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

Disposición

Número: DI-2023-1309-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 14 de Febrero de 2023

Referencia: EX-2022-83625559-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-83625559-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos 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 Nº 55406.

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 Nº 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada LEUZAN / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2023-06843876-APN-DERM#ANMAT e IF-2023-06843802-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-06843544-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-06843678-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 55406, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-83625559-APN-DGA#ANMAT

Js

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.02.14 11:25:04 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.14 11:25:11 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

LEUZAN®
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Argentina
Lote — Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir Disoproxil Fumarato	300 mg
Celulosa microcristalina PH 112	124,45 mg
Manitol compresión directa	196,625 mg
Almidón pregelatinizado	19,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,30 mg
Estearato de magnesio	8,125 mg
Hipromelosa 2910/5	6,106 mg
Polietilenglicol 8000	1,668 mg
Talco	4,338 mg
Dióxido de titanio	1,335 mg
Lactosa monohidrato micronizada	3,083 mg
Óxido de hierro amarillo	3,337 mg
Laca rojo punzó 4 R	0,133 mg

PRESENTACIÓN

12 Comprimidos recubiertos.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30 °C. Proteger de la humedad.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA
POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 55.406

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires

Director Técnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

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

Sin T.A.C.C.
Este Medicamento es Libre de Gluten

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-06843876-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-83625559 ROT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.18 15:53:52 -03:00

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.18 15:53:53 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

LEUZAN®
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Argentina
Lote — Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir Disoproxil Fumarato	300 mg
Celulosa microcristalina PH 112	124,45 mg
Manitol compresión directa	196,625 mg
Almidón pregelatinizado	19,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,30 mg
Estearato de magnesio	8,125 mg
Hipromelosa 2910/5	6,106 mg
Polietilenglicol 8000	1,668 mg
Talco	4,338 mg
Dióxido de titanio	1,335 mg
Lactosa monohidrato micronizada	3,083 mg
Óxido de hierro amarillo	3,337 mg
Laca rojo punzó 4 R	0,133 mg

PRESENTACIÓN

250 Comprimidos recubiertos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30 °C. Proteger de la humedad

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA
POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 55.406

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires

Director Técnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

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

Sin T.A.C.C.
Este Medicamento es Libre de Gluten

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-06843802-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-83625559 ROT UHE

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.18 15:53:44 -03:00

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.18 15:53:44 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

LEUZAN®
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir Disoproxil Fumarato	300 mg
Celulosa microcristalina PH 112	124,45 mg
Manitol compresión directa	196,625 mg
Almidón pregelatinizado	19,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,30 mg
Estearato de magnesio	8,125 mg
Hipromelosa 2910/5	6,106 mg
Polietilenglicol 8000	1,668 mg
Talco	4,338 mg
Dióxido de titanio	1,335 mg
Lactosa monohidrato micronizada	3,083 mg
Óxido de hierro amarillo	3,337 mg
Laca rojo punzó 4 R	0,133 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antirretroviral inhibidor de la HIV-1 transcriptasa reversa e inhibidor de la HBV polimerasa.
Código ATC: J05AF7

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

INDICACIONES

Infección por VIH-1

Tenofovir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de adultos infectados por el VIH-1.
También está indicado para el tratamiento de adolescentes de entre 12 a 18 años, infectados por el VIH-1, con resistencia a los ITIAN o toxicidades que impidan el uso de fármacos de primera línea.
La elección de tenofovir como tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH-1 pretratados debe basarse en la prueba de resistencia viral del paciente y/o antecedentes de tratamiento de los pacientes.

Infección por Hepatitis B

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 continuada 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 entre 12 a 18 años de edad con:
• enfermedad hepática compensada y evidencia de enfermedad inmune activa, es decir, replicación viral activa, niveles séricos de ALT persistentemente elevados o evidencia histológica de inflamación de moderada a grave y/o fibrosis.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

Tenofovir disoproxil fumarato es la sal fumarato del profármaco tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil se absorbe y transforma en el 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 (PBMC) 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 µmol/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*.

Datos relativos al VIH

Actividad antiviral in vitro relativa al VIH

La concentración de tenofovir necesaria para producir un 50% de inhibición (CI_{50}) de la cepa salvaje VIH-1_{IIIB} de referencia de laboratorio es 1-6 µmol/l en líneas celulares linfoides y 1,1 µmol/l para el subtipo B del VIH-1 primario aislado en PBMC.

Tenofovir también actúa contra el VIH-1, subtipos A, C, D, E, F, G, y O, y contra VIH_{BaL} en macrófagos/células monocíticas primarias. Tenofovir es activo *in vitro* frente al VIH-2, con una CI_{50} de 4,9 µmol/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. Además, tenofovir ha seleccionado una sustitución K70E en la transcriptasa inversa del VIH-1 y da lugar a una disminución de bajo nivel de la sensibilidad a tenofovir.

En estudios 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 (TAM) 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.

Datos relativos al VHB

Actividad antiviral in vitro relativa al VHB

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

Resistencia

No se han identificado mutaciones del VHB asociadas con resistencia a tenofovir disoproxil (ver Eficacia clínica y seguridad). En ensayos realizados en células, las cepas del VHB que expresaban las mutaciones rtV173L, rtL180M, y

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 CI_{50} 1,5 veces que los del virus salvaje.

FARMACOCINETICA

Tenofovir disoproxil es un profármaco éster soluble en agua, el cual se convierte rápidamente *in vivo* en tenofovir y formaldehído.
Tenofovir se convierte intracelularmente en tenofovir monofosfato y en el componente activo tenofovir difosfato.

Absorción
Tras la administración oral de tenofovir disoproxil en pacientes infectados por VIH, tenofovir disoproxil se absorbe rápidamente y se convierte en tenofovir. La administración de dosis múltiples de tenofovir disoproxil con una comida en pacientes infectados por VIH dio como resultado, de media (%CV) unos valores de tenofovir de $C_{máx}$, AUC, y $C_{mín}$ de 326 (36,6%) ng/ml, 3.324 (41,2%) ng·h/ml y 64,4 (39,4%) ng/ml, respectivamente. Las concentraciones máximas de tenofovir en suero, se observan durante la hora siguiente a la administración en ayunas, y dentro de las dos horas cuando se administra con comida. La biodisponibilidad oral de tenofovir a partir de tenofovir disoproxil en pacientes en ayunas fue aproximadamente de 25%. La administración de tenofovir disoproxil con una comida muy grasa mejoró la biodisponibilidad oral con un incremento del AUC de tenofovir de aproximadamente un 40% y de la $C_{máx}$ de aproximadamente un 14%. Tras la primera dosis de tenofovir disoproxil en pacientes que habían tomado alimento la media de la $C_{máx}$ en suero estuvo en un rango de 213 a 375 ng/ml. Sin embargo, la administración de tenofovir disoproxil con una comida ligera no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de tenofovir.

Distribución
Tras la administración intravenosa se estimó que el volumen de distribución de tenofovir en estado de equilibrio es de aproximadamente 800 ml/kg. Después de la administración oral de tenofovir disoproxil, tenofovir se distribuye a la mayoría de los tejidos, alcanzándose las concentraciones más altas en riñón, hígado y contenido intestinal (estudios preclínicos). A concentraciones de tenofovir entre 0,01 y 25 µg/ml la unión *in vitro* de tenofovir a proteínas tanto plasmáticas como séricas fue inferior a 0,7 y 7,2%.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Biotransformación
Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxil ni tenofovir son substratos para las enzimas CYP450. Además, a concentraciones sustancialmente más altas (aproximadamente 300 veces) que las observadas *in vivo*, tenofovir no inhibió *in vitro* el metabolismo de medicamentos mediado por cualquiera de las principales isoformas CYP450 humanas implicadas en la biotransformación de medicamentos (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, o CYP1A1/2).
Tenofovir disoproxil a una concentración de 100 µmol/l no tuvo efecto en ninguna de las isoformas CYP450, excepto la CYP1A1/2, donde se observó una pequeña reducción (6%), pero estadísticamente significativa del metabolismo del substrato de CYP1A1/2. Basado en estos datos, es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas en las que participen tenofovir disoproxil y medicamentos metabolizados por CYP450.

Eliminación
Tenofovir se excreta principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, excretándose aproximadamente un 70-80% de la dosis en forma inalterada por la orina tras administración intravenosa. El aclaramiento total se estima en aproximadamente 230 ml/h/kg (aproximadamente 300 ml/min). El aclaramiento renal se estima en aproximadamente 160 ml/h/kg (aproximadamente 210 ml/min), lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa representa una parte importante de la eliminación de tenofovir.
Tras la administración oral la vida media final de tenofovir es aproximadamente de 12 a 18 horas.
Existen estudios que han establecido que la vía de secreción tubular activa hace pasar tenofovir a las células del túbulo proximal mediante los transportadores humanos de aniones orgánicos (hOAT) 1 y 3 y lo excretan a la orina mediante la proteína resistente a polifármacos 4 (MRP 4).

Linealidad/No linealidad
La farmacocinética de tenofovir fue independiente de la dosis de tenofovir disoproxil en un ámbito de dosis de 75 a 600 mg y no se vio afectada por dosis repetidas a ningún nivel de dosis.

<u>Poblaciones especiales</u>

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

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pacientes pediátricos

VIH-1
Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas en estado estacionario de tenofovir en 8 pacientes adolescentes (entre 12 a < 18 años), infectados por el VIH-1, con un peso corporal ≥ 35 kg. Las $C_{máx}$ y AUC_{tau} medias (± d.t.) son 0,38 ± 0,13 µg/ml y 3,39 ± 1,22 µg·h/ml, respectivamente. La exposición a tenofovir lograda en los pacientes adolescentes que recibieron dosis diarias por vía oral de tenofovir disoproxil fumarato de 300 mg fue similar a las exposiciones conseguidas en los adultos que recibieron igual dosis una vez al día.

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 fumarato de 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.
La exposición a tenofovir lograda en los pacientes pediátricos infectados por el VHB de 2 a < 12 años que recibieron una dosis diaria por vía oral de 6,5 mg/kg de peso corporal de tenofovir disoproxil fumarato hasta una dosis máxima de 300 mg fue similar a las exposiciones conseguidas en los pacientes pediátricos infectados por el VIH1 de 2 a < 12 años que recibieron dosis una vez al día de 6,5 mg/kg de tenofovir disoproxil hasta una dosis máxima de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato.
No se han realizado estudios farmacocinéticos con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg comprimidos en niños menores de 12 años o con insuficiencia renal.

Pacientes geriátricos

No se han hecho estudios de farmacocinética en los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad).

Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir se determinaron después de la administración de una dosis única de tenofovir disoproxil fumarato 300 mg a 40 pacientes adultos no infectados con VIH ni con VHB, con varios grados de insuficiencia renal definida de acuerdo al aclaramiento de creatinina basal (CrCl) (función renal normal cuando el CrCl > 80 ml/min; leve con CrCl = 50-79 ml/min; moderada con CrCl = 30-49 ml/min y grave con CrCl = 10-29 ml/min). Comparándolos con pacientes con función renal normal, la exposición media (%CV) de tenofovir se incrementó desde 2.185 (12%) ng·h/ml en sujetos con CrCl > 80 ml/min hasta 3.064 (30%) ng·h/ml, 6.009 (42%) ng·h/ml y 15.985 (45%) ng·h/ml en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave respectivamente. Se espera que las dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia renal, con aumento del intervalo de dosis, den lugar a

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

concentraciones plasmáticas más altas y a menores niveles de $C_{mín}$ en pacientes con insuficiencia renal comparados con pacientes con función renal normal. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos hechos.
En pacientes con enfermedad renal en estado terminal (CrCl < 10 ml/min) que necesiten hemodiálisis, entre las diálisis la concentración de tenofovir aumenta sustancialmente después de 48 horas alcanzando una media de $C_{máx}$ de 1.032 ng/ml y una AUC_{0-48h} media de 42.857 ng·h/ml.
Se recomienda modificar el intervalo de dosificación de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min o en los pacientes con enfermedad renal terminal que requieran diálisis.
No se ha estudiado la farmacocinética de tenofovir en pacientes no sometidos a hemodiálisis con un aclaramiento de creatinina < 10 ml/min ni en pacientes con enfermedad renal en estado terminal bajo diálisis peritoneal u otras formas de diálisis.
No se ha estudiado la farmacocinética de tenofovir en pacientes pediátricos con insuficiencia renal. No se dispone de datos para hacer recomendaciones de dosis.

Insuficiencia hepática

Se administró una dosis única de tenofovir disoproxil fumarato a 300 mg a pacientes adultos no infectados por VIH ni por VHB, con distintos grados de insuficiencia hepática, definida según la clasificación de Child-Pugh-Turcotte (CPT). Los parámetros farmacocinéticos de tenofovir no se alteraron sustancialmente en sujetos con insuficiencia hepática, lo cual sugiere que no se necesita un ajuste de dosis en estos sujetos. La media (%CV) de los valores de tenofovir de $C_{máx}$ y $AUC_{0-\infty}$ fue 223 (34,8%) ng/ml y 2.050 (50,8%) ng·h/ml, respectivamente, en sujetos normales, comparada con 289 (46,0%) ng/ml y 2.310 (43,5%) ng·h/ml en sujetos con insuficiencia hepática moderada, y 305 (24,8%) ng/ml y 2.740 (44,0%) ng·h/ml en sujetos con insuficiencia hepática grave.

Farmacocinética intracelular
En células mononucleares de sangre periférica humana no proliferantes (PBMC) la semivida de tenofovir difosfato fue de aproximadamente 50 horas, mientras que la semivida en PBMC estimuladas con fitohemaglutinina fue de aproximadamente 10 horas.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

VIH-1 y hepatitis B crónica
Adultos y adolescentes de entre 12 a 18 años y peso igual o superior a 35 kg

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

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

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

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

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

- En pacientes HBeAg positivo sin cirrosis, el tratamiento se debe administrar al menos durante 12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBe (pérdida de HBeAg y pérdida del ADN del VHB, con detección de anti-HBe en dos muestras de suero consecutivas con al menos 3 a 6 meses de diferencia) o hasta la seroconversión de HBs o si se produce una pérdida de eficacia. Los niveles de ALT y de ADN del VHB en suero se deben medir regularmente tras la interrupción del tratamiento para detectar cualquier recaída virológica posterior.
- En pacientes HBeAg negativo sin cirrosis, el tratamiento se debe administrar al menos hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya evidencia de pérdida de eficacia. La interrupción del tratamiento también se puede considerar después de lograr una supresión virológica estable (es decir, durante al menos 3 años) siempre que se realice un seguimiento regular de los niveles séricos de ALT y de ADN del VHB después de la interrupción del tratamiento para detectar cualquier recaída virológica posterior. Cuando el tratamiento se prolongue durante más de 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para confirmar que es adecuado para el paciente continuar con la terapia seleccionada.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Dosis omitida
Si un paciente omite una dosis de 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 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 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 estudios clínicos apoyan la administración una vez al día de 1 comprimido de TDF de 300 mg en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min)
Se puede utilizar la administración de 1 comprimido de TDF de 300 mg 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

sido confirmada en estudios clínicos. Por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal se deben monitorizar cuidadosamente en estos pacientes.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis
Para pacientes sin tratamiento alternativo disponible, pueden ampliarse los intervalos de dosis utilizando los comprimidos recubiertos del siguiente modo:

Insuficiencia renal grave: Pueden administrarse 1 comprimido de TDF de 300 mg cada 72-96 horas (dos veces por semana).

Pacientes en hemodiálisis: Pueden administrarse 1 comprimido cada 7 días tras completar una sesión de hemodiálisis.
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.

Estos ajustes del intervalo entre dosis no se han confirmado en estudios clínicos. Las simulaciones sugieren que ampliar el intervalo entre dosis utilizando comprimidos recubiertos de TDF 300 mg 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 se deben monitorizar cuidadosamente.

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 (TDF) no se recomienda 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 LEUZAN®, 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.

Forma de administración
LEUZAN® se debe tomar una vez al día, por vía oral con alimentos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CONTRAINDICACIONES

LEUZAN® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del medicamento.

ADVERTENCIAS

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

VIH-1
A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

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

Administración conjunta con otros medicamentos
- LEUZAN® no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamida.
- LEUZAN® no debe administrarse concomitantemente con adefovir dipivoxil.
- No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil y didanosina.

Triple terapia con análogos de nucleósidos/nucleótidos

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

Efectos renales y óseos en la población adulta

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Monitoreo renal
Se recomienda que se calcule el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con tenofovir disoproxil y que también se monitorice la función renal (aclaramiento de creatinina y fosfato sérico) tras dos a cuatro semanas de tratamiento, tras tres meses de tratamiento y cada tres a seis meses a partir de entonces en los pacientes sin factores de riesgo renal. En pacientes con riesgo de insuficiencia renal, es necesario un monitoreo 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, 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 en pacientes adultos con una disminución del aclaramiento de creatinina a < 50 ml/min o con una disminución del fosfato sérico a < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). También se debe considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxil en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

Administración conjunta y riesgo de toxicidad renal
Debe evitarse el uso de tenofovir disoproxil con el uso concomitante o reciente de fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglicósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2). Si el uso concomitante de tenofovir disoproxil y fármacos nefrotóxicos es inevitable, se debe controlar semanalmente la función renal.
Se han notificado casos de fallo renal agudo tras el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis altas o en administración múltiple en pacientes tratados con tenofovir disoproxil con factores de riesgo para insuficiencia renal. Si se administra tenofovir disoproxil de forma concomitante con un AINE, se debe controlar adecuadamente la función renal.
Se ha notificado un riesgo más alto de insuficiencia renal en los pacientes tratados con tenofovir disoproxil en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat. En estos pacientes es necesaria una monitorización estrecha de la función renal. En los pacientes con factores de riesgo renal, se debe evaluar cuidadosamente la administración concomitante de tenofovir disoproxil con un inhibidor de la proteasa potenciado.
Tenofovir disoproxil 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 administrados conjuntamente. 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.

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

Efectos óseos
Las anormalidades óseas como la osteomalacia, la cual se puede manifestar como dolor de huesos persistente o que empeora, que rara vez pueden contribuir a fracturas, pueden estar relacionadas con la tubulopatía renal proximal provocada por TDF.
En pacientes infectados por VIH, en un estudio clínico controlado de 144 semanas que comparaba tenofovir disoproxil 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, 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 anormalidades óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas.
En otros estudios (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxil como parte de un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado. Se deben considerar regímenes de tratamiento alternativos en los pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas.
Si hay sospechas de anormalidades óseas o éstas se detectan, se debe realizar la consulta adecuada.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Efectos renales
Se han notificado reacciones adversas renales indicativas de tubulopatía renal proximal en un estudio clínico en pacientes pediátricos de 2 hasta 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 (ver más arriba).

Tratamiento renal
Si se confirma que el valor del fosfato sérico es < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) en cualquier paciente pediátrico que esté recibiendo tenofovir disoproxil, se debe repetir en una semana la evaluación de la función renal, incluyendo la medición de la concentración de glucosa y potasio en sangre y de glucosa en orina. Si hay sospechas de anormalidades renales o éstas se detectan, se debe realizar una consulta con un nefrólogo para considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxil. También se debe considerar la interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxil en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa.

Administración conjunta y riesgo de toxicidad renal
Se aplican las mismas recomendaciones que en los adultos (ver más arriba).

Insuficiencia renal
El uso de tenofovir disoproxil no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal. Tenofovir disoproxil 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.

Efectos óseos
LEUZAN® puede causar una disminución de la DMO. Actualmente se desconocen los efectos de los cambios asociados con tenofovir disoproxil en la DMO sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas.
Si se detectan o sospechan anormalidades óseas en pacientes pediátricos, se debe realizar una consulta con un endocrinólogo y/o nefrólogo.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 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 se deben monitorear estrechamente en esta población de pacientes.

Exacerbaciones de la hepatitis
Brotes 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 se deben monitorear cuidadosamente durante el tratamiento.

Brotes 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 pos 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 monitoreada 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 pos 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 sólo debe utilizarse como parte de un régimen antirretroviral combinado adecuado en pacientes coinfectados por VIH/VHB. Pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de anormalidades de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y se deben monitorear de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la función hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los aumentos de ALT pueden ser parte del aclaramiento del VHB durante el tratamiento con tenofovir, ver más arriba *Exacerbaciones de la hepatitis*.

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

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

Peso y parámetros metabólicos

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

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in útero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Existen informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

concernieron predominantemente al tratamiento con pautas de tratamiento que contenían zidovudina.
Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado de forma rara trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de reconstitución inmune
Cuando se instaura una TARC en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.
También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

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

Pacientes de edad avanzada
Tenofovir disoproxil 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

LEUZAN® contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.
En base a los resultados de experimentos *in vitro* y a la ruta conocida de eliminación de tenofovir, el potencial de interacciones entre tenofovir y otros medicamentos, mediadas por CYP450, es escaso.

Uso concomitante no recomendado

LEUZAN® no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamida.
LEUZAN® no debe administrarse concomitantemente con adefovir dipivoxil.

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

Medicamentos eliminados por vía renal
Puesto que tenofovir se elimina principalmente por los riñones, la administración conjunta de tenofovir disoproxil 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 si en la actualidad o recientemente se está administrando un medicamento nefrotóxico. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aminoglucósidos, amfotericina 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Otras interacciones

Las interacciones entre tenofovir disoproxil y otros medicamentos se incluyen a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como "↑"; la disminución, como "↓"; la ausencia de cambios, como "↔"; la administración dos veces al día, como "c/12 h", y la administración una vez al día, como "c/24 h").

Tabla 1-Interacciones entre tenofovir disoproxil fumarato y otros medicamentos

Medicamento por área terapéutica (dosis en mg)	**Efectos sobre las concentraciones de Medicamento** **Cambio porcentual medio en AUC, Cmáx, Cmín**	**Recomendación relativa a la administración concomitante con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg (equivalente a tenofovir disoproxil 245 mg)**
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir/Ritonavir (300 c/24 h/100 c/24 h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% Cmáx: ↓ 28% Cmín: ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% Cmáx: ↑ 34% Cmín: ↑ 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 monitoreada.
Lopinavir/Ritonavir (400 c/12 h/100 c/12 h)	Lopinavir/ritonavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 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)	Darunavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de darunavir/ritonavir Tenofovir: AUC: ↑ 22% Cmín: ↑ 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 y didanosina	No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil con

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	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 la didanosina.	didanosina. El aumento de la exposición sistémica a didanosina puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La administración conjunta de tenofovir disoproxil 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 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.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ Cmáx: ↔	Tenofovir disoproxil no debe administrarse simultáneamente con adefovir dipivoxil.
Entecavir	AUC: ↔ Cmáx: ↔	No se ha observado ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa cuando se administró conjuntamente tenofovir disoproxil con entecavir.
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)1	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% Cmáx: ↑ 68% Cmín: ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 42% Atazanavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Cmín: ↑ 63% Ritonavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 45% Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 47% Cmín: ↑ 47%	se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitoreo renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)[1]	Ledipasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% Cmáx: ↓ 37% GS-331007 [2]: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Darunavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 48% Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50% Cmáx: ↑ 64% Cmín: ↑ 59%	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración conjunta de tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitoreo renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% Cmáx: ↓ 34% Cmín: ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitoreada.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% Cmáx: ↑ 79% Cmín: ↑ 163%	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	Ledipasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 91%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitoreada.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Dolutegravir (50 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ GS-331007[2] AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Dolutegravir AUC: ↔	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% Cmáx: ↑ 61% Cmín: ↑ 115%	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% Cmáx: ↑ 55% Cmín: ↑ 301% Atazanavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 39% Ritonavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↑ 29% Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 55% Cmín: ↑ 39%	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxil sofosbuvir/velpatasvir y atazanavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitoreo renal frecuente.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Darunavir/Ritonavir (800 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28% Cmáx: ↓ 38% GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↓ 24% Cmín: ↔ Darunavir: AUC: ↔	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39% Cmáx: ↑ 55% Cmín: ↑ 52%	ejemplo ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitoreo renal frecuente.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29% Cmáx: ↓ 41% GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↓ 30% Cmín: ↑ 63% Lopinavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 42% Cmín: ↔	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/ velpatasvir y lopinavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil cuando se utiliza con sofosbuvir/velpatasvir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo, ritonavir o cobicistat) no se ha establecido. La combinación debe utilizarse con precaución con monitoreo renal frecuente.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Raltegravir (400 mg c/12 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Raltegravir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↓ 21% Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmáx: ↑ 46% Cmín: ↑ 70%	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 38% GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% Cmáx: ↓ 47% Cmín: ↓ 57% Efavirenz: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% Cmáx: ↑ 77% Cmín: ↑ 121%	Se prevé que la administración concomitante de sofosbuvir/ velpatasvir y efavirenz disminuya las concentraciones plasmáticas de velpatasvir. No se recomienda la administración concomitante de sofosbuvir/velpatasvir con pautas de tratamiento que contengan efavirenz.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Rilpivirina/Tenofovir disoproxil (200 mg/25 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitoreada

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40% Cmáx: ↑ 44% Cmín: ↑ 84%	
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg+100 mg c/24 h)[3] + Darunavir (800 mg c/24 h) + Ritonavir (100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↓ 30 % Cmín: N/A GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmáx:↔ Cmín: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143 % Cmáx:↑ 72 % Cmín: ↑ 300 % Darunavir: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↓ 34% Ritonavir: AUC: ↑ 45 % Cmáx: ↑ 60 % Cmín: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % Cmáx: ↑ 48 % Cmín: ↑ 47 %	El aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir resultante de la administración concomitante de tenofovir disoproxil, sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir y darunavir/ritonavir puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil, incluidos los trastornos renales. La seguridad de tenofovir disoproxil no se ha establecido cuando se utiliza con sofosbuvir/ velpatasvir/voxilaprevir y un potenciador farmacocinético (por ejemplo ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución con monitoreo renal frecuente.
Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg c/24 h)	Sofosbuvir: AUC: ↔ Cmáx: ↓ 19% GS-331007[2]: AUC: ↔ Cmáx: ↓ 23% Efavirenz: AUC: ↔	No se requiere ajuste de dosis.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Emtricitabina: AUC: ↔ Cmáx: ↔ Cmín: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ Cmáx: ↑ 25% Cmín: ↔	

[1] Datos generados a partir de la administración simultánea de ledipasvir/sofosbuvir. La administración escalonada (12 horas de diferencia) proporcionó resultados similares.
[2] El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.
[3] Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

Estudios realizados con otros medicamentos
No hubo interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró tenofovir disoproxil de forma conjunta con emtricitabina, lamivudina, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (potenciado con ritonavir), metadona, ribavirina, rifampicina, tacrolimus, o el anticonceptivo hormonal norgestimato / etinilestradiol.
Tenofovir disoproxil debe ingerirse con alimentos puesto que éstos potencian la biodisponibilidad de tenofovir.

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

En la bibliografía se ha demostrado que la exposición a TDF en el tercer trimestre del embarazo reduce el riesgo de transmisión del VHB de madre a hijo si se administra TDF a las madres, además de inmunoglobulinas contra la hepatitis B y la vacuna contra la hepatitis B a los lactantes.

Lactancia
En general, si el recién nacido se trata adecuadamente para prevenir la hepatitis B al nacer, una madre con hepatitis B puede dar el pecho a su lactante.
Tenofovir se excreta en la leche materna a niveles muy bajos y la exposición de los lactantes a través de la leche materna se considera insignificante. Aunque los datos a largo plazo son limitados, no se han notificado reacciones adversas en lactantes, y las madres infectadas por el VHB que toman TDF pueden dar el pecho.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 lactante.

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

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 TDF.

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

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

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

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)
El principio activo tenofovir disoproxil y sus principales productos de transformación persisten en el medio ambiente.

REACCIONES ADVERSAS

VIH-1 y Hepatitis B
En pacientes que reciben tenofovir disoproxil, se han notificado acontecimientos raros de insuficiencia renal, falla renal y acontecimientos poco frecuentes de tubulopatía proximal renal (incluyendo Síndrome de Fanconi), que a veces llevan a anormalidades óseas (que contribuyen rara vez a fracturas). Se recomienda monitorear 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 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 interrumpió el tratamiento debido a efectos gastrointestinales.

Hepatitis B
Cabe esperar que aproximadamente un cuarto de los pacientes experimente reacciones adversas tras el tratamiento con tenofovir disoproxil, 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 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.

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

Las reacciones adversas con sospecha (o al menos posibilidad) de estar relacionadas con el tratamiento a partir de la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización, 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 (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) o raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 2 - Resumen de reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxil fumarato a partir de la experiencia en ensayos clínicos y poscomercialización

Frecuencia	Tenofovir disoproxil
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 hepatobiliares	
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, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi)
Rara	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, 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.

[2] Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia poscomercialización, pero no se observó en los estudios clínicos aleatorizados controlados o en el programa de acceso expandido de tenofovir disoproxil. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a tenofovir disoproxil en ensayos clínicos aleatorizados controlados y en el programa de acceso expandido (n = 7.319).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

VIH-1 y hepatitis B

Insuficiencia renal
Ya que LEUZAN® puede causar daño renal, se recomienda monitorear la función renal.
La tubulopatía renal proximal generalmente se resolvió o mejoró tras la interrupción de tenofovir disoproxil. Sin embargo, en algunos pacientes, el descenso del aclaramiento de creatinina no se resolvió completamente a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxil. Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en el inicio, enfermedad avanzada por VIH o en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un riesgo aumentado de sufrir una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la interrupción de tenofovir disoproxil.

Acidosis láctica
Se han notificado casos de acidosis láctica con TDF solo o en combinación con otros antirretrovirales. Los pacientes con factores de predisposición, como pacientes con enfermedad hepática descompensada o pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se conoce que causan acidosis láctica, tienen un mayor riesgo de presentar acidosis láctica grave durante el tratamiento con TDF, lo que incluye desenlaces mortales.

VIH-1

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

Síndrome de reconstitución inmune
Al inicio de la 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 y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Hepatitis B

Exacerbaciones de la hepatitis durante el tratamiento
En estudios clínicos en pacientes que no habían recibido antes tratamiento con nucleósidos se produjeron elevaciones de ALT > 10 veces el LSN (límite superior de la normalidad) y > 2 veces el nivel basal, en el 2,6% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil. Las elevaciones de ALT durante el tratamiento tuvieron un tiempo medio de inicio de 8 semanas, y se resolvieron con el tratamiento continuado, y, en la mayoría de los casos, se asociaron con una reducción ≥ 2 $\log_{10}$ copias/ml en la carga viral que precedió o coincidió con la elevación de ALT. Se recomienda el monitoreo periódico 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
Las reacciones adversas observadas en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil fueron coherentes con las observadas en los estudios clínicos del tenofovir disoproxil 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 fue más baja que la observada en sujetos que recibieron placebo. En niños infectados por el VIH-1, la puntuación Z de la DMO observada en sujetos que cambiaron a tenofovir disoproxil fue más baja que la observada en sujetos que continuaron con su régimen de tratamiento con stavudina o zidovudina. En un estudio clínico, 8 de 89 pacientes pediátricos (9,0 %) expuestos a tenofovir disoproxil (mediana de la exposición a tenofovir disoproxil 331 semanas) abandonaron el fármaco del estudio debido a acontecimientos adversos renales. Cinco sujetos (5,6 %) tuvieron datos de laboratorio compatibles clínicamente con tubulopatía renal proximal, de los cuales 4 interrumpieron el tratamiento con tenofovir disoproxil. Siete pacientes tenían unos valores de tasa de filtración glomerular (TFG) estimada entre 70 y 90 ml/min/1,73 m2. De ellos, 3 pacientes presentaron un descenso clínicamente significativo de la TFG estimada que mejoró tras la suspensión de tenofovir disoproxil.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Hepatitis B crónica
Las reacciones adversas observadas en un estudio clínico aleatorizado en los pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con tenofovir disoproxil concordaron con las observadas en los estudios clínicos de tenofovir disoproxil en adultos.

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

Otra(s) población(es) especial(es)

Empleo en ancianos:
Tenofovir disoproxil 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.

Pacientes con insuficiencia renal
Dado que tenofovir disoproxil puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal en pacientes adultos con insuficiencia renal tratados con LEUZAN®. El uso de tenofovir disoproxil no se recomienda en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Tenofovir se puede eliminar mediante la hemodiálisis; la media de aclaramiento durante la hemodiálisis de tenofovir es 134 ml/min. Se desconoce si tenofovir puede 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) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30 °C. Proteger de la humedad

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos (recubiertos) en pastilleros, sólo sáquelos del blister al momento de usarlo.

PRESENTACIÓN

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

CERTIFICADO Nº 55.406

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires

Director Técnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con Laboratorios Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo farmacovigilancia@richmondlab.com

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

"Fecha de última revisión / / "

Sin T.A.C.C.
Este Medicamento es Libre de Gluten

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-06843544-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-83625559 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.18 15:53:20 -03:00

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.18 15:53:21 -03:00

Laboratorios RICHMOND

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LEUZAN®
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada — Industria Argentina

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir Disoproxil Fumarato	300 mg
Celulosa microcristalina PH 112	124,45 mg
Manitol compresión directa	196,625 mg
Almidón pregelatinizado	19,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	1,30 mg
Estearato de magnesio	8,125 mg
Hipromelosa 2910/5	6,106 mg
Polietilenglicol 8000	1,668 mg
Talco	4,338 mg
Dióxido de titanio	1,335 mg
Lactosa monohidrato micronizada	3,083 mg
Óxido de hierro amarillo	3,337 mg
Laca rojo punzó 4 R	0,133 mg

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Laboratorios RICHMOND

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

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

LEUZAN® contiene el principio activo *tenofovir disoproxil fumarato (TDF)*. Este principio activo es un medicamento *antirretroviral* o antiviral que se utiliza para tratar la infección por VIH, o VHB, o ambas. Tenofovir es un *inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido,* que se conoce generalmente como ITIAN 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 18 años que ya hayan sido tratados** con otros medicamentos contra el VIH los cuales ya no sean plenamente efectivos debido al desarrollo de resistencias, 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 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 lo 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 a tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato (TDF) o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
Si este es su caso, **informe a su médico inmediatamente y no tome Leuzan®.**

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Laboratorios RICHMOND

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Consulte a su médico 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 (que se manifiestan como dolor de huesos persistente o que empeora y a veces terminan en fracturas) debido al

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

daño en las células del túbulo renal. Informe a su médico si tiene dolor de huesos o fracturas.

TDF también puede causar pérdida de masa ósea.
En general, los efectos de TDF sobre la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fracturas en pacientes adultos y pediátricos son imprecisos.

Informe a su médico si sabe que tiene osteoporosis. Los pacientes con osteoporosis tienen un mayor riesgo de sufrir fracturas.

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

• **Infecciones.** Si presenta infección avanzada por VIH (SIDA) y presenta otro tipo de infección, puede 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 alerta 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 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.** LEUZAN® no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años. Si es mayor de esta edad y le han prescripto LEUZAN®, su médico lo controlará cuidadosamente.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Laboratorios RICHMOND

Niños y adolescentes

LEUZAN® es **adecuado** para:
• **adolescentes infectados por el VIH-1 entre 12 y 18 años que pesen al menos 35 kg y que ya hayan sido tratados** con otros medicamentos contra el VIH los cuales ya no sean plenamente efectivos debido al desarrollo de resistencias, o que hayan causado efectos adversos.
• **adolescentes infectados por el VHB 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, ver el punto *Cómo tomar LEUZAN®.*

Otros medicamentos y LEUZAN®
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

• **No deje de tomar ningún medicamento anti-VIH** prescripto 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 o tenofovir alafenamida. 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),
• amfotericina B (utilizado para tratar infecciones por hongos),
• foscarnet, ganciclovir o cidofovir (utilizados para tratar infecciones virales),
• interleucina-2 (utilizado para tratar el cáncer),
• adefovir dipivoxil (utilizado para tratar la infección por VHB),
• tacrolimus (utilizado para producir supresión del sistema inmune),
• antiinflamatorios no esteroideos (AINE, para aliviar dolores óseos o musculares).

• **Otros medicamentos que contienen didanosina (para la infección por VIH):**
Tomando LEUZAN® con otros medicamentos antivirales que contienen didanosina

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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.

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

Toma de 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 quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

• **Si ha tomado 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 ITIAN durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

•Si es madre y tiene infección por VHB, y su bebé se ha tratado para prevenir la transmisión de la hepatitis B al nacer, es posible que pueda dar el pecho a su lactante, pero primero hable con su médico para obtener más información.

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

Conducción y uso de máquinas
LEUZAN® puede producir mareo. Si nota mareo durante el tratamiento con LEUZAN®, **no conduzca ni monte en bicicleta** ni maneje herramientas o máquinas.

LEUZAN® contiene lactosa

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

LEUZAN® contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

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 recubierto al día con alimentos (por ejemplo, una comida o un aperitivo)

• **Adolescentes entre 12 y 18 años que pesen al menos 35 kg:** 1 comprimido recubierto 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 desintegrar 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Laboratorios RICHMOND

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 urgencias 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Laboratorios RICHMOND

• 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.
• Contacte con 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

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces con los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.
Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Posibles efectos adversos graves: informe a su médico inmediatamente

• **La acidosis láctica** (exceso de ácido láctico en la sangre) es un efecto adverso **raro** (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 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 con su médico inmediatamente.**

Otros posibles efectos adversos graves

Los siguientes efectos adversos son **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):
• **dolor abdominal** (intestinal) causado por inflamación del páncreas
• daño en las células del túbulo renal

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Laboratorios RICHMOND

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

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

Efectos adversos más frecuentes

Los siguientes efectos adversos son **muy frecuentes** (pueden afectar 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Los siguientes efectos adversos son **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):
• dolor abdominal (de tripa) causado por inflamación del hígado
• hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta

5. CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30 °C. Proteger de la humedad.

ADVERTENCIA DE USO

Este producto está envasado en un blíster especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos (recubiertos) en pastilleros, sólo sáquelos del blíster al momento de usarlo.

6. PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 12, 24, 30, 48, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo 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."

Este folleto resume la información más importante de LEUZAN®, para mayor información y **ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado

Ud. puede tomar LEUZAN® hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome LEUZAN® luego de la fecha de vencimiento.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente por favor complete la ficha disponible en http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llame a ANMAT responde 0800-333-1234

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648/658-7777.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA
POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

Certificado Nº 55406

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,
Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires

Director Técnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

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

Fecha de última revisión / /

Sin T.A.C.C.
Este Medicamento es Libre de Gluten

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2023-06843678-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Enero de 2023

Referencia: EX-2022-83625559 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.18 15:53:33 -03:00

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.01.18 15:53:34 -03:00