VHB que expresaban las mutaciones rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V y rtM250V, asociadas con resistencia a

entecavir, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 0,6- a 6,9- veces que la del virus salvaje. Las cepas del VHB que expresaban las mutaciones de resistencia rtA181V y rtN236T asociadas a adefovir, mostraron una sensibilidad a tenofovir en un rango de 2,9- a 10- veces que la del virus salvaje. Los virus que contenían la mutación rtA181T continuaron siendo sensibles a tenofovir con valores de CI50 1,5 veces que los del virus salvaje.

FARMACOCINÉTICA

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

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

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

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

-Metabolismo y eliminación: Los estudios *in vitro* indican que ni tenofovir disoproxil ni tenofovir son sustratos de las enzimas CYP. Después de la administración IV de tenofovir, aproximadamente el 70-80% de

1280

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

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

Poblaciones especiales

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

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

Pacientes pediátricos

-VIH-1: Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas en estado estacionario del tenofovir en ocho pacientes adolescentes (de 12 a < 18 años), infectados por el VIH-1, con un peso corporal ≥ 35 kg.

Las C_{max} y AUC_{tau} medias (\pm d.t.) son $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ y $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente. La exposición al tenofovir lograda en los pacientes adolescentes que recibieron dosis diarias por vía oral de tenofovir disoproxil fumarato 300 mg fue similar a las exposiciones conseguidas en los adultos que recibieron dosis una vez al día de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato.

-Hepatitis B crónica: La exposición al tenofovir en el estado estacionario en pacientes adolescentes infectados por el VHB (de 12 a < 18 años) que recibieron una dosis diaria por vía oral de tenofovir disoproxil de 300 mg fumarato fue similar a las exposiciones conseguidas en los adultos que recibieron dosis una vez al día de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato).

No se han realizado estudios farmacocinéticos administrando 300 mg tenofovir disoproxil fumarato en niños menores de 12 años o con insuficiencia renal.

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

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

Tabla 1 - Parámetros farmacocinéticos (promedio \pm SD) de tenofovir^a en pacientes con Grados variables de función renal

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

^a Dosis única de 300 mg de tenofovir

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

POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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.

Adultos

VIH-1:

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

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 6 - 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) o hasta la seroconversión de HBs o si se produce una pérdida de eficacia. 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. Cuando el tratamiento se prolongue durante más de 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para confirmar que continuar con la terapia seleccionada es adecuado para el paciente.

Población pediátrica

VIH-1: En los adolescentes de 12 a < 18 años y peso ≥ 35 kg, la dosis recomendada es de un comprimido administrado una vez al día, por vía oral, acompañado de alimentos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tenofovir disoproxil fumarato en niños infectados por el VIH-1 de menos de 2 años. No se dispone de datos.

Hepatitis B crónica: En los adolescentes de 12 a 18 años y peso ≥ 35 kg, la dosis recomendada de un comprimido administrado una vez al día, por vía oral, acompañado de alimentos. Actualmente, no se conoce la duración óptima del tratamiento.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tenofovir disoproxil fumarato en niños con hepatitis B crónica de 2 a < 12 años o que pesen < 35 kg. No se dispone de datos.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis de Leuzan en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar Leuzan lo antes posible con alimentos, y continuar su pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de Leuzan 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 Leuzan, debe tomar otro comprimido. Si vomita más de 1 hora después de tomar Leuzan, 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.

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 disoproxil fumarato 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 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 disoproxil fumarato si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales.

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

Datos limitados de ensayos clínicos apoyan la administración una vez al día de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min) pueden ampliarse los intervalos de dosis utilizando la administración de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato 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 monitoreadas en estos pacientes

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis: Pueden ampliarse los intervalos de dosis del siguiente modo:

-*Insuficiencia renal grave:* Pueden administrarse 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato cada 72-96 horas (dos veces por semana).

-*Pacientes en hemodiálisis:* Pueden administrarse 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato 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 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





Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN®

1 28 0



* 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.

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 disoproxil fumarato 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 disoproxil fumarato, 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.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Se han notificado casos de acidosis láctica, generalmente asociada a esteatosis hepática, con el uso de análogos de nucleósidos. Los datos preclínicos y clínicos disponibles sugieren que el riesgo de acidosis láctica, un efecto clásico de los análogos nucleósidos, es bajo para tenofovir disoproxil fumarato. Sin embargo, como tenofovir estructuralmente está relacionado con los análogos de nucleósidos, el riesgo no puede ser excluido. Los primeros síntomas (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora). La acidosis láctica tiene una alta mortalidad y puede asociarse con pancreatitis, fallo hepático o fallo renal. Generalmente la acidosis láctica aparece después de pocos o varios meses de tratamiento.

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

13

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Se debe interrumpir el tratamiento con análogos de nucleósidos si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva, o rápidas elevaciones de los niveles de aminotransferasas.

Se debe tener precaución cuando se administran análogos de nucleósidos a pacientes (sobre todo mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgos conocidos de enfermedades del hígado o esteatosis hepática (incluyendo ciertos productos medicinales y alcohol). Pueden constituir un grupo especial de riesgo los pacientes coinfectados con hepatitis C y tratados con alfa interferón y ribavirina.

Los pacientes con mayor riesgo deben ser controlados estrechamente.

Transmisión viral

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 crónica

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

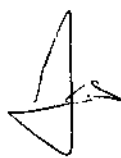
Efectos renales

-Adultos

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

Monitoreo renal

Se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato y que



también se monitorice la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) cada cuatro semanas durante el primer año, y después cada tres meses. En pacientes con riesgo de insuficiencia renal, incluyendo pacientes que hayan experimentado previamente acontecimientos renales mientras recibían adefovir dipivoxil, se debe considerar 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 disoproxil fumarato, 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. Asimismo, se debe considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato 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).

Coadministración y riesgo de toxicidad renal

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

Tenofovir disoproxil fumarato 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.

Se debe evitar también el uso concurrente o reciente de antiinflamatorios no esteroides (AINEs). Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda luego del inicio de altas dosis o múltiples AINEs en pacientes con HIV con factores de riesgo para disfunción renal que parecen ser estables con tenofovir disoproxil fumarato. Algunos pacientes requirieron hospitalización y terapia de reemplazo renal. Se deben considerar alternativas a los AINEs, si se requieren, en pacientes con riesgo de disfunción renal.

Insuficiencia renal

La seguridad renal de tenofovir disoproxil fumarato 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 disoproxil fumarato en pacientes con alteración de la función renal. Por tanto, sólo debe utilizarse tenofovir disoproxil fumarato si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales. No se recomienda el uso de tenofovir disoproxil fumarato 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.

-Pacientes pediátricos

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

Monitoreo 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 fumarato, 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. Si hay sospechas de anomalías renales o éstas se detectan, se debe realizar una consulta con un nefrólogo para considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato.

Coadministración y riesgo de toxicidad renal

Se aplican las mismas recomendaciones que en los adultos.

Insuficiencia renal

El uso de tenofovir disoproxil fumarato no está recomendado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal. Tenofovir disoproxil fumarato 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 disoproxil fumarato.

Efectos óseos

-Adultos

En pacientes infectados por VIH, en un ensayo clínico controlado de 144 semanas que comparaba tenofovir disoproxil fumarato con stavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes adultos naive, se observó una pequeña disminución en la densidad mineral ósea (DMO) de la cadera y de la columna vertebral en ambos grupos de tratamiento. En el grupo tratado con tenofovir disoproxil fumarato, 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. Las anomalías óseas (que contribuyen rara vez a las fracturas) pueden asociarse con tubulopatía renal proximal.

-Pacientes pediátricos

Tenofovir disoproxil fumarato puede causar una disminución de la DMO. Actualmente se desconocen los efectos de los cambios asociados con el tenofovir disoproxil fumarato en la DMO sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas.

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

-Defectos de mineralización

Se han reportado casos de osteomalacia asociado con tubulopatía renal proximal, manifestado como dolor óseo o dolor en las extremidades y las que pueden contribuir a fracturas. En casos de tubulopatía proximal también se han reportado artralgias y dolor muscular.

Se debe considerar la hipofostatemia y la osteomalacia secundaria a la tubulopatía renal proximal en pacientes con riesgo de insuficiencia renal que

presenten persistencia o empeoramiento de los síntomas musculares u óseos mientras reciben productos que contienen tenofovir disoproxil fumarato.

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 disoproxil fumarato 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 monitoreados 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. 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 monitoreados durante el tratamiento.

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 disoproxil fumarato 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.



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



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Lipodistrofia

La TARC se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en los pacientes infectados por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de signos físicos de redistribución de grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

Tenofovir está estructuralmente relacionado con los análogos de nucleósidos por lo que el riesgo de lipodistrofia no puede ser excluido. Sin embargo, los datos clínicos a 144 semanas en pacientes adultos naive infectados por VIH indican que el riesgo de lipodistrofia fue menor con tenofovir disoproxil fumarato que con estavudina cuando fue administrado con lamivudina y efavirenz.

Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleótido y de nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones son a menudo transitorias. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal).

Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleótido o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, deben someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. 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 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 sintoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) 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.

Coadministración con otros productos

- Tenofovir no debe ser usado en combinación con medicamentos de combinación de dosis fija que contienen emtricitabina + tenofovir, emtricitabina + tenofovir + efavirenz o emtricitabina + tenofovir + rilpivirina ya que contienen tenofovir.
- Tenofovir no debe administrarse en combinación con adefovir dipivoxil.
- No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina. La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina produce un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). Una disminución de la dosis a 250 mg de didanosina coadministrada con el tratamiento de tenofovir disoproxil fumarato se ha asociado con informes de altos porcentajes de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.
- Triple terapia con análogos de nucleósido/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 disoproxil fumarato junto con lamivudina y abacavir y también con lamivudina y didanosina administrados en régimen de una vez al día.

PRECAUCIONES

Interacciones con otras drogas 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

Leuzan no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxil fumarato.

Leuzan no debe administrarse concomitantemente con adefovir dipivoxil.

Didanosina

No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina

Medicamentos eliminados por vía renal

Puesto que tenofovir es eliminado principalmente por los riñones, la coadministración de tenofovir disoproxil fumarato 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 disoproxil fumarato si en la actualidad o recientemente se está administrando un medicamento nefrotóxico. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2.

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

Otras interacciones

Las interacciones entre tenofovir disoproxil fumarato e inhibidores de la proteasa y fármacos antirretrovirales distintos a los inhibidores de la proteasa



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN[®]



1 28 0

se incluyen a continuación en la Tabla 2 (el aumento está indicado como "↑"; la disminución, como "↓"; la ausencia de cambios, como "↔"; la administración dos veces al día, como "c/12 h", y la administración una vez al día, como "c/24 h").

Tabla 2 – Interacciones entre tenofovir disoproxil fumarato y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento	Recomendación relativa a la administración concomitante con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir/Ritonavir (300 c/24 h/100 c/24 h/300 c/24 h)	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
Lopinavir/Ritonavir (400 c/12 h/100 c/12 h/300 c/24 h)	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 monitoreada.
Darunavir/Ritonavir (300/100 c/12 h /300 c/24 h)	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 monitoreada.
INTIs		
Didanosina	La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que	No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina



	<p>puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con la didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración de una dosis menor de didanosina, 250 mg, junto con tenofovir disoproxil fumarato se ha asociado con un elevado número de casos de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.</p>	
Adefovir dipivoxil	<p>AUC: ↔ Cmax: ↔</p>	<p>Tenofovir disoproxil fumarato no debe administrarse simultáneamente con adefovir dipivoxil</p>
Entecavir	<p>AUC: ↔ Cmax: ↔</p>	<p>No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se coadministró tenofovir disoproxil fumarato con entecavir.</p>

Estudios realizados con otros medicamentos

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

Género (sexo)

Los escasos datos disponibles sobre la farmacocinética de tenofovir en mujeres no indican un efecto importante asociado al sexo.

Etnia

No se ha estudiado la farmacocinética específica en diferentes grupos étnicos.

Pacientes pediátricos

Las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato para tratamiento de VIH-1 fueron coherentes con las observadas en los ensayos clínicos del tenofovir disoproxil fumarato en adultos.

Las reacciones adversas observadas en los pacientes adolescentes que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato para tratamiento de hepatitis B crónica concordaron con las observadas en los ensayos clínicos de tenofovir disoproxil fumarato en adultos.

La seguridad y la efectividad en pacientes menores de 2 años infectados por VIH no han sido establecidas. Tampoco se ha establecido la seguridad y eficacia del tenofovir disoproxil fumarato en niños con hepatitis B crónica de 2 a 12 años o que pesen menos de 35 kg, ya que no se dispone de datos.

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 disoproxil fumarato 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 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 disoproxil fumarato si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales.

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

Datos limitados de ensayos clínicos apoyan la administración una vez al día de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con insuficiencia renal leve.

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

Para pacientes incapaces de tomar la formulación en gránulos de tenofovir disoproxil fumarato pueden ampliarse los intervalos de dosis utilizando los comprimidos recubiertos de 300 mg. Se puede utilizar la administración de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato 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

Para pacientes incapaces de tomar la formulación en gránulos de tenofovir disoproxil fumarato y sin tratamiento alternativo disponible, pueden ampliarse los intervalos de dosis utilizando los comprimidos recubiertos de 300 mg, del siguiente modo:

-*Insuficiencia renal grave:* Pueden administrarse 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) cada 72-96 horas (dos veces por semana).

-*Pacientes en hemodiálisis:* Pueden administrarse 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato) 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 comprimidos recubiertos de Tenofovir disoproxil fumarato 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.

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 disoproxil fumarato 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, 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.

Embarazo

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en entre 300-1.000 embarazos) que indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal asociadas con tenofovir disoproxil fumarato. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. En casos necesarios, se puede considerar el uso de tenofovir disoproxil fumarato durante el embarazo.

Lactancia

Se ha observado que el tenofovir se excreta en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos del tenofovir en recién nacidos/niños. Por tanto, Leuzan no debe utilizarse durante la lactancia.

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

Fertilidad

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

Empleo en geriatría

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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 tenofovir.



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



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



REACCIONES ADVERSAS

VIH-1 y hepatitis B: En pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato, se han notificado acontecimientos raros de insuficiencia renal, fallo renal y 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 Leuzan.

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

Acidosis láctica, hepatomegalia severa con esteatosis y lipodistrofia, están asociadas con tenofovir disoproxil fumarato.

No se recomienda la co-administración de Leuzan y didanosina ya que puede ocasionar un riesgo aumentado de reacciones adversas. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales.

Hepatitis B: Cabe esperar que aproximadamente un cuarto de los pacientes experimente reacciones adversas tras el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato, la mayoría de las cuales son leves. En ensayos clínicos con pacientes infectados por VHB, la reacción adversa que ocurrió más frecuentemente con tenofovir disoproxil fumarato 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.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas de tenofovir disoproxil fumarato 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 3.

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 disoproxil fumarato (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 disoproxil (en forma de



Laboratorios
RICHMOND

LEUZAN[™]

1280



fumarato) (n = 299) o stavudina (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 245 mg de tenofovir disoproxil (como fumarato) administrados una vez al día (n = 426), o con 10 mg de adefovir dipivoxil administrados una vez al día (n = 215) durante 48 semanas. Las reacciones adversas observadas con el tratamiento continuado durante 288 semanas fueron coherentes con el perfil de seguridad de tenofovir disoproxil fumarato.

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

En el brazo de tratamiento de tenofovir disoproxil fumarato, 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 disoproxil fumarato, el 4% (2/45) de los sujetos del grupo tratado con emtricitabina más tenofovir disoproxil fumarato 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 disoproxil fumarato, el 13% (6/45) de los sujetos del grupo tratado con emtricitabina más tenofovir disoproxil fumarato 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 disoproxil fumarato, del 11% (5/45) en el grupo tratado con emtricitabina más tenofovir disoproxil fumarato 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 disoproxil fumarato, del 7% (3/45) en el grupo tratado con emtricitabina más tenofovir disoproxil fumarato y del 9% (2/22) en el grupo tratado con entecavir.

29

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

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

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

Pacientes con hepatitis B crónica con resistencia a lamivudina: No se identificaron reacciones adversas nuevas a tenofovir disoproxil fumarato en un ensayo aleatorizado, doble ciego (GS-US-174-0121) en el que 280 pacientes con resistencia a lamivudina recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato (n = 141) o emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (n = 139) durante 96 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 3 - Resumen de reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxil fumarato a partir de la experiencia en ensayos clínicos y post-comercialización

Frecuencia	Tenofovir disoproxil fumarato
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	
Muy frecuente:	hipofosfatemia ¹
Poco frecuente:	hipopotasemia ¹
Rara:	acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso:	
Muy frecuente:	mareos
Frecuente	Dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales:	
Muy frecuente	Diarrea, vómitos, náuseas
Frecuente	Dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuente	Pancreatitis
Trastornos hepato biliares:	
Frecuente:	Incremento de transaminasas
Rara:	esteatosis hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Muy frecuente:	exantema
Rara:	angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	
Poco frecuente:	rabdomiolisis ¹ , debilidad muscular ¹
Rara:	osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) ¹ , 2. miopatía ¹

Trastornos renales y urinarios:	
Poco frecuente:	incremento de creatinina
Rara:	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi), nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) ² , diabetes insípida nefrogénica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Muy frecuente:	astenia
Frecuente:	cansancio

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

² Esta 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 disoproxil fumarato. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a tenofovir disoproxil fumarato 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 disoproxil fumarato puede causar daño renal, se recomienda monitorizar la función renal

VIH-1:

Interacción con didanosina

No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina ya que genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales.

Lípidos, lipodistrofia y anomalías metabólicas

La TARC se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia.

La TARC se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea



periférica y facial, aumento de grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

En un ensayo clínico controlado a 144 semanas que comparaba tenofovir disoproxil fumarato con stavudina en combinación con lamivudina y efavirenz en pacientes adultos naive, los pacientes que recibieron tenofovir disoproxil fumarato mostraron una significativa menor incidencia de lipodistrofia en comparación con los pacientes que recibieron stavudina. El grupo de tenofovir disoproxil fumarato también tuvo incrementos medios significativamente menores en triglicéridos en ayunas y en colesterol total que el grupo comparador.

Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio de la TARC, 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); 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 TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis

Se han notificado casos de acidosis láctica, generalmente asociada a esteatosis hepática, con el uso de análogos de nucleósidos. Se debe interrumpir el tratamiento con análogos de nucleósidos si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva, o rápidas elevaciones de los niveles de aminotransferasas.

Hepatitis B:

Exacerbaciones de la hepatitis durante el tratamiento

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 fumarato. 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. 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 en 184 pacientes pediátricos, infectados por el VIH-1 (de 2 a < 18 años), que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato (n = 93) o placebo/tratamiento comparativo activo (n = 91) en asociación con otros fármacos antirretrovirales durante 48 semanas. Las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato fueron coherentes con las observadas en los ensayos clínicos del tenofovir disoproxil fumarato en adultos. 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 fumarato 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 fumarato fue más baja que la observada en sujetos que continuaron con su régimen de tratamiento con stavudina o zidovudina.

De 89 pacientes (de 2 a < 12 años) que recibieron tenofovir disoproxil fumarato en un ensayo clínico (mediana de la exposición 104 semanas), 4 pacientes abandonaron el ensayo debido a reacciones adversas indicativas de tubulopatía renal proximal.

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 fumarato 300 mg (n = 52) o placebo (n = 54) durante 72 semanas. Las reacciones adversas observadas en los pacientes adolescentes que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato concordaron con las observadas en los ensayos clínicos de tenofovir disoproxil fumarato en adultos.

Se han observado reducciones de la DMO en adolescentes infectados por el VHB. La puntuación Z de la DMO observada en sujetos que recibieron tenofovir disoproxil fumarato fue más baja que la observada en sujetos que recibieron placebo.



Otra(s) población(es) especial(es)

Pacientes de edad avanzada

Tenofovir disoproxil fumarato 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 disoproxil fumarato.

Pacientes con insuficiencia renal

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

SOBREDOSIFICACION

Síntomas

Se dispone de experiencia clínica limitada en dosis más elevadas que la dosis terapéutica de tenofovir 300 mg. En un estudio clínico, se administraron 600 mg de tenofovir disoproxil fumarato a 8 pacientes por vía oral durante 28 días.

No se informaron reacciones adversas serias. Se desconocen los efectos de dosis más elevadas.

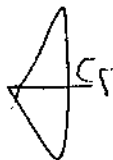
Si ocurre una sobredosis, el paciente debe ser monitoreado para evidenciar toxicidad, y aplicar tratamiento estándar de soporte según sea necesario.

Tenofovir se remueve eficientemente por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%. Después de una dosis única de 300 mg de tenofovir, una sesión de 4 horas de hemodiálisis removió aproximadamente el 10% de la dosis de tenofovir administrada.

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

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

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



CONSERVACION

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

PRESENTACIÓN

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD


CERTIFICADO N°.....

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

Elaborado en: Virgilio 844

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

"Fecha de revisión última....."



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

35



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada