



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

DISPOSICIÓN Nº
1992

BUENOS AIRES, **23 FEB 2017**

Visto el Expediente Nº 1-0047-0000-019802-07-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma no existe un producto similar comercializado en la República Argentina, ni uno similar autorizado para su consumo público en por lo menos uno de los países que integran el Anexo I del Decreto 150/92.

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

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 5º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



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

DISPOSICIÓN N°

1992

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

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

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos en la que indica que por tratarse de una especialidad medicinal que contiene la asociación EFAVIRENZ 600 MG - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 MG - LAMIVUDINA 300 MG, la cual no se comercializa como tal en nuestro país o en países que componen el ANEXO I del Decreto 150/92, ratifica el encuadre en el Artículo 5° del mencionado Decreto para el registro del producto referente.

Que refiere asimismo, que los principios activos EFAVIRENZ, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO y LAMIVUDINA, como monodrogas o formando parte de otras asociaciones, se encuentran presentes en productos ya registrados en nuestro país y otros pertenecientes al Anexo I del Decreto 150/92, en concentraciones y formas farmacéuticas similares, los cuales son comercializados con un cociente beneficio riesgo aceptable.

Que en las Guías para Registro de Productos Medicinales conteniendo Asociaciones a Dosis Fijas (Guidelines for registration of fixed-dose combination



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

DISPOSICIÓN N°

1992

medicinal products - World Health Organization Technical Report Series, N° 929, 2005), se señala que "el desarrollo de asociaciones a dosis fijas (ADF) ha devenido progresivamente importante desde una perspectiva de Salud Pública", ya que "las ADF presentan ventajas cuando una combinación particular de (principios) activos en dosis fijas ha mostrado ser segura y eficaz y cuando todos los activos contribuyen al efecto terapéutico global".

Que entre las ventajas de las ADF contempladas en las Guías está la "indicación de sustitución" o simplificación del tratamiento, al disminuir el número de unidades para cada dosis individual a ser administrada, lo que simplifica el tratamiento y puede mejorar el cumplimiento del mismo por parte del paciente.

Que los antecedentes bibliográficos de EFAVIRENZ, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO y LAMIVUDINA han dado origen a las consideraciones de seguridad que se encuentran en los textos de los prospectos aceptados.

Que dicha asociación es indicada para "... ser utilizado como régimen antirretroviral completo en adultos mayores de 18 años con infección por VIH-1. La combinación de Tenofovir, Lamivudina y Efavirenz en un único comprimido diario, está indicada para el tratamiento de la infección por HIV en pacientes que ya estuvieran recibiendo estas drogas por separado y que registraran ninguna toxicidad que impidiera la administración de alguna de estas drogas" (sic).

Que mediante expediente N° 1-47-21159-13-9, se ha tramitado el "Estudio de Fase 1 de farmacocinética comparativa entre Tefala® de LKM SA y tres medicamentos Stocrin® de Merck Sharp & Dohme, Viread® de Gador SA y 3TC®



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

DISPOSICIÓN N° 1992

Lamivudina de GlaxoSmithKline Argentina SA luego de la administración de una dosis única de 600 mg de Efavirenz, 300 mg de Tenofovir y 300 mg de Lamivudina en voluntarios sanos de sexo masculino", cuyo dictamen de aceptación de resultados obra a fojas 3676 a 3678.

Que en consecuencia esa Dirección considera que la documentación presentada se encuentra en concordancia con los requerimientos de la Disposición ANMAT N° 1128/95.

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto N°101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:



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

DISPOSICIÓN N° 1992

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TEFALA y nombre/s genérico/s TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO - EFAVIRENZ - LAMIVUDINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a losollicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.4., por LABORATORIO LKM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de lamisma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s, figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de lamisma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de lamisma.

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

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación



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

DISPOSICIÓN Nº

1992

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-019802-07-2

DISPOSICIÓN Nº:

1992

Dr. ROBERTO LEBON
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1992

Nombre comercial: TEFALA

Nombre/s genérico/s: TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO - EFAVIRENZ -
LAMIVUDINA

Forma/s farmacéutica/s: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GRANEL: VELEZ SARFIELD 5853, MUNRO, PROVINCIA
DE BUENOS AIRES (DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. e I.) FRACCIONAMIENTO: VELEZ
SARFIELD 5853, MUNRO PROVINCIA DE BUENOS AIRES (DR. LAZAR Y CIA S.A.Q.
e I.) Y LYNCH 3461/63, CIUDAD DE BUENOS AIRES (LABORATORIO LKM S.A.).
ENVASADO: VELEZ SARFIELD 5853, MUNRO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (DR.
LAZAR Y CIA S.A.Q. e I.) Domicilio del laboratorio de control de calidad propio:
LYNCH 3461/63 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES CAPITAL FEDERAL.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: TEFALA.



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

Clasificación ATC: J05AR.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA SER UTILIZADO COMO REGIMEN ANTIRRETROVIRAL COMPLETO EN ADULTOS MAYORES DE 18 AÑOS CON INFECCIÓN POR VIH-1. LA COMBINACIÓN DE TENOFOVIR, LAMIVUDINA Y EFAVIRENZ EN UN ÚNICO COMPRIMIDO DIARIO ESTÁ INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH EN PACIENTES QUE YA ESTUVIERAN RECIBIENDO ESTAS DROGAS POR SEPARADO Y QUE NO REGISTRARAN NINGUNA TOXICIDAD QUE IMPIDIERA LA ADMINISTRACIÓN DE ALGUNA DE ESTAS DROGAS.

Concentración/es: 300 MG DE LAMIVUDINA, 600 MG DE EFAVIRENZ, 300 MG DE TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LAMIVUDINA 300 MG, EFAVIRENZ 600 MG, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 24 MG, LAURILSULFATO DE SODIO 48,00 MG, CROSCARMELOSA SODICA 80 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 60,00 MG, POVIDONA K 30 18 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 170 MG, OPADRY II WHITE (85F28751) 48,00 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO PEAD SELLADO C/AL TAPA DE SAGURIDAD Y DESECANTE.



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

Presentación: ENVASES QUE CONTIENEN 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES QUE CONTIENEN 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 MESES

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30° C PRESERVAR DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

1992

Dr. ROBERTO LEGE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 1992


Dr. ROBERTO LLOBER
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-019802-07-2

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1992, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.4, por LABORATORIO LKM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial TEFALA

Nombre/s genérico/s TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO - EFAVIRENZ - LAMIVUDINA

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Clasificación ATC: J05AR.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA SER UTILIZADO COMO REGIMEN ANTIRRETROVIRAL COMPLETO EN ADULTOS MAYORES DE 18 AÑOS CON INFECCIÓN POR VIH-1.LA COMBINACIÓN DE TENOFOVIR, LAMIVUDINA Y



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

EFAVIRENZ EN UN ÚNICO COMPRIMIDO DIARIO ESTÁ INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH EN PACIENTES QUE YA ESTUVIERAN RECIBIENDO ESTAS DROGAS POR SEPARADO Y QUE NO REGISTRARAN NINGUNA TOXICIDAD QUE IMPIDIERA LA ADMINISTRACIÓN DE ALGUNA DE ESTAS DROGAS.

Concentración/es: 300 MG DE LAMIVUDINA, 600 MG DE EFAVIRENZ, 300 MG DE TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LAMIVUDINA 300 MG, EFAVIRENZ 600 MG, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 24 MG, LAURILSULFATO DE SODIO 48,00 MG, CROSCARMELOSA SODICA 80 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 60,00 MG, POVIDONA K 30 18 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 170 MG, OPADRY II WHITE (85F28751) 48,00 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO PEAD SELLADO C/AL TAPA DE SAGURIDAD Y DESECANTE.

Presentación: ENVASES QUE CONTIENEN 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES QUE CONTIENEN 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 MESES

Handwritten marks: a large 'A' and a smaller 'A'.



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

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30° C. PRESERVAR DE LA HUMEDAD.


Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO LKM S.A. el Certificado N° **58308**, en

la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **23 FEB 2017** de

_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1992**


Dr. ROBERTO LÓPEZ
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

19912
23 FEB 2017



PROYECTO DE PROSPECTO

TEFALA
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
EFAVIRENZ 600 mg
LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI -CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene

EFAVIRENZ	600,0 mg
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO	300,0 mg
LAMIVUDINA	300,0 mg
POVIDONA K30	18,0 mg
CROSCARMELOSA SODICA	80,0 mg
LAURIL SULFATO DE SODIO	48,0 mg
ALMIDON PREGELATINIZADO	60,0 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA PH101	170,0 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	24,0 mg
OPADRY BLANCO HP II 85F28751	48,0 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antirretrovirales en combinación
Código ATC: J05AR

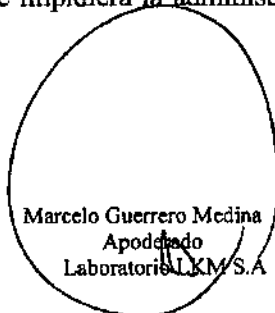
INDICACIONES

Tefala está indicado para ser utilizado como régimen antiretroviral completo en adultos mayores de 18 años con infección por VIH-1.

La combinación de Tenofovir, Lamivudina y Efavirenz en un único comprimido diario está indicada para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes que ya estuvieran recibiendo estas drogas por separado y que no registraran ninguna toxicidad que impidiera la administración de alguna de estas drogas.


Farm. Cynthia Papicchio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02


Marcelo Guerrero Medina
Apodado
Laboratorio LKM S.A.

1992



CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de Acción:

Tenofovir y Lamivudina son nucleósidos análogos que luego de su fosforilación intracelular a la forma trifosfato, se incorporan a la cadena en formación del ADN viral por acción de la Transcriptasa Inversa (ADN polimerasa dependiente de ARN).

Una vez incorporados al ADN viral interrumpen su síntesis y en consecuencia bloquean el ciclo viral intracelular impidiendo la formación de nuevas partículas virales. La afinidad de los nucleósidos análogos por la Transcriptasa Inversa viral es varias veces mayor que por las ADN polimerasas celulares, hecho que permite bloquear la síntesis del ADN viral sin afectar al ADN humano.

Efavirenz es un inhibidor no competitivo de la Transcriptasa Inversa, es decir que actúa en un sitio deferente al de los análogos nucleósidos, generando un cambio conformacional que inhibe la función enzimática y por lo tanto bloquea la producción del ADN a partir del ARN viral.

FARMACOCINETICA

Absorción

La concentración de Efavirenz es de 1.6 a 9.1 μM cinco horas después de dosis orales únicas de 100 mg a 1,600 mg. Al administrar dosis múltiples, el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima en el plasma (tres a cinco horas) no cambia y se llega a las concentraciones en estado de equilibrio entre seis a siete días.

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%.

Lamivudina se absorbe rápidamente tras la administración en pacientes infectados con VIH

Efecto de los alimentos sobre la absorción por vía oral

La administración de 600 mg de efavirenz con una comida con alto contenido de grasa se asocia con un aumento del 28% de la AUC media máx de efavirenz y un aumento del 79% en la $C_{\text{máx}}$ media de efavirenz en relación con las exposiciones obtenidas en condiciones de ayuno.

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. Sin embargo, la administración de tenofovir con una comida liviana no tiene un efecto significativo en la farmacocinética en comparación con la administración en ayunas de la droga. El alimento demora el tiempo para la $C_{\text{máx}}$ de tenofovir en aproximadamente 1 hora.

La absorción de lamivudina es más lento cuando se administra con comidas en comparación con el estado de ayuno. La $C_{\text{máx}}$ de Lamivudina es mayor en estado de ayuno.

Distribución

El Efavirenz se une en gran proporción (99.5 - 99.75%) a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la Albúmina. En estudios realizados en pacientes infectados con VIH que recibieron 200 a 600 mg de Efavirenz una vez al día durante por lo menos un mes, las concentraciones de Efavirenz en el líquido cefalorraquídeo variaron entre 0.26 y 1.19% (promedio 0.69%) de las respectivas concentraciones en el plasma.

Esas proporciones son aproximadamente tres veces mayores que la fracción de Efavirenz libre en el plasma que no se une a las proteínas.

Farm. Cinthia Papicó
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02

Marcelo Guerrero Medina
Apotecado
Laboratorio LKM S.A.



La unión 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 µg/mL.

El volumen de distribución estable 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.

El volumen aparente de distribución después de la administración de lamivudina es de $1,3 \pm 0,4$ L / kg, lo que sugiere que la lamivudina se distribuye en los espacios extravasculares.

La unión de lamivudina a las proteínas plasmáticas es baja. Lamivudina se asocia con los eritrocitos entre un 53 a 57% durante el intervalo de concentración de 0,1 a 100 µg / ml y esa independiente de la concentración.

Metabolismo

Efavirenz es metabolizado principalmente por el sistema del citocromo P450; éste lo descompone en metabolitos hidroxilados, que después son transformados en glucurónidos. Estos metabolitos son esencialmente inactivos contra VIH-1.

El metabolismo de lamivudina constituye una vía menor de eliminación. Dentro de las 12 horas después de una dosis oral única de lamivudina el pacientes con VIH-1, el $5,2\% \pm 1,4\%$ de la dosis se excreta en forma de metabolito trans- sulfóxido en la orina. Las concentraciones séricas de este metabolito no se han determinado.

Tenofovir disoproxil fumarato no es sustratos de las enzimas CYP.

Después de la administración oral de una sola dosis, la vida media de eliminación de tenofovir es de aproximadamente 17 horas. Después de dosis orales múltiples una vez al día (menores condiciones de alimentación), el $32 \pm 10\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina durante 24 horas.

Excreción

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

El Efavirenz tiene una vida media terminal relativamente larga de 52 a 76 horas después de dosis únicas y de 40 a 55 horas después de dosis múltiples. En la orina se recuperó entre 14 y 34% de la dosis de Efavirenz, y menos de 1% de la dosis fue excretada con la orina como Efavirenz intacto.

La mayor parte de la Lamivudina es eliminada sin cambios en la orina.

Poblaciones Especiales:

Insuficiencia renal: La farmacocinética de tenofovir es alterada en dichos sujetos.

En sujetos con enfermedad renal terminal que requieren diálisis la $C_{m\acute{a}x}$ de tenofovir se ve incrementada.

La farmacocinética de lamivudina se ve aumentada en sujetos con disminución de la función renal.

La farmacocinética de efavirenz no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal; Sin embargo, menos del 1% de efavirenz se excreta inalterada en la orina, por lo que el impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de efavirenz debería ser mínimo

Farm. Cinthia Papicchio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02

Marcelo Guerrero Medina
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.

11932



Insuficiencia Hepática: La farmacocinética de tenofovir después de una dosis única de 300 mg en personas con insuficiencia hepática moderada a severa, no se ve alterada sustancialmente e en comparación con sujetos no deteriorados. Se requiere un ajuste de dosis.

Los parámetros farmacocinéticos con la administración de Lamivudina no se vieron alterados por la disminución de la función hepática; por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis en la lamivudina en pacientes con insuficiencia hepática.

La farmacocinética de Efavirenz no mostró ningún efecto significativo sobre pacientes con insuficiencia hepática leve.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Cada comprimido de TEFALA contiene: Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg, Lamivudina 300 mg y Efavirenz 600 mg.

Dosis Recomendada

En adolescentes y adultos con más de 40 Kg de peso es de un comprimido de TEFALA por vía oral una vez al día. Idealmente debe ser administrado por la noche y sin alimentos para reducir la frecuencia de efectos adversos

Para pacientes con menos de 40 Kg de peso y en aquellos con insuficiencia renal o hepática en los que las dosis deben ser ajustadas, se recomienda utilizar estas drogas en presentaciones separadas.

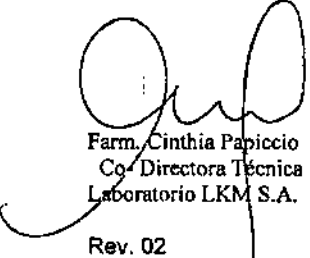
CONTRAINDICACIONES

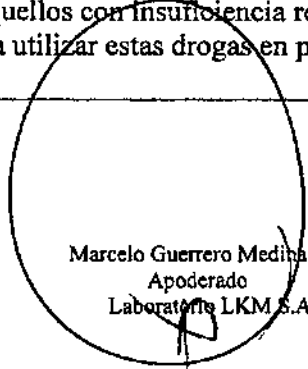
TEFALA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Para pacientes con menos de 40 Kg de peso y en aquellos con insuficiencia renal o hepática en los que las dosis deben ser ajustadas, se recomienda utilizar estas drogas en presentaciones separadas.


Farm. Cynthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.


Marcelo Guerrero Medina
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02



Deterioro renal

En aquellos con insuficiencia renal o hepática en los que las dosis deben ser ajustadas, se recomienda utilizar estas drogas en presentaciones separadas.

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

Los pacientes con riesgo o con antecedentes de disfunción renal y los pacientes que reciben agentes nefrotóxicos concomitantes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar cambios en la creatinina y el fósforo séricos.

Pacientes con VIH -1 y co-infección con el virus de hepatitis B

Agudización de la hepatitis: En los ensayos clínicos en pacientes no infectados por VIH- 1 tratados con lamivudina para la hepatitis B crónica, la evidencia clínica y de laboratorio muestra que las exacerbaciones de la hepatitis ocurrida después de la interrupción de la lamivudina. Estas exacerbaciones se han detectado principalmente por elevaciones de ALT en suero, además de re- emergencia del ADN del VHB.

Se han reportado casos de muertes en algunos casos.

Eventos similares se han registrado en la experiencia post-comercialización después de los regímenes de tratamiento en pacientes infectados por el VIH -1 y VHB que incluían lamivudina y los que no incluían lamivudina en sus regímenes. Se desconoce la relación causal con la interrupción del tratamiento con lamivudina. Los pacientes deben ser monitoreados clínicamente y por laboratorio de seguimiento durante al menos varios meses después de suspender el tratamiento. No hay pruebas suficientes para determinar si el reinicio de lamivudina altera el curso de las exacerbaciones.

Síndrome de Reconstitución Inmune

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

Trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, la polimiositis, y el síndrome de Guillain -Barré) también se han reportado en la configuración de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de inicio es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de la iniciación del tratamiento.

Efavirenz, concentraciones plasmáticas

Las concentraciones plasmáticas de efavirenz pueden ser alterados por sustratos, inhibidores o inductores de CYP3A. Del mismo modo, el efavirenz puede alterar las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por CYP3A o CYP2B6. El efecto más destacado de efavirenz en estado estacionario es la inducción del CYP3A y CYP2B6.

Densidad ósea

Tenofovir se asocia con una mayor disminución en la densidad mineral ósea (DMO) y el aumento de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, lo que sugiere aumento del recambio óseo en relación con los comparadores.

Se detectaron mayores niveles de la hormona paratiroidea y de vitamina D en suero en sujetos que recibieron tenofovir.

Farm. Cinthia Papiocio
Co- Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02

Marcelo Guerrero Medina
Apoderado
Laboratorio LKM S.A



La evaluación de la DMO debe considerarse para pacientes adultos y pediátricos con antecedentes de fracturas óseas patológicas o de otros factores de riesgo para la osteoporosis o pérdida de hueso.

No se ha estudiado si el efecto de la suplementación con calcio y vitamina D puede ser beneficioso para todos los pacientes. Si se sospecha de anomalías óseas se debe realizar la consulta adecuada

Se han observado casos de osteomalacia asociadas a Tenofovir con tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor en los huesos o dolor en las extremidades y que puede contribuir a fracturas, Artralgias y dolor muscular o debilidad. Hipofosfatemia y osteomalacia secundaria a tubulopatía renal proximal deben considerarse en pacientes con riesgo de disfunción renal que presentan síntomas persistentes o que empeoran mientras reciben productos que contienen tenofovir.

Uso concomitante con otros productos que contienen efavirenz, lamivudina y tenofovir

Como combinación fija, TEFALA no se debe administrar concomitantemente con otros medicamentos que contengan los mismos principios activos.

TEFALA no debe administrarse de forma conjunta con medicamentos que contengan efavirenz, a menos que se necesite para el ajuste de la dosis, p. ej., con rifampicina.

No se debe administrar concomitantemente con adefovir dipivoxil.

No se recomienda la administración concomitante de TEFALA y didanosina, puesto que la exposición a didanosina aumenta significativamente tras la administración concomitante con tenofovir disoproxil fumarato, 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.

No se dispone de datos sobre seguridad y eficacia de EFAVIRENZ / EMTRICITABINA / TENOFOVIR en combinación con otros antirretrovirales.

No se recomienda el uso concomitante de extractos de Ginkgo biloba.

Redistribución del tejido adiposo

La redistribución / acumulación de grasa en el cuerpo incluyendo la obesidad, aumento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, aumento de pecho, y la "apariencia cushingoide" se han observado en pacientes que reciben terapia antirretroviral. Actualmente se desconocen el mecanismo y consecuencias a largo plazo de estos eventos. No ha sido establecida una relación causal.

Síntomas psiquiátricos

Se han descrito reacciones adversas psiquiátricas en pacientes tratados con efavirenz. Los pacientes con un historial previo de trastornos psiquiátricos parecen tener mayor riesgo de padecer estas reacciones adversas psiquiátricas graves. El suicidio fue más frecuente en aquellos con historial de depresión.

Ha habido también notificaciones post-comercialización de depresión grave, muerte por suicidio, delirios y comportamiento de tipo psicótico. Se debe aconsejar a los pacientes, que si experimentan síntomas como depresión grave, psicosis o ideas de suicidio, deben contactar con su médico inmediatamente para evaluar la posibilidad de que los síntomas puedan estar relacionados con el uso de efavirenz, y si es así, para determinar si el riesgo de continuación de la terapia supera los beneficios.

Farm. Cinthia Papicco
Co- Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02

Marcelo Guerra Medina
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.



Síntomas del sistema nervioso

Se debe alertar la posibilidad de efectos aditivos sobre sistema nervioso central en los pacientes que reciben Efavirenz cuando además se utilizan de forma concomitante con alcohol o drogas psicoactivas.

Los pacientes que experimentan síntomas del sistema nervioso central, como mareos, trastornos de la concentración y / o somnolencia deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o manejar maquinaria

Los síntomas del sistema nervioso asociados con efavirenz, normalmente se manifiestan durante el primer o segundo día de tratamiento y generalmente se resuelven después de las primeras dos a cuatro semanas. Los pacientes deben ser informados de que si esto sucede, estos síntomas comunes tienden a mejorar con la continuación de la terapia y no son predictivos de la posterior aparición de cualquiera de los síntomas psiquiátricos menos frecuentes.

Rash

Pacientes adultos tratados con 600 mg de efavirenz han experimentado erupciones en la piel. Pueden verse asociadas a la aparición de ampollas y/o descamación. Las erupciones son generalmente leves a moderadas ocurren dentro de las primeras 2 semanas de iniciado el tratamiento con efavirenz (tiempo medio de aparición de la erupción en adultos fue de 11 días) y, en la mayoría de los pacientes es posible continuar el tratamiento con efavirenz, ya que la erupción se resuelve dentro del primer mes (duración media, 16 días).

Efavirenz puede reiniciarse con precaución en pacientes que interrumpen el tratamiento debido a la erupción.

Efavirenz debe interrumpirse en pacientes que desarrollen erupción grave asociada con ampollas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. Los antihistamínicos y / o corticosteroides apropiados pueden mejorar la tolerancia y acelerar la resolución de la erupción. Para los pacientes que han tenido una reacción cutánea grave con peligro de vida (por ejemplo, el síndrome de Stevens- Johnson), se debe considerar una terapia antirretroviral alternativa.

Convulsiones

Se han observado convulsiones en pacientes que reciben efavirenz, generalmente en pacientes con historial médico conocido de convulsiones. Los pacientes que reciben concomitantemente medicamentos anticonvulsivantes que se metabolizan, principalmente, por el hígado, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, pueden necesitar monitorización periódica de los niveles plasmáticos.

En un estudio de interacción de medicamentos, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina disminuyeron cuando la carbamazepina se administraba concomitantemente con efavirenz. Se debe tener precaución en cualquier paciente con un historial de convulsiones.

Deterioro hepático

No se ha estudiado la farmacocinética del tenofovir en pacientes con deterioro hepático. Como el tenofovir y el tenofovir disoproxil no se metabolizan por medio de enzimas hepáticas, el impacto del deterioro hepático debe ser limitado.

Farm. Cinthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02

Marcelo Guerra Medina
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.



Debido al extenso metabolismo del Efavirenz mediado por el citocromo P-450 y a la limitada experiencia clínica en pacientes con enfermedad hepática, se debe tener precaución al administrar TEFALA a estos pacientes.

Para pacientes con menos de 40 Kg de peso y en aquellos con insuficiencia renal o hepática en los que las dosis deben ser ajustadas, se recomienda utilizar estas drogas en presentaciones separadas.

Hepatotoxicidad

Se recomienda la monitorización de las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento para los pacientes con enfermedad hepática subyacente, incluyendo hepatitis B o infección C; pacientes con elevaciones de transaminasas marcadas; y los pacientes tratados con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática

Algunos de los informes posteriores a la comercialización de insuficiencia hepática ocurrieron en pacientes sin enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables .

Monitoreo de la enzima hepática también se debe considerar para los pacientes sin disfunción hepática preexistente u otros factores de riesgo. En pacientes con elevaciones persistentes de las transaminasas séricas de más de cinco veces el límite superior del rango normal, el beneficio del tratamiento continuado con efavirenz debe sopesarse frente a los riesgos desconocidos de toxicidad hepática significativa.

Insuficiencia renal

Tenofovir se elimina principalmente por el riñón. Se ha reportado con el uso de efavirenz insuficiencia renal, incluidos los casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave).

Se recomienda evaluar el aclaramiento de creatinina estimado en todos los pacientes antes de iniciar la terapia y durante el tratamiento con efavirenz.

En pacientes con riesgo de disfunción renal, incluyendo pacientes que hayan experimentado previamente acontecimientos renales mientras recibían adefovir dipivoxil , se recomienda evaluar el aclaramiento de creatinina , fósforo sérico , glucosa en la orina , y proteína en la orina antes de la iniciación y periódicamente durante el tratamiento con efavirenz.

Se recomienda en todos los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml / min, un estrecho seguimiento de la función renal.

Están disponibles en pacientes con insuficiencia renal que recibieron efavirenz usando estas pautas de dosificación

No hay datos sobre la seguridad o eficacia, por lo que el beneficio potencial del tratamiento con efavirenz debe evaluarse en relación con el riesgo potencial de toxicidad renal.

EFAVIRENZ debe evitarse con el uso concomitante o reciente de un agente nefrotóxico (por ejemplo, en dosis altas o varios medicamentos anti- inflamatorios no esteroideos (AINE)).

Los casos de insuficiencia renal aguda después de la iniciación de alta dosis o múltiples AINE han sido reportados en pacientes infectados por VIH con los factores de riesgo para la disfunción renal que parecían estables en tenofovir DF. Algunos pacientes requieren hospitalización y terapia de reemplazo renal.

Se deben considerar alternativas a los AINE, si es necesario, en pacientes con riesgo de disfunción renal.

Farm. Cinthia Papiocio
Co- Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02

Marcelo Guerrero Medina
Apoderado
Laboratorio LKM S.A



Dolor óseo persistente o que empeora, dolor en las extremidades, fracturas y / o el dolor muscular o debilidad pueden ser manifestaciones de tubulopatía renal proximal y debe impulsarse una evaluación de la función renal en pacientes de riesgo.

Aumento de lípidos

El tratamiento con efavirenz produce un aumento de la concentración de colesterol total y triglicéridos. Se deben controlar los niveles plasmáticos de colesterol y los triglicéridos antes de iniciar la terapia con efavirenz y a intervalos periódicos durante la terapia.

Embarazo: Categoría D.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se debe administrar TEFALA durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto y no haya ninguna otra opción terapéutica apropiada. Las mujeres que estén tomando TEFALA deben evitar embarazarse. Siempre se debe emplear un método anticonceptivo de barrera combinado con otros métodos anticonceptivos (por ejemplo, orales u otros hormonales).

Toxicidad embriofetal

Efavirenz puede causar daño fetal cuando se administra durante el primer trimestre a una mujer embarazada. Debe evitarse el embarazo en las mujeres que recibieron EFAVIRENZ.

Debe utilizarse siempre anticonceptivos en combinación con otros métodos de anticoncepción (por ejemplo, los anticonceptivos hormonales orales u otros). Debido a la larga vida media de efavirenz se recomienda, el uso de anticonceptivos de medidas adecuadas durante 12 semanas después de la interrupción de efavirenz. Las mujeres en edad fértil deben someterse a pruebas de embarazo

Antes de comenzar el tratamiento con efavirenz. Si se utiliza este medicamento durante el primer trimestre del embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, el paciente debe ser informada del daño potencial para el feto.

Tenofovir disoproxil fumarato resulto mutagénico en estudios realizados sobre el linfoma de ratón y negativo para mutagenicidad bacteriana (Prueba de Ames). En otros estudios en micrónucleo de ratón, el tenofovir disoproxil fumarato resulto negativo en ratones macho. No hubo efectos sobre la fertilidad, el apareamiento o el desarrollo embrionario precoz cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato a ratas macho y hembra a una dosis equivalente a 19 veces la dosis humana basada en las comparaciones de área de superficie corporal. Sin embargo, hubo una alteración del ciclo menstrual en las ratas hembra.

Lamivudina no demostró actividad en un estudio de mutagenicidad microbiana, ni en un ensayo de transformación celular in vitro, pero sí demostró una débil actividad mutagénica en un ensayo citogenético, en el cual se utilizó un cultivo de linfocitos humanos y en un ensayo realizado sobre un linfoma de ratón. De cualquier manera la Lamivudina no evidenció actividad genotóxica en la rata, con dosis de hasta 2.000 mg/Kg (aproximadamente 65 veces la dosis recomendada para humanos, basada en la comparación de superficies corporales). En un estudio de rendimiento reproductivo se administraron a ratas dosis 130 veces mayores a la dosis usual para adultos, basada en la comparación de superficies corporales, y la Lamivudina no evidenció daño en la fertilidad ni efectos en la supervivencia, el crecimiento, el desarrollo del destete en la cría.

Farm. Cinthia Papicco
Co- Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02

Marcelo Guerrero Medina
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.



Hallazgos de laboratorio

Neutropenia (< 750 neutrófilos/mm³); Anemia (Hgb < 8.0 g/dL);
 Trombocitopenia (plaquetas < 50.000/mm³); ALT (> 5.0 x valor normal);
 AST (> 5.0 x valor normal); Bilirrubina (> 2.5 x valor normal);
 Amilasa (> 2.0 x valor normal).

Lactancia

Se recomienda que las madres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión post-natal del VIH. Los estudios en ratas demostraron que el tenofovir se excreta en la leche. Se desconoce si el tenofovir se excreta a través de la leche materna humana. Las madres deben ser instruidas de discontinuar la lactancia, si están recibiendo TEFALA.

Pediatría

Este producto está indicado para pacientes mayores de 18 años.

Uso geriátrico: Pacientes de edad avanzada

Efavirenz / Lamivudina / Tenofovir 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 hepática o renal disminuida, por tanto debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con TEFALA.

Síndrome de reconstitución inmune

Se ha informado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con la combinación de la terapia antirretroviral, incluyendo efavirenz. Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas.

Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por Pneumocystis jirovecii. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

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.

Interacciones medicamentosas:

Tenofovir se excreta principalmente por vía renal mediante una combinación de filtración glomerular y una secreción tubular activa. La co-administración de tenofovir con drogas que son eliminadas por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas tanto de tenofovir como de la droga co-administrada, debido a la competencia por esta vía de eliminación. Las drogas que disminuyen la función renal también pueden aumentar las concentraciones séricas de tenofovir.

Famr. Cinthia Papaccio
 Co-Directora Técnica
 Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02

Marcelo Guerrero Medina
 Apoderado
 Laboratorio LKM S.A.



Con Tenofovir y Lamivudina no se describieron interacciones medicamentosas significativas; sin embargo, con Efavirenz, las interacciones más importantes se producen con otras drogas que sean metabolizadas por la misma vía hepática de la Citocromo P-450, tanto porque puede reducir los niveles de dichas drogas como porque su metabolismo puede ser afectado por la inducción o inhibición ejercida las mismas.

Efavirenz induce CYP3A y CYP2B6. Otros compuestos que son sustratos de CYP3A o CYP2B6 pueden presentar concentraciones plasmáticas disminuidas cuando se coadministran con efavirenz. Se esperaría que los fármacos que inducen la actividad de CYP3A (por ejemplo, fenobarbital, rifampicina, rifabutina) aumenten la eliminación de efavirenz con la consecuente reducción de la concentración plasmática.

Didanosina

La coadministración de Tenofovir y didanosina debe realizarse con precaución. Los pacientes que reciben esta combinación deben ser estrechamente monitorizados debido a las reacciones adversas asociadas con didanosina. La didanosina debe interrumpirse en pacientes que desarrollen reacciones adversas asociadas a didanosina.

C_{max} y el AUC de didanosina aumentó significativamente, cuando se administra Tenofovir con didanosina. El mecanismo de esta interacción es desconocido. Las concentraciones de didanosina superiores podrían potenciar las reacciones adversas asociadas a didanosina, incluyendo pancreatitis y neuropatías.

Se observó la supresión de células CD4+ en pacientes que recibieron Tenofovir con 400 mg al día de didanosina.

En pacientes con un peso superior a 60 kg, la dosis de didanosina debe reducirse a 250 mg una vez al día cuando se coadministra con Tenofovir. En pacientes cuyo peso sea menor de 60 kg, la dosis de didanosina debe reducirse a 200 mg una vez al día cuando se coadministra con Tenofovir.

Cuando se coadministra, Tenofovir y didanosina deben ser tomadas en condiciones de ayuno o con una comida ligera (menos de 400 kcal, 20% de grasa).

Zalcitabina

Lamivudina no se recomienda para su uso en combinación con Zalcitabina.

Lamivudina y zalcitabina pueden inhibir la fosforilación intracelular de uno al otro. Por lo tanto, no se recomienda el uso de lamivudina en combinación con Zalcitabina.

Inhibidores de la proteasa

Tenofovir disminuye el AUC y C_{min} de atazanavir.

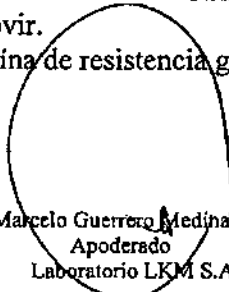
Se recomienda administrar tenofovir con 300 mg de atazanavir y 100 mg de ritonavir, cuando se administre tenofovir con atazanavir.

Tenofovir no debe ser coadministrado con atazanavir sin ritonavir.

Cuando atazanavir es coadministrado con ritonavir, y darunavir coadministrado con ritonavir se ha demostrado que aumenta las concentraciones de tenofovir.

Tenofovir disoproxil fumarato es un sustrato de la P proteína de resistencia glicoproteína (Pgp) y el cáncer de mama (BCRP) los transportistas.


 Farm. Cinthia Papicchio
 Co-Directora Técnica
 Laboratorio LKM S.A.


 Marcelo Guerrero Medina
 Apoderado
 Laboratorio LKM S.A.



Lopinavir / ritonavir

Atazanavir coadministrado con ritonavir, y darunavir coadministrado con ritonavir han demostrado aumentar las concentraciones de tenofovir.

Tenofovir disoproxil fumarato es un sustrato de la P-glicoproteína de los transportadores de proteínas resistentes al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés).

Cuando tenofovir disoproxil fumarato se co-administra con un inhibidor de estos transportadores, se puede observar un aumento en la absorción.

Los pacientes que reciben TEFALA concomitantemente con lopinavir / ritonavir, atazanavir potenciado con ritonavir, o darunavir potenciado con ritonavir deben ser monitorizados por las reacciones adversas asociadas a Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato. Debe interrumpirse en pacientes que desarrollen estas reacciones adversas asociadas.

Resistencia cruzada

VIH-1 mutados (o VIH-1 mutantes) resistentes a Lamivudina presentaron resistencia cruzada a didanosina y zalcitabina. En algunos pacientes tratados con zidovudina más didanosina o zalcitabina, han surgido resistencias aisladas a múltiples inhibidores de la transcriptasa inversa.

Medicamentos que afectan a la función renal

Tenofovir se elimina principalmente por vía renal, la coadministración de Tefala con fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de tenofovir y / o aumentar las concentraciones de otros fármacos por vía renal eliminados. Otros ejemplos incluyen también a cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (por ejemplo, gentamicina), y en dosis altas o varios AINE.

En el tratamiento de la hepatitis crónica B, Tefala no debe administrarse en combinación con adefovir dipivoxil.

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas más significativas:

Efavirenz:

Generales: fatiga

Síntomas psiquiátricos: ansiedad, depresión, nerviosismo

Síntomas del sistema nervioso central: Mareos, dolor de cabeza, Insomnio

Gastrointestinales: vómitos, náuseas, diarreas

Rash

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de efavirenz.

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Farm. Cinthia Papicció
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02

Marcelo Guerrero Medina
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.



Generales: reacciones alérgicas, astenia, redistribución / acumulación de grasa corporal
 Sistema Nervioso Periférico y central: coordinación anormal, ataxia, disturbios en coordinación y equilibrio, convulsiones, hipostesia, parestesias, neuropatía, temblores, vértigo
 Endocrino: ginecomastia
 Gastrointestinal: estreñimiento, mala absorción
 Cardiovascular: sofocos, palpitaciones
 Hígado y sistema biliar: aumento de las enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, hepatitis.
 Insuficiencia hepática: informes posteriores a la comercialización, en pacientes sin enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables, se han reportado casos de insuficiencia hepática de curso fulminante algunos de los cuales progresaron a trasplante o incluso casos fatales
 Metabólico y Nutricional: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
 Musculoesquelético: artralgias, mialgias, miopatía
 Psiquiátrico: reacciones agresivas, agitación, delirios, inestabilidad emocional, manía, neurosis, paranoia, psicosis, suicidio
 Respiratorio: disnea
 Piel y anexos: eritema multiforme, dermatitis fotoalérgica, Stevens- Johnson síndrome
 Órganos de los sentidos: visión anormal, tinnitus

Lamivudina

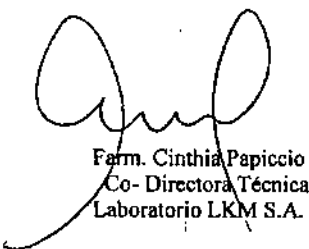
Acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis
 Exacerbaciones agudas graves de hepatitis B
 Descompensación hepática en pacientes coinfectados con VIH - 1 y de la hepatitis C
 Pancreatitis
 Cuerpo: Dolor de cabeza, malestar y fatiga, fiebre o escalofríos
 Digestivo: náuseas, diarreas, vómitos

Tenofovir disoproxil fumarato

Cuerpo en general: dolor de cabeza, dolor abdominal, fiebre, dolor de espalda,
 Astenia
 Sistema digestivo: diarrea, náuseas, dispepsia, vómitos

Interacciones con otras drogas

Efavirenz : Interacciones medicamentosas potencialmente significativas
 Alteración en la dosis o el régimen basado en estudios de interacción farmacológica de las drogas



Farm. Cinthia Papiccio
 Co-Directora Técnica
 Laboratorio LKM S.A.

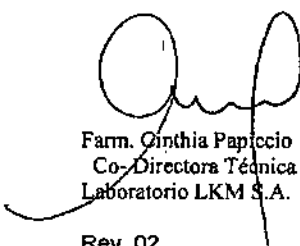
Rev. 02



Marcelo Guerrero Medina
 Apoderado
 Laboratorio LKM S.A.



<i>HIV antiviral agentes</i>		
Inhibidor de la proteasa Fosamprenavir Ca	↓ amprenavir	Cuando efavirenz es administrado con fosamprenavir, no se requiere un cambio en la dosis de ritonavir
Inhibidor de la proteasa Atazanavir	↓ atazanavir*	Pacientes NAIVE: Cuando se coadministra atazanavir con efavirenz, la dosis recomendada de atazanavir es 400 mg con ritonavir 100 mg (una vez al día junto con la comida) y efavirenz 600 mg (una vez al día con el estómago vacío, preferiblemente antes de acostarse). No se recomienda la administración concomitante de efavirenz y atazanavir.
Inhibidor de la proteasa Indinavir	↓ indinavir*	No se conoce la dosis óptima de indinavir, cuando se administra en combinación con efavirenz. El aumento de la dosis de indinavir a 1.000 mg cada 8 horas no compensa el aumento del metabolismo de indinavir debido a efavirenz.
Inhibidor de la proteasa Ritonavir /lopinavir	↓ lopinavir*	Se recomienda aumento de la dosis de lopinavir / ritonavir para todos pacientes. Lopinavir / ritonavir comprimidos no debe administrarse una vez al día en combinación con efavirenz.
Inhibidor de la proteasa Ritonavir	↑ ritonavir* ↑ Efavirenz	Cuando ritonavir 500 mg se administro cada 12 horas conjuntamente con efavirenz 600 mg una vez al día, esta combinación fue asociada con una mayor frecuencia de eventos adversos clínicos (por ejemplo, mareos, náuseas, parestesia) y alteraciones de laboratorio (Enzimas hepáticas elevadas). Cuando se utilice efavirenz en combinación con ritonavir, se recomienda la monitorización de las enzimas hepáticas.
Inhibidor de la proteasa: Saquinavir	↓ saquinavir	No han sido establecidas las dosis apropiadas respecto a seguridad y eficacia de la combinación de efavirenz y saquinavir / ritonavir.
NNRTI Otras NNRTIs	↑ o ↓ efavirenz y/o NNRTI	Efavirenz no debe ser coadministrado con NNRTI.


 Farm. Cinthia Papiccio
 Co-Directora Técnica
 Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02


 Marcelo Guerrero Medina
 Apoderado
 Laboratorio LKM S.A

1992



Antagonista CCR5: Maraviroc	↓ maraviroc*	Consulte la información de prescripción completa para maraviroc para obtener orientación sobre la co-administración con efavirenz.
Inhibidor de la integrasa: Raltegravir	↓ raltegravir*	Efavirenz reduce las concentraciones de raltegravir en el plasma. La importancia clínica de esta interacción no se ha evaluado directamente.
Agentes antivirales Hepatitis C		
Inhibidor de proteasa: boceprevir	↓ boceprevir*	Las concentraciones mínimas de boceprevir en plasma se redujeron cuando boceprevir se coadministra con efavirenz, lo que puede resultar en la pérdida del efecto terapéutico. Se debe evitar esta combinación.
Inhibidor de proteasa: Telaprevir	↓ telaprevir* ↓ efavirenz*	La administración concomitante de telaprevir y efavirenz resultó en la reducción de la exposición en estado estacionario a telaprevir y efavirenz.
Otros agentes		
<u>Anticoagulantes</u> : warfarina	↑ o ↓ warfarina	Efavirenz puede aumentar o disminuir potencialmente los efectos y/o la concentración en plasma de warfarina.
<u>Anticonvulsivante</u> : Carbamazepina Efavirenz Fenitoína Fenobarbital	↓ carbamazepina* ↓ efavirenz* ↓ anticonvulsivante ↓ efavirenz	No hay datos suficientes para hacer una recomendación de dosis para efavirenz. Se debe utilizar el tratamiento anticonvulsivante alternativo. Se debe controlar la concentración en plasma de los anticonvulsivantes.
<u>Antidepresivos</u> : Bupropion Sertralina	↓ bupropion* ↓ sertralina*	Se piensa que el efecto de efavirenz a la exposición de bupropión se debe a la inducción del metabolismo de bupropión. El aumento de la dosis de bupropión debería guiarse por la respuesta clínica, pero no se debe exceder la dosis máxima de bupropion recomendada. El aumento de la dosis de sertralina debe guiarse por la respuesta clínica.

Farm. Cynthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02

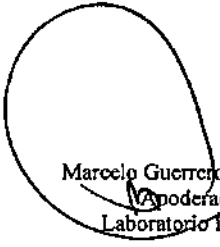
Marcelo Guerrero Medina
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.



Antifúngicos: Voriconazol	↓ voriconazol* ↑ efavirenz*	Efavirenz y voriconazol no se deben coadministrar en dosis estándar. Efavirenz disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de voriconazol y la coadministración puede disminuir la eficacia terapéutica de voriconazol. Además, voriconazol aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de efavirenz, que pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios asociados a efavirenz. Cuando voriconazol se coadministra con efavirenz, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe aumentarse a 400 mg cada 12 horas y la dosis de efavirenz debe reducirse a 300 mg una vez al día usando la formulación en cápsulas.
Itraconazol	↓ itraconazol*	Se debe considerar tratamiento antifúngico alternativo.
Ketoconazol	↓ hidroxitraconazol* ↓ ketoconazol	No se han realizado estudios con ketoconazol y efavirenz. Efavirenz tiende a disminuir las concentraciones plasmáticas de ketoconazol.
Posaconazol	↓ posaconazol*	Evite el uso concomitante a menos que el beneficio supere el riesgo.


 Farm. Cinthia Papicchio
 Co-Directora Técnica
 Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02


 Marcelo Guerrero Medina
 Apoderado
 Laboratorio LKM S.A.

<p><u>Antiinfecciosos</u> Claritromicina</p>	<p>↓ claritromicina* ↑ 14-OH metabolito*</p>	<p>Las concentraciones plasmáticas disminuyen con efavirenz; se desconoce la significación clínica. En voluntarios no infectados, el 46% desarrolló erupción mientras recibían efavirenz y claritromicina. No se recomienda ningún ajuste de la dosis de efavirenz cuando se administra con claritromicina. Deben considerarse como alternativa a la claritromicina, azitromicina. Otros antibióticos macrólidos, como la eritromicina, no se han estudiado en combinación con efavirenz.</p>
<p><u>Antimicobacteriales</u> Rifabutina</p>	<p>↓ rifabutin*</p>	<p>Aumentar la dosis diaria de rifabutina en un 50 %. Considere la posibilidad de duplicar la dosis de rifabutina en regímenes donde rifabutina se da 2 o 3 veces a la semana.</p>
<p>Rifampicina</p>	<p>↓ efavirenz*</p>	<p>Si efavirenz se coadministra con rifampicina, en pacientes con un peso de 50 kg o más, se recomienda un aumento en la dosis de efavirenz a 800 mg una vez al día.</p>
<p><u>Antimalaricos :</u> Arteméter / lumefantrina</p>	<p>↓ artemeter* ↓ dihidroartemisinina* ↓ lumefantrina*</p>	<p>Arteméter / lumefantrina debe utilizarse con precaución con efavirenz debido a la disminución de arteméter, dihidroartemisinina (metabolito activo de arteméter) y / o concentraciones lumefantrina pueden dar lugar a una disminución de la eficacia de arteméter contra la malaria.</p>
<p><u>Bloqueadores de los canales del calcio :</u> diltiazem</p>	<p>↓ diltiazem* ↓ desacetil diltiazem* ↓ N-monodesmetil diltiazem*</p>	<p>Los ajustes de dosis de diltiazem deberán guiarse por la respuesta clínica. No es necesario ajustar la dosis de efavirenz cuando se administra con diltiazem.</p>
<p>Otros (ej., felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil)</p>	<p>↓ bloqueadores del calcio</p>	<p>No hay datos disponibles de las potenciales interacciones de efavirenz con otros bloqueantes de canales de calcio que sean sustrato de CYP3A. Existe una potencial reducción de las concentraciones plasmáticas del bloqueante de canales de calcio. Los ajustes de dosis deben guiarse por la respuesta clínica (consultar la información completa del prospecto del bloqueante de canales de calcio).</p>
<p><u>Inhibidores de la reductasa HMG-CoA :</u> Atorvastatina Pravastatina Simvastatina</p>	<p>↓ atorvastatina* ↓ pravastatina* ↓ simvastatina*</p>	<p>Disminuyen las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, pravastatina, simvastatina. Consulte la información de prescripción completa para el inhibidor de la HMG - CoA para obtener orientación sobre la individualización de la dosis.</p>

Farm. Cinthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02

Marcelo Guerrero Medina
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.



Anticonceptivos hormonales : Orales Etinil estradiol / Norgestimato	↓ metabolitos activos de norgestimato*	Debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales. Efavirenz no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones de etinilestradiol, pero los niveles de progestina (levonorgestrel) y norelgestromina disminuyeron notablemente. No se observó ningún efecto de etinilestradiol / norgestimato en las concentraciones plasmáticas de efavirenz.
Implante de etonogestrel	↓ etonogestrel	Debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera fiable, además de los anticonceptivos hormonales. La interacción entre etonogestrel y efavirenz no ha sido estudiada. Se puede esperar una disminución de la exposición de etonogestrel. Ha habido informes pos comercialización de falla del método anticonceptivo con etonogestrel en pacientes con expuestos a efavirenz.
Inmunosupresores Ciclosporina , tacrolimus , sirolimus , y otros metabolizados por CYP3A	↓ inmunosupresor	Puede haber una disminución de la exposición de la inmunosupresor debido a la inducción del CYP3A . Pueden ser necesarios ajustes de la dosis del inmunosupresor. Al iniciar o suspender el tratamiento con efavirenz se recomienda una monitorización de las concentraciones de los inmunosupresores durante al menos 2 semanas (hasta alcanzar concentraciones estables).
Analgésicos narcóticos Metadona	↓ metadona*	La administración conjunta en los individuos infectados por el VIH con antecedentes de uso de drogas inyectables dio lugar a una disminución de los niveles plasmáticos de metadona y signos de la abstinencia a los opiáceos . La dosis de metadona se aumentó en una media de 22 % para aliviar los síntomas de abstinencia. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de abstinencia y su dosis de metadona se aumentara según sea necesario para aliviar los síntomas de abstinencia.

* Interacciones evaluadas en estudios clínicos . El resto de las interacciones entre medicamentos que se muestran se predicen.

Otras Drogas

No se recomienda un ajuste de la dosis cuando se administra Efavirenz con: antiácidos de hidróxido de aluminio / magnesio, azitromicina, cetirizina, famotidina, fluconazol, lamivudina, lorazepam, nelfinavir, paroxetina, tenofovir disoproxil fumarato, y zidovudina.

Farm. Cinthia Papiccio
Co- Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Marcelo Guerrero Medina
Apoderado
Laboratorio LKM S.A

Rev. 02

NO 3



Interacción test cannabinoides

Efavirenz no se une a los receptores cannabinoides. Las pruebas de orina han reportado falsos positivos de cannabinoides con algunos ensayos de cribado en sujetos no infectados e infectados por el VIH que reciben efavirenz. Se recomienda confirmación de pruebas positivas de cribado para cannabinoides por un método más específico.

SOBREDOSIS

Se observó que algunos pacientes que accidentalmente tomaron 600 mg de efavirenz dos veces al día han descrito más síntomas del sistema nervioso. Un paciente experimentó contracciones musculares involuntarias.

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

Puede utilizarse la administración de carbón activo para ayudar a eliminar el efavirenz no absorbido. No existe ningún antídoto específico para el tratamiento de la sobredosificación con efavirenz.

Como efavirenz se fija altamente a proteínas, es poco probable que la diálisis elimine cantidades significativas del medicamento de la sangre.

Hasta un 30% de la dosis de lamivudina y aproximadamente un 10% de la dosis de tenofovir se pueden eliminar mediante hemodiálisis.

Se desconoce si lamivudina o tenofovir pueden eliminarse con diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 658-7777
Hospital Fernández (011) 4801-7767/ 808-2655

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACION


Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30°C, en lugar seco, en su envase original


MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:.....**


Farm. Cynthia Papicchio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.


Marcelo Guerrero Medina
Apodada
Laboratorio LKM S.A.

**LABORATORIO LKM S.A.**

Lynch 3461/63, CABA


Dirección Técnica: Eduardo Pablo Bruzzone – Farmacéutico

Elaboración: Av. Vélez Sarsfield 5855, Munro (B1606AR) Provincia: Buenos Aires

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO


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”

Fecha última revisión.....



Farm. Cinthia Papiccio
Co- Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02



Marcelo Guerrero Medina
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.



Información para pacientes
TEFALA
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
EFAVIRENZ 600 mg
LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos Recubiertos
USO ORAL

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento y cada vez que obtiene una nueva prescripción, ya que puede haber nueva información.

Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico

¿Qué es TEFALA?

TEFALA contiene los siguientes tres medicamentos contra el VIH en un solo comprimido: efavirenz, lamivudina y tenofovir. El virus VIH es el responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Tefala está indicado para ser utilizado como régimen antiretroviral completo en adultos mayores de 18 años con infección por VIH-1.

La combinación de Tenofovir, Lamivudina y Efavirenz en un único comprimido diario está indicada para el tratamiento de la infección por VIH en pacientes que ya estuvieran recibiendo estas drogas por separado y que no registraran ninguna toxicidad que impidiera la administración de alguna de estas drogas.

TEFALA no cura la infección por VIH ni el SIDA, pero tomar a diario una combinación de ellos (llamada régimen de tratamiento) ayuda a las personas seropositivas a tener Una mejor calidad de vida

¿Qué le debo informar a mi médico antes de tomar este medicamento?

Antes de tomar TEFALA, informe a su médico

- Si es alérgico a Tenofovir, Lamivudina y Efavirenz o a cualquiera de los componentes del comprimido combinado, o a cualquier otro medicamento.
- Si tiene trastornos renales o recibe tratamiento de diálisis renal.
- Si tiene afecciones en los huesos (osteopenia u osteoporosis)

Farm. Cinthia Papiccio
 Co-Directora Técnica
 Laboratorio LKM S.A.

Marcelo Guerrero Medina
 Apoderado
 Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02

1

1992



- Si tiene trastornos del hígado, incluso la infección por el virus de la hepatitis B (VHB.)
- Si ha tenido enfermedad mental alguna vez o consume drogas o bebidas alcohólicas.
- Si ha tenido convulsiones alguna vez o toma medicamentos anticonvulsivos.
- Si ha tenido una reacción cutánea grave (por ejemplo, el síndrome de Stevens-Johnson).
- Si está embarazada o desea embarazarse.
- Las mujeres no deben quedar embarazadas mientras tomen TEFALA ni en las 12 semanas posteriores a la suspensión del fármaco
- Lactancia: no amamante si tiene VIH o se encuentra en tratamiento con TEFALA.
- Si toma o piensa tomar otros medicamentos recetados o de venta libre, vitaminas, suplementos nutricionales y productos a base de hierbas. TEFALA puede afectar la actividad y/o el metabolismo de otros medicamentos o productos y viceversa.

Tomar TEFALA junto con ciertos medicamentos o productos puede causar efectos secundarios graves o potencialmente mortales.

La combinación de EFAVIRENZ / LAMIVUDINA/ TENOFOVIR no está aprobada para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Si usted tiene tanto la infección por el VIH como por el VHB, esta última infección puede empeorar si deja de tomar ese el medicamento.

No se debe administrar concomitantemente con adefovir dipivoxil.

¿Cómo debo tomar este medicamento?


Tome TEFALA de acuerdo con las instrucciones de su médico.


Tome TEFALA con agua, con el estómago vacío y sin alimentos, de preferencia, a la hora de acostarse.

No tome esta medicina en cantidades mayores o menores, o por más tiempo de lo recomendado.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis mayor que la indicada?

En caso de sobredosis, se debe monitorizar al paciente por si hay evidencia de toxicidad, y administrar tratamiento de apoyo si fuera necesario, le puede realizar lavado de estómago durante la hora siguiente a la ingestión o se le puede administrar carbón activado si se considera apropiado.


Farm. Cynthia Papicchio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.


Marcelo Guerrero Medina
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02
2

1992



En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654/6648/ 4658-7777.

¿Qué debo hacer si se me olvido de tomar una dosis?

Tome la dosis olvidada tan pronto se acuerde de ello. Sin embargo, si ya casi es hora de tomar la dosis siguiente, omita la dosis olvidada y tome solamente la siguiente a la hora acostumbrada. No tome dos dosis al mismo tiempo para ponerse al día con la olvidada.

¿Qué efectos secundarios puede causar este medicamento?

TEFALA puede causar efectos secundarios graves, potencialmente mortales, entre ellos, acidosis láctica (acumulación de ácido en la sangre) y trastornos del hígado. Si se observa náuseas, vómitos, malestar estomacal repentino; sensación de debilidad o cansancio que no se atribuya a otra causa; sensación de falta de fuerza muscular, dificultad para respirar; o dolor en la parte superior del abdomen, por debajo de las costillas, y notas que todos o varios de estos síntomas han aparecido de forma repentina y coincidente, en el transcurso de pocas horas, es importante ponerse en contacto inmediatamente con su médico, ya que podrían deberse a una acidosis láctica.

Otros posibles efectos secundarios de TEFALA incluyen los siguientes:

- Trastornos psiquiátricos graves (incluso ideas de suicidio).
- Trastornos de los riñones, incluso insuficiencia renal.
- Alteración de la densidad mineral ósea (osteopenia).
- Cambios en la distribución de la grasa corporal (lipodistrofia).
- Alteración del nivel de grasas y azúcares en la sangre. El aumento de los triglicéridos, y del colesterol está relacionado con un incremento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares en el futuro.
- Cambio de color de la piel (manchas pequeñas o pecas).
- Cambios en el sistema inmunitario (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria).
- Erupción cutánea. **Ésta puede ser grave. Comuníquese de inmediato con su médico si tiene erupción cutánea.**
- Inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Reacción alérgica.

Farm. Cinthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Marcelo Guerrero Medina
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02
3



Estos no son todos los posibles efectos secundarios de TEFALA.

Infórmele a su médico si tiene algún efecto secundario que le moleste o que perdure en el tiempo.

ADVERTENCIAS:

TEFALA puede causar efectos secundarios graves, potencialmente mortales, entre ellos, acidosis láctica (acumulación de ácido en la sangre) y trastornos del hígado.

Comuníquese inmediatamente con su médico si tiene alguno de los síntomas que pueden sugerir acidosis láctica, detallados a continuación:

- Debilidad o cansancio.
- Dolor (anormal) poco común de los músculos.
- Dificultad respiratoria.
- Dolor de estómago con náuseas y vómitos.
- Sensación de escalofrío, particularmente en los brazos y las piernas.
- Mareo o aturdimiento.
- Aceleración o irregularidad de los latidos del corazón.
- Rash
- ansiedad, depresión, nerviosismo
- Insomnio
- vómitos, náuseas, diarreas
- Rash

Comuníquese inmediatamente con su médico si tiene alguno de los síntomas que pueden indicar trastornos del hígado, indicados a continuación:

- Coloración amarillenta de la piel o de la esclerótica (la parte blanca) de los ojos (ictericia).
- Orina de color oscuro.
- Heces de color claro.
- Inapetencia por varios días o por un período prolongado.
- Náuseas.
- Dolor abdominal

Mientras tome TEFALA, es importante acudir a todas las citas con médico.

Farm. Cinthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Marcelo Guerrero Medina
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.

Rev. 02



Este medicamento puede perjudicar su pensamiento o reacciones. Tenga cuidado si usted conduce un vehículo o tiene que realizar tareas que demanden atención.

Tomar este medicamento no evita que usted contagie el virus VIH a otras personas. No tenga relaciones sexuales sin protección o comparta navajas de afeitar o cepillos de dientes. Hable con su médico sobre los métodos seguros para prevenir la transmisión del VIH durante las relaciones sexuales. Compartir agujas de medicinas o drogas no es seguro, aún entre personas sanas.

Este medicamento no es cura para el VIH o el SIDA.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30 °C, en lugar seco, en su envase original

PRESENTACIÓN: envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

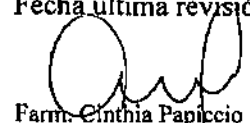
**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:.....**

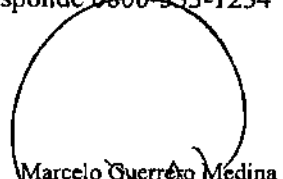
LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, CABA
Dirección Técnica: Eduardo Pablo Bruzzone – Farmacéutico
Elaboración: Av. Vélez Sarsfield 5855 Munro (B1606AR) Provincia: Buenos Aires

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

“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”

Fecha última revisión...../...../.....


Farm. Cynthia Papiccio
Co- Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.


Marcelo Guerrero Medina
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.



PROYECTO DE ESTUCHE SECUNDARIO

TEFALA
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
EFAVIRENZ 600 mg
LAMIVUDINA 300 mg
 Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI - CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene

EFAVIRENZ	600,0 mg
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO	300,0 mg
LAMIVUDINA	300,0 mg
POVIDONA K30	18,0 mg
CROSCARMELOSA SODICA	80,0 mg
LAURIL SULFATO DE SODIO	48,0 mg
ALMIDON PREGELATINIZADO	60,0 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA PH101	170,0 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	24,0 mg
OPADRY BLANCO HP II 85F28751	48,0 mg

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente entre 15 ° y 30 °C, en lugar seco, en su envase original

Presentación: 1 frasco por 30 comprimidos recubiertos

Lote Nro.:

Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
 CERTIFICADO N°:.....

Farm. Cynthia Papiccio
 Co- Directora Técnica
 Laboratorio LKM S.A.

Marcelo Guerrero Medina
 Apodado
 Laboratorio LKM S.A.

1992



LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, CABA
Dirección Técnica: Eduardo Pablo Bruzzone – Farmacéutico
Elaboración: Av. Vélez Sarsfield 5855 Munro (B1606AR) Provincia: Buenos Aires

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Farm. Cinthia Papiccio
Co-Directora Técnica
Laboratorio LKM S.A.

Marcelo Guerrero Medina
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.

1992



PROYECTO DE ROTULO

TEFALA
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
EFAVIRENZ 600 mg
LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI -CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene

EFAVIRENZ	600,000 mg
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO	300,000 mg
LAMIVUDINA	300,000 mg
POVIDONA K30	18,000 mg
CROSCARMELOSA SODICA	80,000 mg
LAURIL SULFATO DE SODIO	48,000 mg
ALMIDON PREGELATINIZADO	60,000 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA PH101	170,000 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	24,000 mg
OPADRY BLANCO HP II 85F28751	48,000 mg

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C, en lugar seco, en su envase original
Contenido: 30 comprimidos

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, CABA
Dirección Técnica: Eduardo Pablo Bruzzone – Farmacéutico
Elaboración: Av. Velez Sarsfield 5855 Munro (B1606AX) Provincia: Buenos Aires

Lote Nro.:

Vencimiento:

CINTHIA PAPICCIO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 13376 LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
D.N.I. 32.756.683
Laboratorio LKM S.A.