



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° 4128

BUENOS AIRES, 26 JUL 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012739-05-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

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

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° 4 : 28

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

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

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

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

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

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



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N°

4128

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VIRAKAM y nombre/s genérico/s TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO LKM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2° - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° **4128**

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

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

ARTICULO 5° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

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

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-012739-05-8

DISPOSICIÓN N°:

4128

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

4128

Nombre comercial: VIRAKAM

Nombre/s genérico/s: TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Hasta el granel, fraccionamiento y envasado aséptico:

Donato, Zurlo y Cia SRL: Virgilio 844/56 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Hasta

el granel, fraccionamiento y envasado aséptico: Laboratorio Newprod SAIC Monroe

1378 Ciudad Autónoma de Buenos Aires y fraccionamiento y envasado aséptico:

Microfer SRL: Santa Rosa 3676 San Fernando -Pcia. de BUENOS AIRES-.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: VIRAKAM .



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Clasificación ATC: J05AF07.

Indicación/es autorizada/s: esta indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de adultos mayores de 18 años infectados por el VIH-1/SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)

Concentración/es: 136 MG de TENOFOVIR (COMO DISOPROXIL FUMARATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: TENOFOVIR (COMO DISOPROXIL FUMARATO) 136 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.50 MG, CROSCARMELOSA SODICA 26.00 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 71.5 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 32.50 MG, LACA DE ALUMINIO INDIGO CARMIN 0.60 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 213.50 MG, OPADRY YS I-7003 19.40 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO Y TAPA CON SILICAGEL

Presentación: 10, 12, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 70, 80, 84, 90, 96, 100, 200, 500 y 1000

Comprimidos Recubiertos, siendo estos 3 últimos de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 10, 12, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 70, 80, 84, 90, 96, 100, 200, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos, siendo estos 3 últimos de uso hospitalario.

Periodo de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente menor a 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

4128

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **4128**

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Absolutamente Confiable



PROYECTO DE ROTULO

**VIRAKAM
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimido Recubierto**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO	300	MG
CELULOSA MICROCRISTALINA 101	213,50	MG
ALMIDON PREGELATINIZADO	71,5	MG
CROSCARMELOSA SODICA	26,00	MG
LACTOSA MONOHIDRATO	32.50	MG
ESTEARATO DE MAGNESIO	6.50	MG
CUBIERTA		
OPADRY CLEAR YS-1-7003	19.40	MG
LACA ALUMÍNICA INDIGO CARMÍN E132	0.60	MG

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACION

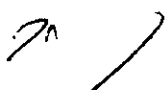
A temperatura ambiente menor a 30 °C

CONTENIDO

10 comprimidos recubiertos*

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

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

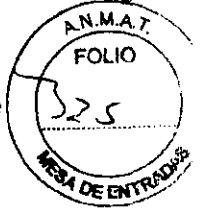

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492


LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



4128

Absolutamente Confiable



ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD CERTIFICADO N:

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN) C.A.B.A.
Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico
Elaborado en: Virgilio 844 – C.A.B.A.
Santa Rosa 3676 – Victoria, Pdo. de San Fernando, Pcia. de Bs.As.

Lote:

Vencimiento:

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

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

* Mismo texto para envases con 12, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 70, 80, 84, 90, 96, 100, 200, 500, 1000 comprimidos siendo estos tres últimos para uso exclusivo de hospitales.

21
LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

PROYECTO DE PROSPECTO

**VIRAKAM
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

**FORMULA CUALICUANTITATIVA
Cada Comprimido Recubierto contiene**

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO	300	MG
CELULOSA MICROCRISTALINA 101	213,50	MG
ALMIDON PREGELATINIZADO	71,5	MG
CROSCARMELOSA SODICA	26,00	MG
LACTOSA MONOHIDRATO	32,50	MG
ESTEARATO DE MAGNESIO	6,50	MG
CUBIERTA		
OPADRY CLEAR YS-1-7003	19,40	MG
LACA ALUMINICA INDIGO CARMIN E132	0,60	MG

CÓDIGO ATC: J05AF07

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antirretroviral para el tratamiento de la infección por HIV-1 (síndrome de inmunodeficiencia).

INDICACIONES

VIRAKAM está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de adultos mayores de 18 años infectados por el VIH-1/SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

ACCIÓN FARMACOLOGICA

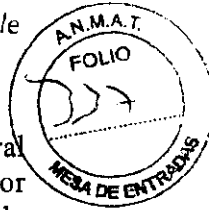
FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

Tenofovir disoproxil fumarato es un nucleósido diéster fosfonato cíclico análogo del monofosfato de adenosina. Tenofovir disoproxil fumarato requiere una hidrólisis del diéster inicial para la conversión a tenofovir y posteriores fosforilaciones a través de las enzimas celulares para formar tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELBA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



actividad de la transcriptasa inversa de VIH-1 compitiendo con el sustrato natural 5'-tiosfato de deoxiadenosina y, después de la incorporación en el ADN, por terminación de la cadena del ADN. Tenofovir difosfato es un débil inhibidor de la ADN polimerasas alfa de mamíferos y ADN polimerasa gamma mitocondrial.

Actividad antiviral *in vitro*

La actividad antiviral *in vitro* de tenofovir sobre cepas aisladas en ensayos clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, células monocito/macrófago primarias y linfocitos sanguíneos periféricos. Los valores CI50 (50% de concentración inhibitoria) para tenofovir estuvieron en el rango de 0,04 pM a 8,5 mcM. En los estudios de combinación de drogas de tenofovir con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina) y los inhibidores de proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), se observaron efectos aditivos sinérgicos. La mayoría de estas combinaciones de drogas no se han estudiado en seres humanos. Tenofovir mostró actividad antiviral *in vitro* contra los subtipos A, B, C, D, E, F, G y O de VIH-1 (valores CI50 que varían de 0,5 pM a 2,2 pM).

Resistencia a la droga

Se han seleccionado *in vitro* las cepas aisladas de VIH-1 con reducción de la susceptibilidad a tenofovir. Estos virus expresaron la mutación K65R en el gen de la transcriptasa inversa y mostraron una reducción de 3-4 veces en la susceptibilidad a tenofovir.

Las cepas aisladas de VIH-1 resistentes a tenofovir también han sido recuperadas de algunos pacientes tratados con tenofovir en combinación con ciertos agentes antirretrovirales. En pacientes sin experiencia en el tratamiento con tenofovir + lamivudina + efavirenz, las cepas aisladas virales de 7/29 (24%) pacientes con falla virológica mostraron una menor susceptibilidad a tenofovir. En los pacientes con experiencia en el tratamiento, 14/304 (4,6%) de los pacientes tratados con tenofovir con falla virológica mostraron una menor susceptibilidad a tenofovir. El análisis genotípico de las cepas aisladas resistentes mostraron una mutación en el gen de la transcriptasa inversa VIH-1, resultando en la sustitución K65R.

Resistencia cruzada

Se ha reconocido resistencia cruzada entre ciertos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. La mutación K65R reconocida para tenofovir también se reconoce en algunos pacientes infectados por VIH-1 tratados con abacavir, didanosina o zalcitabina. Las cepas aisladas del VIH-1 con esta mutación también muestran una menor susceptibilidad a emtricitabina y lamivudina. *Por lo tanto, la resistencia cruzada entre estas drogas puede ocurrir en pacientes cuyo virus albergan la mutación K65R.* Las cepas aisladas del VIH-1 de pacientes (N=20) cuyo VIH-1 expresó una media de 3 mutaciones asociadas con la zidovudina (M41 L, D67N, K70R, L21 OW, T215Y/F o K219Q/E/N), mostraron una disminución de 3,1 veces en la susceptibilidad a tenofovir. El VIH-1 resistente a los multinucleósidos con una doble mutación de inserción T69SX en la transcriptasa inversa mostró menor susceptibilidad a tenofovir, pero la mutación de resistencia a multinucleósidos del complejo Q151M no afecta a tenofovir.



712R

Absolutamente Confiable



FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de tenofovir disoproxil fumarato se ha evaluado en voluntarios sanos e individuos infectados con VIH-1. La farmacocinética de tenofovir es similar entre estas poblaciones.

Absorción

TENOFOVIR es una prodroga diéster soluble en agua del principio activo tenofovir. La biodisponibilidad oral de tenofovir en pacientes en ayunas es de aproximadamente 25%. Después de la administración oral de una dosis única de tenofovir 300 mg a pacientes infectados por el VIH-1 en ayunas, las concentraciones séricas máximas (C_{max}) se alcanzan a las $1,0 \pm 0,4$ horas. Los valores de C_{max} y AUC son 296 ± 90 ng/mL y 2287 ± 685 ng*/h/mL, respectivamente.

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

Efectos de los alimentos en la absorción oral

La administración de tenofovir después de una comida rica en grasas (aprox. 700 a 1000 calorías conteniendo 40 a 50 de grasa) aumenta la biodisponibilidad oral, con un aumento en el AUC de tenofovir de alrededor del 40% y un aumento en la C_{max} de aproximadamente el 14%. Sin embargo, la administración de tenofovir con una comida liviana no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de tenofovir en comparación con la administración en ayunas de la droga. El alimento demora el tiempo para la C_{max} de tenofovir en aproximadamente 1 hora. La C_{max} y AUC de tenofovir son 326 ± 119 ng/mL y 3324 ± 1370 ng*/h/mL después de múltiples dosis de tenofovir 300 mg una vez al día con alimentos, cuando el contenido de la comida no fue controlado.

Distribución


La unión *in vitro* de tenofovir a las proteínas plasmáticas o séricas humanas es menor a 0,7 y 7,2%, respectivamente en el rango de concentración de tenofovir de 0,01 a 25 µg/mL. El volumen de distribución estable es $1,3 \pm 0,6$ L/kg y $1,2 \pm 0,4$ L/kg, después de la administración intravenosa de tenofovir 1,0 mg/kg y 3,0 mg/kg.

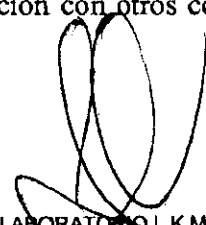
Metabolismo y eliminación

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

Después de la administración IV de tenofovir, aproximadamente el 70-80% de la dosis se recupera en la orina como tenofovir inalterado dentro de las 72 horas de la dosis. Después de la administración oral de una dosis única de tenofovir, la vida media de eliminación de tenofovir es de aproximadamente 17 horas. Después de dosis orales múltiples de tenofovir 300 mg una vez al día (con alimentos), $32 \pm 10\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina en 24 horas.

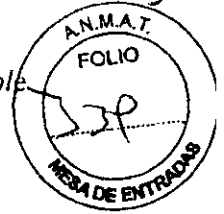
Tenofovir es eliminado por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Suele existir una competencia por la eliminación con otros compuestos que también se eliminan por vía renal.


LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.482


LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable



Poblaciones especiales

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

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en niños (<18 años de edad) ni en ancianos (>65 años de edad). La farmacocinética de tenofovir no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático; sin embargo, tenofovir no es metabolizado por las enzimas hepáticas, por lo tanto el impacto del deterioro hepático debe ser limitado (ver PRECAUCIONES, Deterioro Hepático).

La farmacocinética de tenofovir se altera en pacientes con deterioro renal (Ver ADVERTENCIAS, Deterioro Renal). En pacientes con clearance de creatinina <50 mL/min o con enfermedad renal terminal (ESRD) que requiera diálisis, hubo un aumento de Cmax y AUC de tenofovir. Se recomienda que el intervalo de dosificación para tenofovir sea modificado en pacientes con clearance de creatinina <50 mL/min o en pacientes con ESRD que requieren diálisis (Ver TABLA)

Clearance de creatinina	>80 (N=3)	50-80 (N=10)	30-49 (N=8)	12-28 (N=11)
Cmax(ng/mL)	335,4±31,8	330,4±61,0	372,1 ± 156,1	601,6± 185,3
AUC_{0-∞} (ng•hr/mL)	335,4±31,8	330,4±61,0	6008,5±	1598± 7223,0
CL/F (mL/min)	2184,5 ± 257,4	3063,8 ± 927,0	444,4± 209,8	177,0± 97,1
Cl-renal (mL/min)	1043,7 ± 115,4	807,7 ± 279,2	100,6± 27,5	43,0± 31,2

Dosis única de 300 mg de Tenofovir.

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

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis de tenofovir es de 300 mg una vez al día y por vía oral, administrado con o sin alimentos.

Se produjeron aumentos significativos de las exposiciones a la droga cuando tenofovir se administró a pacientes con deterioro de la función renal moderado a severo (Ver FARMACOCINÉTICA). El intervalo de dosificación de tenofovir debe ajustarse en pacientes con clearance de creatinina basal <50 mL/min. utilizando las recomendaciones de la siguiente tabla (Ajuste de la dosis para deterioro renal). La seguridad y eficacia de estas recomendaciones de ajuste del intervalo de dosificación no han sido clínicamente evaluadas, por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben monitorearse cuidadosamente en estos pacientes.


 LABORATORIO L.K.M. S.A
 DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
 APODERADA
 DNI Nº: 18.097.492


 LABORATORIO L.K.M. S.A
 FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
 CO-DIRECTOR TECNICO
 MP. 8230

Ajuste de la dosis para pacientes con alteración del clearance de creatinina.

	Clearance de creatinina (mL/min) ^a			Pacientes en hemodiálisis
	>50	30-49	10-29	
Intervalo de dosificación	Cada 24 horas	Cada 48 horas	Dos veces a la semana	Cada 7 días ^b o después de un total de
Dosis recomendada de 300 mg				aproximadamente 12 horas de diálisis

a Calculado utilizando el peso corporal ideal (delgado).

b Por lo general una vez a la semana asumiendo tres sesiones de hemodiálisis de aproximadamente 4 horas de duración por semana. Tenofovir debe administrarse después de finalizar la diálisis.

La farmacocinética de tenofovir no ha sido evaluada en pacientes que no reciben hemodiálisis con clearance de creatinina <10 mL/min.; por lo tanto, no se dispone de recomendaciones para estos pacientes.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

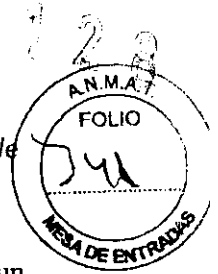
Se informó acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de los análogos nucleósidos solos o en combinación con otros agentes antirretrovirales. Una gran parte de estos casos se produjeron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a nucleósidos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

Deterioro renal

Tenofovir se elimina principalmente por vía renal. Se recomienda ajustar el intervalo de dosificación en todos los pacientes con clearance de creatinina < 50 mL/min (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). No se dispone de datos de seguridad en pacientes con disfunción renal que recibieron tenofovir utilizando estos lineamientos de dosificación. Se informó deterioro renal, incluyendo casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia severa) en asociación con el uso de tenofovir (ver Reacciones Adversas-Experiencia Post Marketing). La mayoría de estos casos ocurrieron en pacientes con enfermedad sistémica o renal subyacente o en pacientes que tomaban agentes nefrotóxicos; sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo identificados.



Absolutamente Confiable



Debe evitarse la administración de tenofovir con el uso concurrente o reciente de un agente nefrotóxico. Los pacientes con riesgo o con antecedentes de disfunción renal y los pacientes que reciben agentes nefrotóxicos concomitantes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar cambios en la creatinina y el fósforo séricos.

Pacientes con infección conjunta por virus HIV y Hepatitis B

Se recomienda evaluar a todos los pacientes con infección por VIH-1 para detectar la presencia de virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar una terapia antirretroviral. No está indicado en el tratamiento de la infección crónica por VHB y no se estableció la seguridad y eficacia del tenofovir en pacientes con infección conjunta por VHB y VIH-1. Se ha informado sobre exacerbaciones de VHB en pacientes después de discontinuar el tratamiento con tenofovir. Los pacientes con infección conjunta por VIH-1 y VHB deben ser cuidadosamente monitoreados mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio, durante por lo menos varios meses después de interrumpir el tenofovir.

PRECAUCIONES

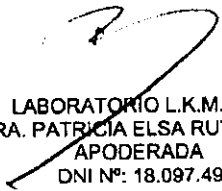
Interacciones con otras drogas

En concentraciones sustancialmente más elevadas (300 veces más) que las observadas *in vivo*, tenofovir no exhibió un metabolismo *in vitro* de la droga mediado por ninguna de las siguientes isoformas humanas del complejo CYP450: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 o CYP2E1. Sin embargo, se observó una reducción pequeña (6%) pero estadísticamente significativa en el metabolismo del sustrato CYP1A. En base a los resultados de los experimentos *in vitro* y de la vía de eliminación conocida de tenofovir, el potencial para las interacciones mediadas por CYP450 que involucran a tenofovir con otros productos medicinales es bajo. (Ver FARMACOCINÉTICA).

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

Tenofovir se ha evaluado en voluntarios sanos en combinación con abacavir, didanosina, efavirenz, indinavir, lamivudina, lopinavir/ritonavir y anticonceptivos orales. Las siguientes tablas resumen los efectos farmacocinéticos de la droga co-administrada en la farmacocinética del tenofovir y los efectos del tenofovir sobre la farmacocinética de la droga coadministrada.

La siguiente tabla resume la interacción medicamentosa entre tenofovir y didanosina. Cuando se administra con múltiples dosis de tenofovir, la C_{max} y el AUC de la didanosina de 400 mg aumentan significativamente. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Cuando se administraron cápsulas con recubrimiento entérico de didanosina de 250 mg con las exposiciones sistémicas a la didanosina fueron similares a las observadas con las cápsulas con recubrimiento entérico de 400 mg bajo condiciones de ayuno.


LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº: 18.097.492


LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230

Interacciones medicamentosas: Cambios en los parámetros farmacocinéticos para tenofovir en presencia de la droga co-administrada.

Droga co-administrada	Dosis de la droga co-administrada (mg)	N	% del cambio de los parámetros farmacocinéticos de tenofovir ² (90% IC)		
			Cmax	AUC	Cmin
Abacavir	300 una vez al día	8	↔	↔	NC
Didanosina (con recubrimiento entérico)	400 una vez al día	25	↔	↔	↔
Didanosina (regulada)	250 o 400 una vez al día x 7 días	14	↔	↔	↔
Efavirenz	600 una vez al día x 14 días	29	↔	↔	↔
Indinavir	800 tres veces al día x 7 días	13	↑14 (↓3 a ↑33)	↔	↔
Lamivudina	150 dos veces al día x 7 días	15	↔	↔	↔
Lopinavir/ Ritonavir	400/100 dos veces al día x 14 días	21	↑31 (↑12 a ↑53)	↑34 (↑25 a ↑44)	↑29 (↑11 a ↑48)

Pacientes que recibieron 300 mg una vez al día.

² Aumento = Disminución = ↓ Sin Efecto = ↔ NC = No Calculado.

Interacciones medicamentosas: cambios en los parámetros farmacocinéticos para la droga co-administrada en presencia de tenofovir

Droga coadministrada	Dosis de la droga co-administrada (mg)	N	% del cambio de los parámetros farmacocinéticos de la droga co-administrada (90% IC)		
			Cmax	AUC	
Abacavir	300 una vez al día	8	↑12 (↑1 a ↑26)	↔	NA
Efavirenz	600 una vez al día x 14 días	30	↔	↔	↔
Indinavir	800 tres veces al día x 7 días	12	↓11 (↓30 a ↑12)	↔	↔
Lamivudina	150 dos veces al día x 7 días	15	↓24 (↓34 a ↓12)	↔	↔
Lopinavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100 dos veces al día x 14 días	21	↓15 (↓23 a ↓16)	↓15 (↓22 a ↓7)	↔



Absolutamente Confiable



Anticonceptivos Orales ²	Etinilestradiol/ norgestimato Una vez al día x 7 días	20	↔	↔	↔
Ritonavir	Lopinavir/Ritonavir 400 400/100 400/100 dos veces al día x 14 días	21	↓28 (↓43 a ↓9)	↓24 (↓33 a ↓13)	↑7 (↓22a↑37)

1 Aumento = ↑ Disminucion = ↓ Sin Efecto = ↔ NA = No Aplicable.

2 Las exposiciones de etinilestradiol o 17-deacetil norgestimato (metabolito farmacológicamente activo) fueron equivalentes cuando se administraron solas o con Tenofovir.

Interacciones medicamentosas: parámetros farmacocinéticos para didanosina en presencia de tenofovir.

Dosis de didanosina' (mg) método de administración ²	Método de administración TENOFVIR ²		% de diferencia (90% IC) vs. didanosina 400 mg sola, en ayunas ³	
			Cmax	AUC
Comprimidos tamponados				
400 una vez al día x 7 días	En ayunas 1 hora Después de didanosina	14	↑ 28 (↑ 11 a ↑48)	↑ 44 (↑ 31 a ↑ 59)
Capsulas con recubrimiento entérico				
400 una vez al día, en ayunas	Con alimentos, 2 horas Después de didanosina	26	↑ 48 (↑ 25 a ↑ 76)	↑ 48 (↑31 a ↑ 67)
400 una vez al día con alimentos	Simultaneamente con didanosina	26	↑ 64. (↑ 41-a ↑89)	↑60 (↑ 44 a ↑ 79)
250 una vez al día, en ayunas	Con alimentos, 2 horas Después de didanosina	28	↑10 (↓22 a ↑ 3)	↔
250 una vez al día, en ayunas	Simultaneamente con didanosina	28	↔ a	↑ 14 (0 a 4 31)
250 una vez al día con alimentos	Simultaneamente con didanosina	28	↓29 (↓39 a ↓18)	↓11 (↓23 a ↑2)

Ver PRECAUCIONES con respecto al uso de la didanosina con tenofovir.

2 La administración con alimentos fue con una comida liviana (aproximadamente 373 calorías, 20% de grasa).

3 Aumento = ↑ Disminución = ↓ Sin Efecto = ↔

Incluye 4 pacientes que pesan <60 kg recibiendo ddl de 250 mg.

Cuando se administra junto con tenofovir, la Cmax y AUC de didanosina administrada ya sea con la formulación tamponada o con recubrimiento entérico aumentaron significativamente. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Las concentraciones más elevadas de didanosina podrían potenciar eventos adversos asociados con la

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



didanosina, incluyendo pancreatitis a neuropatía. En adultos con peso > 60 kg, debe reducirse la dosis de didanosina a 250 mg cuando se co-administra con tenofovir. No hay datos disponibles para recomendar un ajuste de dosis de didanosina en pacientes que pesen < 60 kg. Cuando se co-administran, a didanosina EC pueden ingerirse en condiciones de ayuno o con una comida liviana (< 400 calorías, 20% de grasa).

La co-administración de una formulación de comprimido tamponada de didanosina con tenofovir debe hacerse en condiciones de ayuno.

La co-administración de tenofovir y didanosina debe hacerse con precaución y se deben monitorear atentamente a los pacientes que reciben esta combinación para detectar los eventos adversos asociados con la didanosina. Debe discontinuarse el uso de didanosina en pacientes que desarrollan eventos adversos asociados a esta droga.

Debido a que el tenofovir se elimina principalmente por vía renal, la co-administración de con drogas que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas del tenofovir y/o aumentar las concentraciones de otras drogas eliminadas por la vía renal. Algunos ejemplos incluyen, aunque sin limitación, adefovir dipovoxil, ciclofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir a valganciclovir.

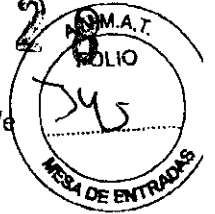
Efectos óseos

En el estudio 903, durante 48 semanas, se observaron disminuciones de la línea basal en la densidad mineral ósea (DMO) en la columna vertebral lumbar y en la cadera en ambos grupos del estudio. A las 48 semanas, los porcentajes de disminución de la DMO desde la línea basal (media \pm desviación estándar) fueron mayores en los pacientes que recibieron tenofovir + lamivudina + efavirenz (columna vertebral, $-3,3\% \pm 3,9$; cadera, $-3,2\% \pm 3,6$) comparado con los pacientes que recibieron stavudina + lamivudina + efavirenz (columna vertebral, $-2,0 \pm 3,5$; cadera, $-1,8\% \pm 3,3$). La proporción de pacientes que alcanzaron un valor definido por protocolo de la pérdida de DMO (5% de disminución en la columna vertebral o 7% de disminución en la cadera) fue más elevada en el grupo con tenofovir que en el grupo tratado con stavudina. Además, hubo aumentos significativos en los niveles de cuatro marcadores bioquímicos, del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina sérica óseo-específica, osteocalcina sérica, C-telopéptido sérico y N-telopéptido urinario) en el grupo tenofovir en relación al grupo tratado con stavudina, lo que sugiere un mayor recambio óseo. Los niveles séricos de hormona paratiroidea también fueron más elevados en el grupo tratado con tenofovir. Excepto en la fosfatasa alcalina óseo-específica, estos cambios dieron como resultado valores que permanecieron dentro del rango normal. Se informó sobre una fractura ósea en el grupo tratado con tenofovir en comparación con cuatro en el grupo tratado con stavudina; no se identificaron fracturas patológicas durante las 48 semanas del tratamiento del estudio. La importancia clínica de los cambios en la DMO y los marcadores bioquímicos se desconoce y continúa el seguimiento para evaluar el impacto a largo plazo.

Debe considerarse el monitoreo óseo en los pacientes infectados con VIH-1 que tienen una historia de fractura ósea patológica o están en riesgo sustancial de osteopenia. Si bien no se estudió el efecto del suplemento de calcio y vitamina D, dicho suplemento puede considerarse para osteopenia asociada con VIH-1 u osteoporosis. Si se sospechan anomalías óseas, entonces debe hacerse la consulta apropiada.



Absolutamente Confiable



Deterioro hepático

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

Pacientes co-infectados con VIH y hepatitis B

Se recomienda que se investigue en todos los pacientes con VIH la presencia del virus de la hepatitis B (HBV) crónica antes de iniciar terapia antirretroviral. Tenofovir no está probado para el tratamiento de la infección crónica de HBV y la seguridad y la eficacia de tenofovir no se han establecido en pacientes co-infectados con HBV y VIH. Se han reportado exacerbaciones agudas severas de la hepatitis B en pacientes co-infectados con HBV y VIH y han discontinuado la terapia con tenofovir. La función hepática se debe supervisar de cerca mediante examen clínico y pruebas de laboratorio por lo menos durante varios meses en los pacientes que están co-infectados con VIH y HBV y discontinúan tenofovir. La iniciación de una terapia anti-hepatitis B puede ser autorizada si se considera adecuado

Redistribución de grasa

En pacientes que reciben terapia antirretroviral se observó la redistribución/acumulación de grasa corporal que incluye obesidad central, agrandamiento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, emaciación facial, agrandamiento de mamas y apariencia similar a la del síndrome de Cushing. Actualmente se conoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos episodios. No se ha establecido una relación causal.

Síndrome de reconstitución inmune: Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada, incluyendo tenofovir y emtricitabina, 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 terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas por *Mycobacterium avium* y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) o tuberculosis.

Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Toxicología animal

El tenofovir y el tenofovir disoproxil fumarato administrado en estudios toxicológicos en ratas, perros y monos a exposiciones (basadas en las AUC) mayores o iguales a 6 veces las observadas en humanos, provocaron toxicidad ósea. En monos, la toxicidad ósea fue diagnosticada como osteomalacia. La osteomalacia que se observó en los monos pareció ser reversible con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con tenofovir. En ratas y perros, la toxicidad ósea se manifestó como una densidad mineral ósea reducida. Se desconocen el o los mecanismos subyacentes de la toxicidad ósea.

Se observó evidencia de toxicidad renal en 4 especies animales. En estos animales se observaron aumentos en la creatinina sérica, BUN (nitrógeno de urea en sangre), glucosuria, proteinuria, fosfaturia y/o calciuria y disminuciones en el fosfato sérico en grados variables. Estas toxicidades se observaron a exposiciones (basadas en las AUC) de 2 a 20 veces más elevadas que las observadas en seres humanos. Se desconoce

la relación de las anomalías renales, particularmente la fosfaturia respecto de la toxicidad ósea.

Carcinogenesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo de tenofovir disoproxil fumarato en ratas y ratones se encuentran en curso.

El tenofovir disoproxil fumarato resultó mutagénico en el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón y negativo en la prueba *in vitro* de mutagenicidad bacteriana (Prueba de Ames). En un ensayo *in vivo* de micronúcleo de ratón, el tenofovir disoproxil fumarato resultó negativo cuando se lo administró a ratones macho.

No hubo efectos sobre la fertilidad, el apareamiento o el desarrollo embrionario precoz cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato a ratas macho y hembra a una dosis equivalente a 19 veces la dosis humana basada en las comparaciones de área de superficie corporal. Sin embargo, hubo una alteración del ciclo menstrual en las ratas hembra.

Embarazo y reproducción

Embarazo categoría B: se realizaron estudios de reproducción en ratas y conejas con dosis de hasta 14 a 19 veces la dosis humana basada en las comparaciones de área de superficie corporal y no revelaron evidencia de deterioro en la fertilidad o daño producido al feto debido al tenofovir. Sin embargo, no se presentaron estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, debe utilizarse durante el embarazo sólo si realmente es necesario.

Registro de embarazo antirretroviral: para monitorear las consecuencias sobre los fetos de mujeres embarazadas expuestas a tenofovir, se estableció un registro de antirretrovirales en el embarazo.

Lactancia

Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas con VIH-1 no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión post-natal por VIH-1. Los estudios en ratas demostraron que el tenofovir se excreta en la leche. Se desconoce si el tenofovir se excreta a través de la leche materna humana. Debido a la posibilidad de transmisión del VIH-1 y la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deben dar instrucciones a las madres que no amamenten si están recibiendo tenofovir.

Empleo en pediatría

No se estableció la seguridad y efectividad en los pacientes pediátricos.

Empleo en geriatría

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

REACCIONES ADVERSAS (Según FDA 2007)

Ensayos clínicos

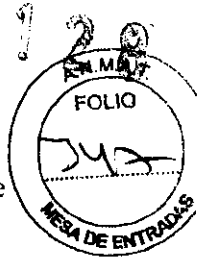
Más de 12000 pacientes fueron tratados con tenofovir solo o en combinación con otros productos medicinales antirretrovirales durante periodos de 28 días a 215 semanas en

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N° 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Absolutamente Confiable



los ensayos clínicos Fase I-III y estudios de acceso extendido. Un total de 1544 pacientes recibieron tenofovir 300 mg una vez por día en estudios clínicos fase I-III y más de 11000 pacientes han recibido tenofovir en estudios de acceso expandido.

Efectos adversos seleccionados (Grado 2-4) reportados en $\geq 3\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento en el estudio 907 (0-48 semanas)

	tenofovir N=368 0-24 semanas	Placebo N=182 0-24 semanas	tenofovir N=368 0-48 semanas	tenofovir /placebo N=170 24-48 semanas
Cuerpo en general				
Astenia	7%	6%	11%	1%
Dolor	7%	7%	12%	4%
Cefalea	5%	5%	8%	2%
Dolor abdominal	4%	3%	7%	6%
Dolor de espalda	3%	3%	4%	2%
Dolor de pecho	3%	1%	3%	2%
Fiebre	2%	2%	4%	2%
Sistema digestivo				
Diarrea	11%	10%	16%	11%
Náuseas	8%	5%	11%	7%
Vómitos	4%	1%	7%	5%
Anorexia	3%	2%	4%	1%
Dispepsia	3%	2%	4%	2%
Flatulencia	3%	1%	4%	1%
Sistema nervioso				
Depresión	4%	3%	8%	4%
Insomnio	3%	2%	4%	4%
Neuropatía periférica ¹	3%	3%	5%	2%
Vértigos	1%	3%	3%	1%
Piel y faneras				
Rash ²	5%	4%	7%	1%
Sudoración	3%	2%	3%	1%
Sistema Respiratorio				
Neumonía	2%	0%	3%	2%
Musculoesquelético				
Mialgia	3%	3%	4%	1%
Metabólicos				
Pérdida de peso	2%	1%	4%	2%

¹. Incluye neuritis periférica y neuropatía

². Incluye rash, prurito, rash máculo-papular, urticaria, rash vesículo-bullosa y rash pustular.

Alteraciones de Laboratorio

Las alteraciones de laboratorio observadas en este estudio ocurrieron con una frecuencia similar en los grupos tratados con tenofovir y placebo. Un resumen de las anomalías de laboratorio (grado 3 y 4) se proporciona en la tabla a continuación:

Alteraciones de Laboratorio grado 3/4 informadas en =>1% de los pacientes tratados con TENOFOVIR en el estudio 907 (0-48 semanas).

	Tenofovir 0-24 semanas N=368	Placebo N= 182	Tenofovir 0-48 semanas N=368	Tenofovir/placebo 24-48 semanas N= 170
	%	%	%	%
Cualquier anomalía de laboratorio de grado ≥ 3	25	38	35	34
Triglicéridos (> 750 mg/dL)	8	13	11	9
Creatinquinasa (M> 845 U/L, H >990 U/L)	7	14	12	12
Amilasemia (>175 U/L)	6	7	7	6
Glucosuria (≥ 3+)	3	3	3	2
AST (M>170 U/L, H>180 U/L)	3	3	4	5
ALT (M>170 U/L, H>215 U/L)	2	2	4	5
Glucemia (>250 mg/dL)	2	4	3	3
Neutrófilos (< 750 mm ³)	1	1	2	1

Pacientes que recibieron terapia por primera vez (Estudio 903)

Los efectos adversos más comunes presentados en estudios comparativos doble ciego en los cuales 600 pacientes fueron tratados por primera vez con tenofovir (N=299) o estavudina (N=301), en combinación con lamivudina o efavirenz durante 144 semanas fueron trastornos gastrointestinales entre leves y moderados y mareos. Trastornos leves (grado 1) fueron comunes y similares en ambos grupos de pacientes e incluyeron mareos, diarrea y náuseas. En la tabla siguiente se muestran eventos moderados a severos que se presentaron en ≥ 5% de los pacientes estudiados.

	Tenofovir+Lamivudina+Efavirenz N=299	Estavudina+lamivudina+efavirenz N=301
Cuerpo en general		
Astenia	6%	7%
Dolor	13%	12%
Cefalea	14%	17%
Dolor abdominal	7%	12%
Dolor de espalda	9%	8%
Fiebre	8%	7%
Sistema digestivo		
Diarrea	11%	3%
Náuseas	8%	9%



4128

Absolutamente Confiable



Vómitos	5%	9%
Dispepsia	4%	5%
Sistema nervioso		
Depresión	11%	10%
Insomnio	5%	8%
Neuropatía periférica ¹	1%	5%
Vértigos	3%	6%
Ansiedad	6%	6%
Piel y fauces		
Rash ²	18%	12%
Sistema Respiratorio		
Neumonía	5%	5%
Musculoesquelético		
Mialgia	3%	5%
Artralgia	5%	7%
Metabólicos		
Lipodistrofia ³	1%	8%

¹. Incluye neuritis periférica y neuropatía

². Incluye rash, prurito, rash máculo-papular, urticaria, rash vesículo-bullosa y rash pustular.

³. Lipodistrofia representa una variedad de efectos observados por los investigadores, no un síndrome definido por protocolo

Alteraciones de Laboratorio

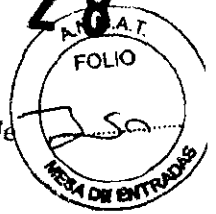
Con excepción de los niveles de colesterol y triglicéridos en ayunas, que fueron más elevados en el grupo de estavudina (40% y 9%) que en el de tenofovir (19% y 1%) las anomalías de laboratorio ocurrieron con similar frecuencia en ambos grupos. A continuación se muestra un resumen de las anomalías de grado 3-4 encontradas.

Alteraciones de Laboratorio grado 3/4 informadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con tenofovir o estavudina en combinación con otros antirretrovirales en el estudio 907 (0-144 semanas).

	Tenofovir+Lamivudina+Efavirenz	Estavudina+lamivudina+efavirenz
	N=299	N=301
	%	%
Cualquier anomalía de laboratorio de grado ≥ 3	36	42
Colesterol en ayunas (> 240 mg/dL)	19	40
Triglicéridos en ayunas (> 750 mg/dL)	1	9

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI Nº. 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



Creatinquinasa (M>845 U/L, H>990 U/L)	12	12
Amilasemia (>175 U/L)	9	8
Glucosuria (≥ 3+)	3	3
AST (M>170 U/L, H>180 U/L)	5	7
ALT (M>170 U/L, H>215 U/L)	4	5
Hematuria (>100 GR/campo)	7	7
Neutrófilos (< 750 mm ³)	3	1

Experiencia post-marketing

Los acontecimientos siguientes se han reportado durante el uso la post-aprobación de tenofovir. Las estimaciones de la frecuencia no pueden ser hechas ya que se trata de una población de tamaño desconocido. Estos acontecimientos se han elegido para su inclusión debido a una combinación de su seriedad, la frecuencia con que han sido reportados o la conexión causal potencial con tenofovir.

Desórdenes del sistema immune: Reacciones alérgicas

Desórdenes alimenticios o nutricionales: Hipofosfatemia, acidosis láctica.

Desórdenes respiratorios, torácicos o del mediastino: disnea

Desórdenes gastrointestinales: dolor abdominal, aumento de la amilasa, pancreatitis.

Desórdenes hepato biliares: aumento de las enzimas hepáticas, hepatitis.

Desórdenes de la piel y subcutáneos: rash.

Desórdenes musculoesqueléticos y sel tejido conectivo: miopatía, osteomalacia (ambos relacionados con tubulopatía proximal renal).

Desórdenes renales o urinarios: insuficiencia renal, falla renal aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía proximal, proteinuria, aumento de la creatinina, necrosis tubular aguda, diabetes insípida nefrogénica, poliuria, nefritis intersticial (incluyendo casos agudos)

Desórdenes generales y del sitio de administración: astenia.

SOBREDOSIFICACION

Se dispone de experiencia clínica limitada en dosis mas elevadas que la dosis terapéutica de tenofovir 300 mg. En un estudio se administraron 600 mg de tenofovir disoproxil fumarato a 8 pacientes por vía oral durante 28 días. No se informaron reacciones adversas serias. Se desconocen los efectos de dosis mas elevadas. Si ocurre una sobredosis el paciente debe ser monitoreado para determinar la evidencia de toxicidad, y aplicar tratamiento estándar de soporte según sea necesario. Tenofovir se remueve eficientemente por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%. Después de una dosis única de 300 mg de

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
DNI N°: 18.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIENSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



tenofovir, una sesión de 4 horas de hemodiálisis removi6 aproximadamente el 10% de la dosis de tenofovir administrada.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación

Luego de la cuidadosa evaluaci6n cl6nica del paciente, de la valorizaci6n del tiempo transcurrido desde la ingesta o administraci6n, de la cantidad de medicaci6n ingerida y descartando la contraindicaci6n de ciertos procedimientos, el profesional decidir6 la realizaci6n o no del tratamiento general de rescate: vomito provocado o lavado g6strico, carb6n activado, purgante salina, etc.

Ante la eventualidad de una sobredosificaci6n, concurrir al Hospital m6s cercano o comunicarse con los centros de Toxicolog6a:

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

CONSERVACION

Los comprimidos recubiertos deben conservarse a temperatura ambiente menor a 30 °C

PRESENTACION

VIRAKAM Comprimidos Recubiertos 300 mg en envases que contienen 10, 12, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 70, 80, 84, 90, 96, 100, 200, 500, 1000 comprimidos siendo estos tres 6ltimos para uso exclusivo de hospitales.

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NI6OS

**“Este medicamento ha sido prescrito s6lo para su problema m6dico actual.
No se lo recomienda a otras personas.”**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N6:

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN) C.A.B.A.
Direcci6n T6cnica: Mario Malaspina – Farmac6utico
Elaborado en: Virgilio 844 – C.A.B.A.
Santa Rosa 3676 – Victoria, Pdo. de San Fernando, Pcia. de Bs.As.

Lote:

Vencimiento:

“Este medicamento debe ser administrado s6lo bajo prescripci6n m6dica y no puede repetirse sin una nueva receta.”

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha de 6ltima revisi6n: 11/2009

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA BUTOWICZ
APODERADA
DNI N6: 16.097.492

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEJERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO
MP. 8230



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-012739-05-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4128, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIO LKM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: VIRAKAM

Nombre/s genérico/s: TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Hasta el granel, fraccionamiento y envasado aséptico: Donato, Zurlo y Cia SRL: Virgilio 844/56 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Hasta el granel, fraccionamiento y envasado aséptico: Laboratorio Newprod SAIC Monroe 1378 Ciudad Autónoma de Buenos Aires y fraccionamiento y envasado aséptico: Vicrofer SRL: Santa Rosa 3676 San Fernando –Pcia. de BUENOS AIRES-.

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



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: VIRAKAM .

Clasificación ATC: J05AF07.

Indicación/es autorizada/s: esta indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de adultos mayores de 18 años infectados por el VIH-1/SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)

Concentración/es: 136 MG de TENOFOVIR (COMO DISOPROXIL FUMARATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: TENOFOVIR (COMO DISOPROXIL FUMARATO) 136 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.50 MG, CROSCARMELOSA SODICA 26.00 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 71.5 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 32.50 MG, LACA DE ALUMINIO INDIGO CARMIN 0.60 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 213.50 MG, OPADRY YS I-7003 19.40 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO Y TAPA CON SILICAGEL

Presentación: 10, 12, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 70, 80, 84, 90, 96, 100, 200, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos, siendo estos 3 últimos de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 10, 12, 20, 24, 30, 36, 40, 48, 50, 60, 70, 80, 84, 90, 96, 100, 200, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos, siendo estos 3 últimos de uso hospitalario.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar a temperatura ambiente menor a 30 °C.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

55697

Se extiende a LABORATORIO LKM S.A. el Certificado N° _____, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **26 JUL 2010**, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4128


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.