



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

**DISPOSICIÓN Nº 4886**

**BUENOS AIRES, 14 JUL 2011**

Visto el Expediente Nº 1-0047-0000-004110-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

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

Que de la misma no existe un producto similar comercializado en la República Argentina, ni uno similar autorizado para su consumo público en por lo menos uno de los países que integran el Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93).

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

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

5,



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

**DISPOSICIÓN Nº 4 8 8 6**

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 el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que asimismo consta el informe técnico de la Dirección de Evaluación de Medicamentos en el que se indica que la asociación LAMIVUDINA 300 MG - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 MG, no se comercializa como tal en nuestro país o en países que componen el ANEXO I del Decreto 150/92, por lo que el producto se encuadra dentro del Artículo 5º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

07.  
Que informa la mencionada Dirección que la aprobación sin la realización de ensayos clínicos se fundamenta en que los principios activos LAMIVUDINA y TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, como monodrogas o formando parte de otras asociaciones, se encuentran presentes en productos ya registrados en nuestro país y otros pertenecientes al Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93), en concentraciones y formas farmacéuticas similares, los cuales son comercializados con un cociente riesgo beneficio aceptable.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

**DISPOSICIÓN N° 4 8 8 6**

Que asimismo por Disposición ANMAT N° 4302/11, cuya copia se acompaña a fs. 1404/1408, recaída en el Expediente N° 1-47--12993-08-1, se aceptan los resultados de biodisponibilidad del estudio clínico denominado "Estudio de bioequivalencia en voluntarios adultos sanos de una dosis fija combinada para el tratamiento de VIH-1 que contiene LAMIVUDINA 300 mg. y TENOFVIR 300 mg".

Que en las Guías para Registro de Productos Medicinales conteniendo asociaciones a dosis fijas (Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products - World Health Organization Technical Report Series, N°929, 2005), se señala que "el desarrollo de asociaciones a dosis fijas (ADF) ha devenido progresivamente importante desde una perspectiva de Salud Pública", ya que "las ADF presentan ventajas cuando una combinación particular de (principios) activos en dosis fijas ha mostrado ser segura y eficaz y cuando todos los activos contribuyen al efecto terapéutico global". Entre las ventajas de las ADF contempladas en las Guías está la "indicación de sustitución" o simplificación del tratamiento, al disminuir el número de unidades para cada dosis individual a ser administrada, lo que simplifica el tratamiento y puede mejorar el cumplimiento del mismo por parte del paciente.

Que se encuentra adjunto a fojas 835/ 1339 las Guías de la Sociedad Argentina de Infectología, de EEUU, de Brasil y de la OMS donde esta asociación se recomienda para el tratamiento del HIV.

07,



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

**DISPOSICIÓN Nº 4886**

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

Que el producto está destinado para el "Tratamiento de la infección por HIV en combinación con otros agentes antirretrovirales", con la posología recomendada de "Adultos: 1 comprimido una vez al día".

Que el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos, aprobó a fs. 1398 el Plan de Gestión de Riesgos presentado a fojas 1366 a 1383.

Que por las razones expuestas la mencionada Dirección considera aceptable la aprobación como especialidad medicinal del producto MIVUTEN / LAMIVUDINA 300 MG - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 MG en la forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS y CONDICION DE VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA, ya que cumplimenta con los requisitos de seguridad y eficacia compatible con un artículo 5º del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93).

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.

5.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

**DISPOSICIÓN Nº 4886**

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial MIVUTEN y nombre/s genérico/s LAMIVUDINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.4, por LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - 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.

8



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

**DISPOSICIÓN N° 4886**

ARTICULO 3° - Extiéndase, 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° - La firma Laboratorios Richmond SACIF deberá dar cumplimiento al Plan de Gestión de Riesgos obrante a fs. 1366/1383, aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 1398.

ARTICULO 8 - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado,



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

**DISPOSICIÓN Nº 4 8 8 6**

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 Nº:1-0047-0000-004110-09-1

DISPOSICIÓN Nº: **4 8 8 6**

*[Handwritten marks]*

*[Handwritten signature]*  
**Dr. OTTO A. ORSINGER**  
**SUB-INTERVENTOR**  
**A.N.M.A.T.**



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE  
DISPOSICIÓN ANMAT N°: 4 8 8 6

Nombre comercial: MIVUTEN.

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

Forma/s farmacéutica/s: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

5. Industria: AGENTINA.

Lugar/es de elaboración: 1) LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA SRL: VIRGILIO 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ELABORADOR) - 2) VICROFER SRL: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ELABORADOR ALTERNATIVO) - 3) ARGENPACK SA: AZCUENAGA 3944/54, VILLA LYNCH, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONADOR) - 4) ARCANO SA: CORONEL M. CHILAVERT 1124/26, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONADOR ALTERNATIVO).

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

↙  
8





"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

**4 8 8 6**

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: MIVUTEN.

Clasificación ATC: J05AR.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR HIV EN COMBINACION CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES.

Concentración/es: 300 mg de LAMIVUDINA, 300 mg de TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LAMIVUDINA 300 mg, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 12 mg, TALCO 62.60 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.8 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 100 mg, AGUA PURIFICADA 165 mg, METILPARABENO 0.15 mg, SILICATO DE CALCIO 76 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3 mg, POLIETILENGLICOL 8000 2.76 mg, ALCOHOL ETILICO ABSOLUTO 101 mg, POLIVINILPIRROLIDONA (P.V.P.K-30) 18 mg, LACTOSA MICRONIZADA 4.95 mg, HIPROMELOSA 2910/5 9.7 mg, CROSPOLIDONA ( KOLIDON CL ) 78 mg, LACA YELLOW SUNSET FCF (FD Y C N°6) 0.04 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

5,

8



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR DE 30° C NO CONGELAR NO FREEZAR PRESERVAR DE LA HUMEDAD; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Lugar/es de elaboración: 1) LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA SRL: VIRGILIO 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ELABORADOR) - 2) VICROFER SRL: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ELABORADOR ALTERNATIVO) - 3) ARGENPACK SA: AZCUENAGA 3944/54, VILLA LYNCH, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONADOR) - 4) ARCANO SA: CORONEL M. CHILAVERT 1124/26, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONADOR ALTERNATIVO).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: ELCANO N° 4938, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°: **4 8 8 6**

DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.




“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

ANEXO II

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

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 4886

  
Dr. OTTO A. ORSINGHER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-004110-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4886, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.4,

por LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MIVUTEN.

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

Forma/s farmacéutica/s: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: 1) LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA SRL: VIRGILIO 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ELABORADOR) - 2) VICROFER SRL: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ELABORADOR ALTERNATIVO) - 3) ARGENPACK SA:



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

AZCUENAGA 3944/54, VILLA LYNCH, PROVINCIA DE BUENOS AIRES  
(ACONDICIONADOR) - 4) ARCANO SA: CORONEL M. CHILAVERT 1124/26,  
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONADOR  
ALTERNATIVO).

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: MIVUTEN.

Clasificación ATC: J05AR.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR HIV EN COMBINACION CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES.

Concentración/es: 300 mg de LAMIVUDINA, 300 mg de TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LAMIVUDINA 300 mg, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 12 mg, TALCO 62.60 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.8 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 100 mg, AGUA PURIFICADA 165 mg, METILPARABENO 0.15 mg, SILICATO DE CALCIO 76 mg, DIOXIDO DE



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

SILICIO COLOIDAL 3 mg, POLIETILENGLICOL 8000 2.76 mg, ALCOHOL ETILICO ABSOLUTO 101 mg, POLIVINILPIRROLIDONA (P.V.P.K-30) 18 mg, LACTOSA MICRONIZADA 4.95 mg, HIPROMELOSA 2910/5 9.7 mg, CROSPROVIDONA (KOLIDON CL ) 78 mg, LACA YELLOW SUNSET FCF (FD Y C Nº 6) 0.04 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

5. Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR DE 30° C NO CONGELAR NO FREEZAR PRESERVAR DE LA HUMEDAD; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Lugar/es de elaboración: 1) LABORATORIOS DONATO, ZURLO Y CIA SRL: VIRGILIO 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ELABORADOR) - 2) VICROFER SRL: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ELABORADOR ALTERNATIVO) - 3) ARGENPACK SA: AZCUENAGA 3944/54, VILLA LYNCH, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONADOR) -

7



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

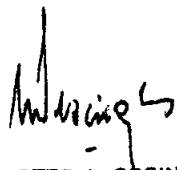
**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos.*  
**A.N.M.A.T.**

4) ARCANO SA: CORONEL M. CHILAVERT 1124/26, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ACONDICIONADOR ALTERNATIVO).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: ELCANO N° 4938, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. el Certificado N° **56357**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **14 JUL 2011** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **4 8 8 6**

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

4 8 8 6

MIVUTEN



## 6. PROYECTO DE RÓTULO

**MIVUTEN**  
**LAMIVUDINA 300 mg**  
**TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg**  
**COMPRESIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Lote

Industria Argentina

Vencimiento

### Fórmula Cualicuantitativa

*Cada comprimido recubierto contiene:*

Lamivudina	300,0 mg
Tenofovir Disoproxil Fumarato	300,0 mg
Almidón de Maíz Pregelatinizado	100,0 mg
Talco	52,0 mg
Polivinil Pirrolidona PVP K30	18,0 mg
Silicato de Calcio	76,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	3,0 mg
Crospovidona	78,0 mg
Estearato de magnesio	12,0 mg
Alcohol etílico absoluto	101,0 mg
Hipromelosa 2910/5	9,70 mg
Polietilenglicol 8000	2,76 mg
Talco	10,60 mg
Dióxido de Titanio	1,80 mg
Laca Yellow sunset FCF(FD&C #6)	0,04 mg
Metilparabeno	0,15 mg
Lactosa Micronizada	4,95 mg
Agua purificada	165,00 mg

### Posología:

Ver prospecto adjunto.

### Conservación:

En su envase original, a temperatura inferior a 30° C. No congelar ni frizar.

LABORATORIOS RICHMOND  
 Fann. Mariana C. Rodriguez  
 Co. Directora Técnica  
 M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND  
 Elvira Zini  
 Apoderada



4 8 8 6

MIVUTEN



**Presentación:**

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
CERTIFICADO N°**

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Cap. Fed. (C1427CIU)  
DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.**

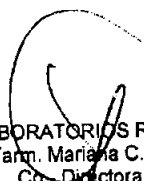
**Elaborado en Laboratorios Donato, Zurlo y CIA S.R.L., Virgilio 844, Capital Federal.**

**Elaborador alternativo: Laboratorio Vicrofer S.R.L., Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires.**

**Acondicionado en Laboratorios Argenpack S.A., Azcuénaga 3944 (ex-calle 8 n° 191) Villa Lynch, San Martín, Provincia de Buenos Aires.**

**Acondicionador alternativo: Laboratorio Arcano S.A., Coronel Martiniano Chilavert 1124, Capital Federal.**

**"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"**

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Fam. Mariana C. Rodriguez  
Co. Directora Técnica  
M.N.15.581

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada

4886



MIVUTEN

## 7. PROYECTO DE PROSPECTO

**MIVUTEN**  
**LAMIVUDINA 300 mg**  
**TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

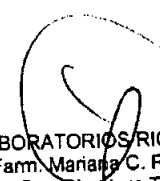
Lote

Vencimiento

### Fórmula Cualicuantitativa

*Cada comprimido recubierto contiene:*

Lamivudina	300,0 mg
Tenofovir Disoproxil Fumarato	300,0 mg
Almidón de Maíz Pregelatinizado	100,0 mg
Talco	52,0 mg
Polivinil Pirrolidona PVP K30	18,0 mg
Silicato de Calcio	76,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	3,0 mg
Crospovidona	78,0 mg
Estearato de magnesio	12,0 mg
Alcohol etílico absoluto	101,0 mg
Hipromelosa 2910/5	9,70 mg
Polietilenglicol 8000	2,76 mg
Talco	10,60 mg
Dióxido de Titanio	1,80 mg
Laca Yellow sunset FCF(FD&C #6)	0,04 mg
Metilparabeno	0,15 mg
Lactosa Micronizada	4,95 mg
Agua purificada	165,00 mg

  
 LABORATORIOS RICHMOND  
 Fam. Mariana C. Rodriguez  
 Co - Directora Técnica  
 M.N 15.581

  
 LABORATORIOS RICHMOND  
 Elyra Zini  
 Apoderada



MIVUTEN

**ADVERTENCIA:** SE HAN REPORTADO CASOS DE ACIDOSIS LÁCTICA Y HEPATOMEGALIA SEVERA CON ESTEATOSIS, INCLUYENDO CASOS FATALES CON EL USO DE ANÁLOGOS NUCLEOSÍDICOS SOLOS O EN COMBINACIÓN CON OTROS ANTIRRETROVIRALES.

SE HAN REPORTADO EXACERBACIONES AGUDAS SEVERAS EN PACIENTES INFECTADOS CON HBV QUE DISCONTINUARON LA TERAPIA ANTIHEPATITIS B, INCLUYENDO EL TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO. LA FUNCIÓN HEPÁTICA DEBE SER MONITOREADA ESTRECHAMENTE TANTO CON SEGUIMIENTO CLÍNICO Y DE LABORATORIO DURANTE AL MENOS VARIOS MESES EN PACIENTES QUE DISCONTINUARON LA TERAPIA ANTIHEPATITIS B, INCLUYENDO TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO. SI SE CONSIDERA APROPIADO, LA REANUDACION DE LA TERAPIA ANTIHEPATITIS B DEBE SER JUSTIFICADA.

### ACCION TERAPEUTICA

Combinación de antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV.  
Código ATC: J05AR

### INDICACIONES

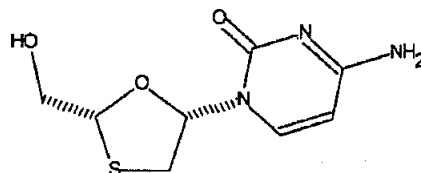
Está indicado para el tratamiento de la infección por HIV en combinación con otros agentes antirretrovirales.

### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Es un comprimido recubierto, para administración oral, de dosis fija conteniendo lamivudina y tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF).

Cada comprimido recubierto contiene 300 mg de lamivudina y 300 mg de tenofovir DF como ingredientes activos.

**Lamivudina:** es un análogo nucleosídico sintético con actividad contra HIV-1 y el Virus de Hepatitis B (HBV). El nombre químico es (2R,cis)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatolano-5-il)-(1H)-pirimidin-2-ona. Es un análogo de la citosina que contiene un grupo oxatolano que reemplaza al azúcar tradicional de la citosina. Su fórmula molecular es  $C_8H_{11}N_3O_3S$  y su peso molecular es 229,26. Posee la siguiente fórmula molecular:



LABORATORIOS RICHMOND  
Farma. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.58j

LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada

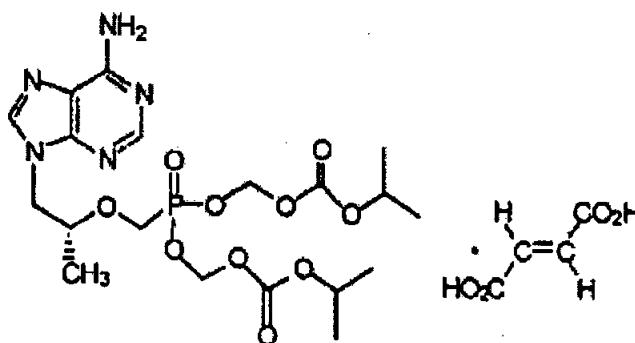
4886

MIVUTEN



Es un polvo cristalino blanco o casi blanco con una solubilidad de aproximadamente 70 mg/ml en agua a 20° C.

**Tenofovir Disoproxil Fumarato:** Tenofovir DF es la sal del ácido fumárico del éster bis-isopropoxicarboniloximetil derivado del tenofovir. En vivo es convertido a tenofovir, un fosfonato nucleosídico acíclico (nucleótido) análogo de adenosina 5-monofosfato. Tenofovir presenta actividad contra la transcriptasa reversa del HIV-1 y sobre la polimerasa del HBV. El nombre químico del tenofovir Disoproxil Fumarato es 9-[R-2[[bis [[(isopropoxicarbonil) oxi]-metoxi] fosfinil] metoxi] propil] adenina fumarato (1:1). Su fórmula molecular es  $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$  y su peso molecular 635,52. Posee la siguiente fórmula estructural:



Tenofovir DF es un polvo cristalino de color blanco o blanquecino con una solubilidad de 13,4mg/ml en agua a 25° C.

## MICROBIOLOGÍA

### *Mecanismo de Acción*

**-Lamivudina:** es un análogo nucleosídico pirimidínico sintético. Es un potente inhibidor de HIV-1 y HIV-2. Intracelularmente, lamivudina es fosforilada a su metabolito activo, lamivudina 5' - trifosfato (3TC-TP). El principal mecanismo de acción del 3TC-TP es la inhibición de la HIV-1 transcriptasa reversa por competencia con su sustrato natural con la consiguiente incorporación al ADN viral. La falta del grupo 3'-OH en el análogo nucleosídico incorporado previene la formación de la unión fosfodiéster 5'a 3' esencial para la elongación de la cadena del ADN, por lo tanto finaliza el crecimiento del ADN viral. 3TC-TP es un inhibidor débil de ADN polimerasas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  de mamíferos.

**-Tenofovir DF:** es un análogo nucleosídico acíclico de la deoxiadenosina 5-monofosfato. El tenofovir disoproxil fumarato es el diéster soluble en agua de la

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariána C. Rodríguez  
Co. Directora Técnica  
M.N 15.681

LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Z'ni  
Apoderada.

4886



## MIVUTEN

prodroga tenofovir, que es el ingrediente activo. Tenofovir DF requiere una hidrólisis del diéster inicial para la conversión a tenofovir y posteriores fosforilaciones a través de las enzimas celulares para formar tenofovir difosfato (PMPApp) que es el metabolito activo. Tenofovir difosfato inhibe la actividad de la transcriptasa reversa de HIV-1 y la polimerasa de HBV, compitiendo con el sustrato natural 5'-trifosfato de deoxiadenosina y, después de la incorporación en el ADN, por terminación prematura de la cadena del ADN. Tenofovir difosfato es un débil inhibidor del ADN polimerasas  $\alpha$ ,  $\beta$  de mamíferos y ADN polimerasa y mitocondrial.

**Actividad Antiviral**

**-Lamivudina:** La actividad antiviral *in vitro* de lamivudina se estudió en líneas celulares (incluyendo monocitos y linfocitos sanguíneos periféricos humanos). Los valores  $CI_{50}$  (50% de concentración inhibitoria) para lamivudina estuvieron en el rango de 0,003  $\mu M$  a 15  $\mu M$ . Los valores de  $IC_{50}$  para lamivudina contra diferentes clases de HIV-1 (A-G) estuvieron entre 0,001  $\mu M$  y 0,120  $\mu M$ , y contra HIV-2 entre 0,003 y 0,120 en células mononucleares sanguíneas periféricas. Ribavirin (50  $\mu M$ ) disminuye la actividad anti-HIV-1 de lamivudina en 3,5 veces en células MT-4. En las células MT-4 infectadas con HIV-1, la lamivudina en combinación con zidovudina exhiben actividad antirretroviral sinérgica.

**-Tenofovir DF:** la actividad antiviral *in vitro* y la toxicidad de tenofovir y tenofovir difosfato se evaluó en diferentes tipos celulares. El tenofovir DF es 17 a 90 veces más activo que el tenofovir en la actividad anti HIV, debido a su mayor permeabilidad celular.

La concentración de tenofovir que se requirió para obtener una inhibición del 50 % ( $CI_{50}$ ) de la cepa HIV<sub>III B</sub> de tipo salvaje es de 1-6  $\mu mol$  en células MT-2 o MT-4 (basados en la inhibición de los efectos virales citopáticos) y 0,2-0,4  $\mu mol$  en PBMCs (basados en la inhibición de la producción del virus). Tenofovir tiene una  $CI_{50}$  de 0,04  $\mu mol$  contra HIV-1<sub>BAL</sub> en células monocíticas / macrófagos primarios. La  $CI_{50}$  promedio es de 0,9  $\mu mol$  frente a un grupo de 10 cultivos celulares clínicos de cepas salvajes.

La  $CI_{50}$  promedio de tenofovir contra los subtipos HIV-1 A, C, D, E, F, G, y O en PBMCs y células MT-2, valores de  $CC_{50}$  de tenofovir estuvieron por encima de 1  $\mu mol$ . Por lo tanto, el índice de selectividad de tenofovir es superior a 2000 ( $IS = CC_{50} / CI_{50}$ ).

Tenofovir demostró ser activo contra HIV-2 *in vitro*, con una potencia similar al que actuó contra HIV-1. *In vitro*, también demostró actividad antiviral contra un amplio espectro de retrovirus y hepadnavirus.

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.581,

LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zin  
Apoderada



## MIVUTEN

De acuerdo a información obtenida de estudios *in vitro* consultados en bibliografía, la toxicidad mitocondrial no sería de gran magnitud en comparación con otros análogos nucleosídicos.

La actividad antiviral de tenofovir fue confirmada en estudios realizados en modelos animales *in vivo*, incluyendo monos infectados con SIV (Virus de Inmunodeficiencia de Simios), tal como se encontró en diversas publicaciones.

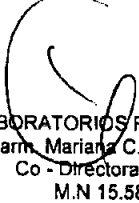
La actividad antiviral de tenofovir frente a HBV fue evaluada en la línea celular HepG2 2.2.15. Los valores de concentración efectiva 50 (CE50) están en un rango de 0,14 a 1,5  $\mu\text{M}$  con valores de CC50 (concentración citotóxica 50) mayores a 100  $\mu\text{M}$ . En estudios en cultivos celulares de actividad antiviral de tenofovir en combinación con inhibidores de la transcriptasa reversa nucleosídicos anti HBV como emtricitabina, entecavir, lamivudina y telbivudina, no fue observada actividad antagonista.


**Resistencia**

**- Lamivudina:** La resistencia del HIV-1 a la lamivudina involucra el desarrollo de un cambio en el aminoácido M184V cerca del sitio activo de la transcriptasa reversa viral (TR). Esta variante surge tanto de datos publicados de estudios *in vitro* como de estudios en pacientes infectados con HIV tratados con tratamiento antirretroviral conteniendo lamivudina. Los mutantes M184V generan susceptibilidad enormemente reducida a lamivudina y muestra capacidad de replicación viral disminuida en datos publicados *in vitro*. Estudios *in vitro* consultados en bibliografía indican que, cultivos de virus resistentes a zidovudina, pueden volverse sensibles a zidovudina cuando adquieren resistencia a lamivudina en forma simultánea.

La resistencia cruzada conferida por la TR M184V está limitada a la clase de agente antirretroviral del tipo inhibidor nucleosídico. Zidovudina y stavudina mantienen la actividad antirretroviral contra la resistencia del HIV-1 a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral contra la resistencia del HIV-1 para la mutación M184V. El mutante de TR M184V muestra una disminución < 4 veces en la susceptibilidad a didanosina y zalcitabina.

**- Tenofovir DF:** Se observó en estudios publicados realizados *in vitro* la mutación de K65R de la TR con sucesivos pasajes de HIV-1 con concentraciones crecientes de tenofovir. La mutación de K65R, que también es seleccionada por zalcitabina, didanosina y abacavir, estuvo asociada en estos estudios a una resistencia fenotípica limitada a tenofovir (susceptibilidad reducida 3 a 4 veces). Tenofovir demostró permanecer activo (CI<sub>50</sub> del doble con respecto al tipo salvaje) contra clones moleculares mutantes recombinantes de HIV-1 expresando didanosina

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.581

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada

4 8 8 6

MIVUTEN



(L74V), zalcitabina (T69D), zidovudina (D67N + K70R o T215Y), multinucleosídicos (Q151M) y resistencia a abacavir / lamivudina (M184V).

Estudios publicados realizados en un grupo de cultivos celulares de HIV-1 tipo recombinante, obtenidos de pacientes experimentados, muestran los resultados de susceptibilidad con clones moleculares de HIV-1 que fueron confirmados y extendidos con análisis fenotípicos. También hay publicados estudios sobre cultivos clínicos de HIV expresando mutaciones M184V únicamente, que mostraron una ligera reducción en la susceptibilidad a tenofovir (0,7 veces). Clones virales que contienen tanto mutaciones asociadas a zidovudina como mutaciones M184V en estos estudios fueron más susceptibles a tenofovir en comparación a aquellos que contenían mutaciones asociadas a zidovudina (resistencia abarcando de 0,9-3,7 veces versus 0,9-8,4 veces respectivamente). La susceptibilidad a tenofovir de cultivos celulares de HIV-1 recombinante conteniendo un inserto 69 se vio 5,6 a 34,9 veces incrementado (> 10 veces para cinco cultivos según datos de bibliografía), lo que demuestra la alta resistencia de estos virus al tenofovir. Por otro lado, la susceptibilidad de tenofovir en cultivos celulares resistentes a lamivudina y expresando la mutación del complejo Q151M abarcaron incrementos de 0,6 a 3,3 veces, lo cual sugiere que la susceptibilidad para virus resistentes a multicompuestos se mantuvo. Es poco probable que ocurra resistencia cruzada con inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa reversa, dado que se unen a una porción estructural distinta de la TR; lo mismo sucede para los inhibidores de proteasa, debido al diferente sustrato de la enzima.

**Resistencia a HBV:** fuera de los 426 pacientes HBeAg negativos y positivos, 39 pacientes tuvieron HBV ADN séricos mayores a 400 copias/ml a la semana 48. Los datos genotípicos de estado basal simétrico y en aislados estuvieron disponibles para 28 de los 39 pacientes. No ocurrieron sustituciones aminoacídicas específicas en los aislados de estos sujetos con la frecuencia suficiente para establecer una asociación con la resistencia a tenofovir.

#### **Resistencia Cruzada**

**-Lamivudina:** Mutaciones lamivudina-resistentes a HIV-1 presentaron resistencia cruzada a didanosina y zalcitabina. En algunos pacientes tratados con zidovudina más didanosina o zalcitabina, han surgido aislados resistentes a múltiples inhibidores de la transcriptasa reversa, incluyendo lamivudina. La relevancia clínica de los cambios genotípicos y fenotípicos asociados con la terapia de lamivudina no ha sido del todo establecida.

**-Tenofovir DF:** Se ha reconocido resistencia cruzada entre ciertos inhibidores de la transcriptasa reversa. La mutación K65R reconocida para tenofovir también se reconoce en algunos pacientes infectados por HIV-1 tratados con abacavir, didanosina o zalcitabina. Las cepas aisladas del HIV con esta mutación también muestran una menor susceptibilidad a emtricitabina y lamivudina. Por lo tanto, la

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. María C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND  
Elyza Zini  
Apoderada



## MIVUTEN

resistencia cruzada entre estas drogas puede ocurrir en pacientes cuyo virus aloja la mutación K65R. Las cepas aisladas del HIV de pacientes (N=20) cuyo HIV-1 expresó una media de 3 mutaciones de la transcriptasa reversa asociada con la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N), mostraron una disminución de 3,1 veces en la susceptibilidad a tenofovir. El HIV-1 resistente a los multinucleósidos con una doble mutación de inserción T69S en la transcriptasa reversa mostró menor susceptibilidad a tenofovir.

Se observó resistencia cruzada entre inhibidores a la transcriptasa reversa de HBV. En ensayos basados en células, las cepas HBV expresando las sustituciones rtV173L, rtL180M y rtM204I/V asociadas con resistencia a lamivudina y telbivudina mostraron una susceptibilidad a tenofovir dentro del rango de 0,7 a 3, 4 veces más que el virus wild type. Las doble sustituciones rtL180M y rtM204I/V confirieron 3, 4 veces menos susceptibilidad a tenofovir.

Las cepas de HBV que expresaron las sustituciones rtL180M, rtT184G, rts2023G/I, rtM204V y rtM250V asociados con resistencia a entecavir mostraron una susceptibilidad a tenofovir dentro de 0,6 a 6,9 veces que el virus wild type. Una cepa de HBV que expresó RTL180M, RTT184G, RTS202I y RTM204V juntas tuvo una reducción de 6,9 veces en la susceptibilidad a tenofovir.


Las cepas HBV que expresaron las sustituciones rtA181V y/o rtN236T de resistencia asociada a adefovir mostraron reducciones en la susceptibilidad a tenofovir que alcanzaron las 2, 9 a 10 veces respecto del virus wild type.

Las cepas que contenían la sustitución RTA181T mostraron cambios en la susceptibilidad a tenofovir alcanzando un 0,9 a 1,5 veces que el virus wild type.

### Farmacocinética en adultos

#### Lamivudina

- Absorción y Biodisponibilidad: Lamivudina es bien absorbida a partir del tracto gastrointestinal, y la biodisponibilidad de lamivudina administrada por vía oral en adultos se halla normalmente entre 80 y 85 %. Luego de la administración oral, el tiempo medio ( $T_{m\acute{a}x}$ ) necesario para alcanzar la máxima concentración sérica ( $C_{m\acute{a}x}$ ) es de aproximadamente una hora. Basándose en datos bibliográficos en voluntarios sanos, a dosis terapéuticas de 150 mg dos veces al día, la  $C_{m\acute{a}x}$  y  $C_{m\acute{i}n}$  promedio (CV) en el estado estacionario de lamivudina en plasma es de 1,2  $\mu\text{g/ml}$  (24 %) y 0,09  $\mu\text{g/ml}$  (27 %), respectivamente. El AUC promedio (CV) durante un intervalo de dosis de 12 horas es de 4,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (18 %). A dosis terapéuticas de 300 mg una vez al día, la  $C_{m\acute{a}x}$  promedio (CV) en el estado estacionario,  $C_{m\acute{i}n}$  y AUC de 24 horas son 2,0  $\mu\text{g/ml}$  (26 %), 0,04  $\mu\text{g/ml}$  (34 %) y 8,9  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (21 %), respectivamente.

  
 LABORATORIOS RICHMOND  
 Fabiana C. Rodríguez  
 Co - Directora Técnica  
 M.N 15.581

  
 LABORATORIOS RICHMOND  
 Elvira Ziri  
 Apoderada



4886



## MIVUTEN

La coadministración de lamivudina con las comidas produce un retraso en el  $T_{m\acute{a}x}$  y una  $C_{m\acute{a}x}$  más baja (disminuida en un 47 %). Sin embargo, la extensión de la lamivudina absorbida (basados en el AUC) no se ve influenciada.

- Distribución: A partir de datos observados en estudios publicados realizados con administración intravenosa, el volumen medio de distribución es de 1,3 l/kg. La vida media de eliminación es de 5 a 7 horas. El clearance sistémico promedio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un clearance predominantemente renal (> 70 %) a través del sistema de transporte de cationes orgánicos.

Lamivudina exhibe farmacocinética lineal por encima del rango de dosis terapéutica y presenta se une en forma limitada con la principal proteína plasmática, albúmina (< 16 % - 36 % a albúmina sérica en estudios *in vitro* consultados de bibliografía). Lamivudina penetra en el Sistema Nervioso Central y alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR). La relación de concentración promedio LCR/suero de lamivudina 2-4 hs luego de la administración oral es de aproximadamente 0,12.

- Metabolismo: El metabolito activo, lamivudina trifosfato intracelular, tiene una vida media prolongada en la célula (16 a 19 hs) en comparación con la vida media de lamivudina plasmática (5 a 7 hs). Un estudio publicado realizado en 60 voluntarios adultos sanos, a los que se les dio 300 mg diarios de lamivudina demostró tener una farmacocinética equivalente al estado estacionario de 150 mg de lamivudina administrados dos veces al día en lo que respecta al  $AUC_{24}$  y  $C_{m\acute{a}x}$  intracelulares. Lamivudina es predominantemente excretada en forma inalterada por excreción renal. La probabilidad de que ocurran interacciones metabólicas de lamivudina con otras especialidades medicinales es baja, debido al pequeño metabolismo hepático (5-10 %) y a la baja unión a proteínas plasmáticas.

- Eliminación: Datos bibliográficos de pacientes con alteraciones renales, mostraron que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Se recomienda un régimen de dosis para pacientes con clearance de creatinina por debajo de 50 ml/min.

### Tenofovir DF

- Absorción: Tenofovir DF es rápidamente absorbido, con tiempos de aparición de concentración pico plasmático ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de aproximadamente una hora, y convertidos a tenofovir. Los niveles en suero de tenofovir disminuyen en forma bifásica con tiempos de vida media de eliminación entre 12 y 15 horas, permitiendo regímenes de una dosis diaria.

La biodisponibilidad a partir de la excreción urinaria es equivalente al 15-25 %, luego de dosis individuales de 300 mg de tenofovir DF en pacientes en ayunas. Comidas con alto tenor graso tienen un impacto significativo sobre la

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada

**MIVUTEN**

biodisponibilidad, incrementando la misma en aproximadamente un 30 a 40 %. Luego de una comida rica en grasas, el  $T_{\text{máx}}$  se retrasa aproximadamente una hora y el  $C_{\text{máx}}$  se incrementa en un 14 % (335 ng/ml luego de ingerir el alimento versus 296 ng/ml en estado de ayuno, respectivamente). Por lo tanto, en general se recomienda tomar tenofovir DF con las comidas. Sin embargo, la administración de tenofovir DF con comidas livianas no tiene efectos significativos sobre la farmacocinética de tenofovir.

El perfil farmacocinético es proporcional a la dosis luego de la administración intravenosa y oral dentro del rango de 75 a 600 mg. La mayoría de los parámetros farmacocinéticos luego de la administración de tenofovir parecen ser independientes de la dosis con la excepción de la vida media de eliminación, que consistentemente se incrementó con el tiempo. Además, la administración intravenosa repetida de 3 mg/kg de tenofovir resultó en una disminución aparente en plasma y clearance renal. Sin embargo, no se reportó una acumulación de dosis clínicamente relevante.

**-Distribución:** Estudios *in vitro* publicados demostraron que tenofovir prácticamente no se une a proteínas plasmáticas (0,7 % en plasma humano). Luego de la administración de dosis intravenosas individuales de 1 mg/kg o 3 mg/kg, el volumen de distribución promedió 0,8 a 1 l/kg en el estado estacionario.

**-Metabolismo:** Luego de la absorción, tenofovir DF es rápidamente convertido a tenofovir, el cual es posteriormente metabolizado en forma intracelular a su metabolito activo, tenofovir difosfato. No se encontraron publicados otros metabolitos aparte de tenofovir y tenofovir soproxil.

**-Eliminación:** Tenofovir DF es eliminado mayoritariamente por vía renal como tenofovir inalterado, y representó más del 80 % de la dosis administrada luego de la administración de dosis repetidas de 3 mg/kg. El clearance renal promedio estimado (160 ml/h/kg) excede el clearance de creatinina (~ 75 ml/h/kg) indicando que tenofovir es eliminado por secreción glomerular y por secreción tubular activa. Luego de la administración oral, 17 % al 23 % de la dosis administrada es recuperada como inalterada en orina en ayunas y luego de ingerir alimentos, respectivamente.

**Interacciones farmacocinéticas entre lamivudina y tenofovir**

Hay numerosos estudios publicados que no han encontrado interacción farmacocinética entre lamivudina y tenofovir.

Estudios *in vitro* consultados en bibliografía demostraron que tenofovir disoproxil fumarato no es sustrato de las principales isoformas del sistema CYP450, aparte de sus efectos sobre el CYP2B y CYP1A1. Por lo tanto, no se espera que haya

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zilli  
Apoderada



## MIVUTEN

interacciones metabólicas con sustratos, inhibidores o cualquier sustancia afectada por este sistema enzimático, incluyendo la mayoría de inhibidores de proteasa o inhibidores de transcriptasa reversa no nucleosídicos. Se han llevado a cabo estudios de interacción con representantes de las tres clases de antirretrovirales (INTR, IP, y INNTR).

La administración de lamivudina no tuvo impacto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de tenofovir. El  $C_{m\acute{a}x}$  de tenofovir DF disminuyó y el  $T_{m\acute{a}x}$  de lamivudina se vio retrasado; sin embargo, no se reportaron diferencias en la exposición a lamivudina.

### Lamivudina

#### *Pacientes con deterioro en la función renal y hepática*

Se obtuvieron datos bibliográficos sobre el comportamiento farmacocinético de lamivudina en pacientes con deterioro de la función renal y hepática.

Ellos indican que habría pequeñas diferencias en la exposición global a lamivudina ( $AUC$  o  $C_{m\acute{a}x}$ ) u otros parámetros farmacocinéticos tales como Clearance de Creatinina,  $T_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{1/2}$  entre individuos controles sanos y pacientes con deterioro renal. Los pacientes involucrados en este estudio tuvieron disfunción hepática leve a moderada. No se incluyeron pacientes con deterioro hepático severo real.

Los resultados de bibliografía son coherentes dado que lamivudina se elimina principalmente a través de excreción renal. Por eso las guías de tratamiento se recomiendan un ajuste de dosis en pacientes con función renal alterada, no así para aquellos con disfunción hepática. (Ver tabla 1)


Tabla 1- Dosis recomendadas de lamivudina en pacientes con función renal alterada

Clearance (ml/min)	Dosis
30-49	150 mg QD
15-29	150mg x 1, luego 100 mg QD
5-14	150mg x 1, luego 50 mg QD
<5 o en diálisis	50mg x 1, luego 25 mg QD

### Tenofovir

#### *Pacientes con deterioro en la función renal y hepática*

Estudios publicados realizados en pacientes con deterioro hepático muestra que la exposición sistémica de tenofovir es relativamente similar en sujetos con deterioro hepático moderado ( $AUC_{0-1}$  y  $AUC_{0-\infty}$  +15% a +16%) y ligeramente disminuidas en sujetos con deterioro hepático severo ( $AUC_{0-1}$  y  $AUC_{0-\infty}$  +31% a +37%), en relación a los individuos con función hepática normal.

  
 LABORATORIOS RICHMOND  
 Farm. Mariana C. Rodriguez  
 Co - Directora Técnica  
 M.N 15.581

  
 LABORATORIOS RICHMOND  
 Elvira Zini  
 Apoderada



## MIVUTEN

En forma general, la exposición a tenofovir ( $AUC_{0-\infty}$ ) no se ve alterada en forma significativa en individuos con deterioro hepático. El leve incremento en la exposición a tenofovir observada en pacientes con deterioro hepático pronunciado parece no justificar realizar un ajuste de dosis en lo que respecta a la función hepática.

Teniendo en cuenta que tenofovir es secretado principalmente por los túbulos proximales renales, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deberán ser monitoreadas de cerca en pacientes con insuficiencia renal, y la dosis ajustada en cada caso. (Ver tabla 2).

No podrán delinearse recomendaciones para pacientes no hemodializados con clearance de creatinina  $< 10$  ml/min.

Tabla 2 - Dosis recomendadas de tenofovir en pacientes con función renal alterada

Clearance (ml/min)	Dosis
30-49	300 mg cada 48 horas
10-29	300 mg dos veces por semana
Estado final de enfermedad renal o en diálisis	300 mg cada 7 días

### POSOLOGÍA/DOSIFICACION- MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis habitual es de un comprimido una vez al día, puede combinarse con otros medicamentos antirretrovirales.

### CONTRAINDICACIONES

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

### ADVERTENCIAS

#### ***Acidosis láctica/hepatomegalla severa con esteatosis***

Se informó acidosis láctica y hepatomegalla severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de los análogos nucleosídicos 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 nucleosídicos a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática; sin embargo, también se ha informado sobre casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos. Debe suspenderse el tratamiento en

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada

**MIVUTEN**

cualquier paciente que manifieste hallazgos clínicos o de laboratorio que pudieran sugerir acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis aun en ausencia de transaminasas elevadas).

***Deterioro renal***

Tenofovir se elimina principalmente por el riñón. Se recomienda ajustar el intervalo de dosificación en todos los pacientes con clearance de creatinina < 50 ml/min. No se dispone de datos de seguridad en pacientes con disfunción renal que recibieron tenofovir DF 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 DF. 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.


Debe evitarse la administración de tenofovir DF 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.

***Exacerbación de la hepatitis después de discontinuación del tratamiento***

Se ha informado sobre exacerbaciones de HBV en pacientes después de discontinuar el tratamiento con tenofovir o lamivudina. Los pacientes con infección conjunta con HIV y HBV deben ser cuidadosamente monitoreados mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio, durante por lo menos varios meses después de interrumpir el tratamiento con tenofovir o lamivudina. Si se considera apropiado, la reanudación del tratamiento antihepatitis B debe ser justificada.

***Regímenes basados en el uso de interferón y ribavirina.***

Estudios *in vitro* han mostrado que ribavirina puede disminuir la fosforilación de análogos de pirimidina como la lamivudina. Aunque, no se observó evidencia de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas cuando ribavirina fue coadministrada con lamivudina en pacientes coinfectados con HIV/HBV, ha ocurrido descompensación hepática en pacientes coinfectados con HIV/HBV que recibían una terapia antirretroviral combinada e Interferón alfa con o sin ribavirina. Debe monitorearse cuidadosamente a los pacientes que reciben interferon alfa con o sin ribavirina y lamivudina debido a la toxicidad asociada al tratamiento, especialmente descompensación hepática. La discontinuación de lamivudina debe ser considerada apropiada. La disminución en la dosis o la discontinuación de interferon alfa, ribavirina o ambos debe considerarse si se observa toxicidad clínica, incluyendo descompensación hepática.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mañana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.581

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Elysa Zini  
Apoderada



## MIVUTEN

**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 no se conoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos episodios. No se ha establecido una relación causal.

**Síndrome de reconstitución inmune**

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con una terapia antirretroviral combinada, incluyendo tenofovir y lamivudina. Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes pueden desarrollar una respuesta inflamatoria o infecciones oportunistas residuales, las cuales necesitan una evaluación y su consiguiente tratamiento.

**Pacientes coinfectados con HIV-1 y HBV**

Debido al riesgo de desarrollo de resistencia a HIV-1, tenofovir debería ser usado solamente en pacientes coinfectados con HIV-1 y HBV como parte de un tratamiento antirretroviral apropiado.

El control de anticuerpos HIV-1 debería ser ofrecido a todos los pacientes infectados con HBV antes de iniciar la terapia con tenofovir. También se recomienda que todos los pacientes con HIV-1 sean controlados para evaluar la presencia de hepatitis B crónica antes de iniciar tratamiento con tenofovir.

**Disminución en la densidad mineral ósea - Osteonecrosis**

Aunque la etiología es considerada multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión severa, índice de masa corporal más alta), casos de osteonecrosis han sido reportados particularmente en pacientes con enfermedad de HIV avanzada y/o exposición a largo plazo a la terapia antirretroviral combinada. Los pacientes deben ser advertidos de consultar al médico si experimentan dolor en las articulaciones y dolor, rigidez de las articulaciones o dificultad en el movimiento.

Se debe considerar el monitoreo de la densidad mineral ósea en pacientes que tienen una historia de fractura de hueso patológica o tienen riesgo de osteopenia. Aunque el efecto de la suplementación con calcio y vitamina D no ha sido estudiado, tal suplementación puede ser benéfica para esos pacientes. Si se sospechan anomalías óseas se debe hacer consulta médica apropiada.

En pacientes infectados con HIV tratados con tenofovir en el Estudio 903 durante 144 semanas, se vieron descensos del estado basal de la densidad mineral ósea en la columna lumbar y la cadera en ambos grupos de estudio. En la semana 144, hubo un descenso en el porcentaje medio significativamente mayor del estado estacionario en la densidad mineral ósea en la columna lumbar en pacientes que

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.584

LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada



## MIVUTEN

recibieron tenofovir+lamivudina+efavirenz (-2,2%± 3,9) comparado con pacientes que recibieron stavudina+lamivudina+efavirenz (-1,0%±4,6). Los cambios en la densidad mineral ósea en la cadera fueron similares en ambos grupos (-2,8% ±3,5 en el grupo con tenofovir vs -2,4%±4,5 en el estudio con stavudina). En ambos grupos la gran parte de la reducción de la densidad mineral ósea ocurrió en las primeras 24-48 semanas del estudio y esta reducción fue sostenida a través de la semana 144. El 28% de los pacientes tratados con tenofovir vs el 21 % de los pacientes tratados con stavudina perdió al menos 5% de la densidad mineral ósea en la columna ó 7% de la densidad mineral ósea en la cadera. Fracturas clínicamente relevantes (excluyendo dedos de las manos y pies) se informaron en 4 pacientes en el grupo de tenofovir y 6 pacientes en el grupo de stavudina. Además, hubo aumentos significativos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina específica del hueso sérica, osteocalcina sérica, telopéptido C sérica, y telopéptido N urinario) en el grupo de tenofovir respecto del grupo de stavudina, sugiriendo un turnover de hueso aumentado. Los niveles de hormona paratiroidea y los niveles de vitamina D fueron también más altos en el grupo de tenofovir. Excepto por la fosfatasa alcalina específica del hueso, estos cambios resultaron en valores que permancieron dentro del rango normal. Los efectos de los cambios asociados a tenofovir en la densidad mineral ósea y en los marcadores bioquímicos en la salud del hueso a largo plazo, y sus futuros riesgos de fractura, son desconocidos.

Se reportaron casos de osteomalacia (asociada con tubulopatía proximal renal) han sido reportados con el uso de tenofovir.

Los efectos de tenofovir sobre el hueso no han sido estudiados en pacientes con infección crónica con HBV.

### PRECAUCIONES

#### *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*

**-Interacciones con otros antirretrovirales:** Se ha reportado falta de respuesta virológica prematura cuando se coadministra esta combinación con abacavir.

Hay datos bibliográficos del metabolismo *in vitro* y la actividad antiviral de la combinación que incluye tenofovir, abacavir y lamivudina en tipos celulares relevantes para infección por HIV. Se vio el anabolismo de combinaciones de tenofovir y abacavir durante un período de 24 horas en una línea de células T linfoblásticas leucémicas humanas (CEM) y en células madre periféricas mononucleares en sangre humana (PBMCs) estimuladas por interleukina-2 humana y fitohemaglutinina. La actividad anti-HIV de la combinación de tenofovir y abacavir en presencia o ausencia de lamivudina fue estudiada en PBMCs infectados con la cepa HXB2 de HIV-1. Se observó en bibliografía que los niveles de metabolitos activos producidos a partir de tenofovir y abacavir luego de la incubación con CEM o PBMCs mostraron ausencia de cambios significativos aún

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.561

LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
-Apoderada



## MIVUTEN

cuando se introdujo otro INTR. Más aún, los poles de tamaño para los sustratos naturales de 2'-deoxiadenosina trifosfato y 2'-deoxiguanosina trifosfato también permanecieron inalterados. En ensayos anti-HIV en PBMCs, la combinación de tenofovir y abacavir resultó ser aditiva en relación a la inhibición de la replicación de HIV. La adición de lamivudina a la combinación no produjo efectos sinérgicos o antagonicos. Por lo tanto, la escasa eficacia del triple régimen de tenofovir, abacavir y lamivudina, probablemente no se deba a interacciones metabólicas entre las drogas que resulten en un antagonismo de la actividad antiviral.

Una alta tasa de falla virológica temprana y emergencia de resistencia fue observada en varios estudios clínicos en donde didanosina y tenofovir disoproxil fumarato fueron coadministrados con un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa en adultos infectados con HIV-1 naïve al tratamiento antirretroviral con una carga viral basal alta y baja cuenta de células CD4.

La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina resulta en un aumento de 40-60% en la exposición sistémica a didanosina que puede incrementar el riesgo de efectos adversos relacionados con didanosina. Se reportaron raros casos de pancreatitis y acidosis láctica a veces fatal. Una dosis reducida de didanosina (250 mg) fue probada para evitar la sobreexposición a didanosina en caso de coadministración con tenofovir disoproxil fumarato, pero esto ha sido asociado con reportes de alta tasa de falla virológica y emergencia de resistencia a estadios tempranos dentro de varias combinaciones controladas. Por lo tanto la coadministración de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina no es recomendada, especialmente en pacientes con alta carga viral y baja cuenta de células CD4. Si esta combinación se juzga estrictamente necesaria, los pacientes deben monitorearse con cuidado para evaluar eficacia y efectos adversos relacionados.

-Lamivudina: Si bien no se han observado interacciones con otros antirretrovirales, no se recomienda dar lamivudina en forma concomitante con emtricitabina, porque son antirretrovirales muy similares y no hay beneficios adicionales.

La administración de lamivudina con indinavir y zidovudina disminuye un 6% el AUC de, pero no interfiere el de indinavir, y aumenta un 36% el de zidovudina. A pesar de esto no es necesario un ajuste de dosis.

-Tenofovir: Hay bibliografía sobre estudios llevados a cabo con el fin de evaluar su influencia sobre la farmacocinética de didanosina

Cuando se administró tenofovir con cápsulas de 400 mg de didanosina gastroresistentes se vio afectada la farmacocinética de tenofovir.

Por otro lado, cuando se administraron cápsulas de didanosina gastroresistente 2 horas antes o en forma simultánea con tenofovir disoproxil fumarato, el AUC para didanosina aumentó, en promedio, un 48 % y un 60 %, respectivamente, de acuerdo a la bibliografía consultada. Lo mismo se observó en publicaciones correspondiente a estudios realizados con comprimidos de didanosina

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND  
Elyra Zini  
Apoderada



4 8 8 6



## MIVUTEN

tamponados, dado que el aumento promedio en el AUC de didanosina fue del 44%. En estos dos últimos casos, los parámetros farmacocinéticos de tenofovir al ser administrado con una comida liviana, no se modificaron.

Dado que didanosina es también secretada por los túbulos proximales renales, existe competencia por la eliminación. Durante los estudios clínicos de bibliografía en los que el 30 % de los pacientes recibieron tenofovir DF en combinación con regímenes antirretrovirales que contenían didanosina, no hubo evidencia de incidencias mayores de pancreatitis, neuropatía periférica o anormalidades de laboratorio asociadas. No pueden hacerse recomendaciones en este estadio en lo que respecta al ajuste de dosis cuando estos productos medicinales son coadministrados, pero se recomienda monitorear de cerca los eventos adversos relacionados a didanosina, incluyendo pero no limitados a, pancreatitis y neuropatía periférica.

Indinavir tuvo efectos menores pero no clínicamente relevantes sobre el  $C_{m\acute{a}x}$  y  $T_{m\acute{a}x}$  de tenofovir DF. Tenofovir DF retrasó el  $T_{m\acute{a}x}$  (1,42 versus 0,99 horas, respectivamente) y redujo el  $C_{m\acute{a}x}$  de indinavir con reducción no significativa en la exposición a indinavir. Aunque no se observaron interacciones farmacocinéticas con indinavir, debería considerarse el riesgo de disminución en el clearance renal de tenofovir al ser administrado con indinavir en pacientes susceptibles de desarrollar nefrotoxicidad.

Atazanavir y lopinavir/ritonavir mostraron aumentar las concentraciones de tenofovir. El mecanismo de esta interacción es desconocido. Se recomienda que pacientes que reciben atazanavir o lopinavir/ritonavir y tenofovir sean monitoreados respecto a los eventos adversos asociados con tenofovir. El tenofovir DF disminuye el AUC y la concentración plasmática mínima ( $C_{m\acute{i}n}$ ) de atazanavir. Cuando se coadministra con tenofovir DF, se recomienda que atazanavir 300 mg se dé con ritonavir 100 mg. atazanavir sin ritonavir no debe administrarse con tenofovir.

El darunavir afecta la farmacocinética del tenofovir porque aumenta su AUC en un 22 % y la  $C_{m\acute{i}n}$  en un 37 %.

También se publicó la interacción entre tenofovir y el tratamiento combinado de tripanavir más ritonavir, en este caso el AUC y su  $C_{m\acute{i}n}$  de tripanavir baja un 9-18 %, pero sin embargo no se conocen consecuencias clínicas de esta interacción hasta el momento.

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.581.

LABORATORIOS RICHMOND  
Elyra Zini  
Apoderada

4886



MIVUTEN

### Interacciones con otros medicamentos

**-Lamivudina:** La administración de trimetoprima/sulfametoxazol, a dosis de 160 mg/800 mg, incrementa el AUC de lamivudina en un 40 %. Esta interacción se explica por una eliminación renal reducida.

La administración de lamivudina con drogas asociadas con pancreatitis (como por ejemplo: alcohol, e IV pentamidina, sulfonamidas) o con drogas asociadas a la neuropatía periférica (como dapsona, isoniacida, etc.) debe evitarse o hacerse con precaución.

**-Tenofovir:** Tenofovir no inhibe, según estudios publicados *in vitro*, los metabolismos mediados por la enzima humana CYP450 y sus isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, y CYP2E1. Sin embargo produce una baja pero significativa reducción (6%) en el metabolismo del sustrato CYP1A. Basado en estos resultados publicados y en la forma de eliminación de tenofovir, el potencial de interacción con otras drogas mediadas por CYP450 es bajo.

Sin embargo como datos bibliográficos sobre interacción *in vitro*, mostraron que tenofovir DF indujo al CYP2B y dado que coadministración con metadona (metabolizada por el CYP2B6) podría ser requerida en la práctica, esto debe monitorearse cuidadosamente.

Debido a que tenofovir es eliminado primariamente por los riñones, la coadministración de tenofovir con drogas que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa pueden incrementar las concentraciones séricas de tenofovir y/o aumentar la concentración de las otras drogas eliminadas renalmente. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan, a cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir y valganciclovir. Drogas que disminuyen la función renal pueden incrementar también las concentraciones séricas de tenofovir.

En el tratamiento de hepatitis crónica B, tenofovir no de ser administrado en combinación con adefovir dipivoxil.

### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**

**-Lamivudina:** Lamivudina no produce deterioro en el desarrollo reproductivo general en ratas. Ocurrieron muertes de embriones en conejos, de acuerdo a publicaciones. Lamivudina no mostró potencial teratogénico en ninguna de estas especies.

Lamivudina indujo mutaciones genéticas en el ensayo de Linfoma de ratón (a 1000 µg/ml y más), de acuerdo a la bibliografía consultada. También resultó clastogénico en un test consultado *in vitro* de citogenicidad en linfocitos humanos a 300 µg/ml lo cual es 150 veces mayor que las concentraciones observadas para uso clínico. Sin embargo, no se observó daño cromosómico en test *in vivo*

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND  
Ej. Zini  
Aporerada



## MIVUTEN

consultado en ratas. Otros tests *in vitro* e *in vivo* consultados también arrojaron resultados negativos. Dado que estos efectos genotóxicos fueron observados en bibliografía sólo a concentraciones considerablemente mayores que aquellas observadas en el uso clínico, se considera aceptable al potencial genotóxico de lamivudina.

Hay datos bibliográficos sobre el potencial carcinogénico de lamivudina en estudios convencionales de 24 meses de duración en ratas y ratones. No se observaron signos de carcinogenicidad. En estos estudios publicados, la exposición sistémica de los animales es 10 - 58 veces mayor que la exposición sistémica de humanos en el uso clínico.

-Tenofovir. De datos bibliográficos se observa que tenofovir DF no afecta la fertilidad y la capacidad reproductiva general de ratas macho y hembra a dosis de hasta 600 mg/kg, así como también se ve que tenofovir DF no es embriotóxico ni teratogénico en ratas (dosis de hasta 450 mg/kg/día) y en conejos (dosis de hasta 300 mg/kg/día). El NENO para efectos maternos es de 150 mg/kg/día en ratas y 100 mg en conejos, respectivamente. Hay bibliografía que muestra la toxicidad peri y post natal en ratas, en donde se ve que tenofovir DF reduce significativamente la supervivencia de las crías y los pesos de los animales. Basados en datos publicados, tenofovir DF debería ser usado en mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial en el feto.

El potencial mutagénico de tenofovir DF está publicado en bibliografía, donde se ve que tenofovir DF es positivo en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro*, equivoco en el Test de Ames (positivo en un ensayo utilizando la cepa de *Salmonella typhimurium* TA 1535 con o sin activación). Tenofovir DF dio negativo en el ensayo *in vivo* de micronúcleo en ratones (dosis orales de hasta 2000 mg/kg). Test adicionales UDS *in vitro* e *in vivo* sobre células hepáticas de rata llevan a concluir que tenofovir puede inducir daño en el ADN.

No se encontraron estudios de carcinogenicidad en roedores. La carcinogenicidad potencial de tenofovir DF ha sido evaluada en ratas y en ratones. Resultados correspondientes a 12 meses y 22 meses en ratones y ratas no generaron preocupaciones dado que no se reportó evidencia contundente de carcinogenicidad.

La administración diaria de tenofovir DF en dosis de hasta 300 mg/kg/día durante toda la vida a ratas Sprague-Dawley reportada no mostró mayores efectos significativos sobre la carcinogenicidad. Aún así, se observó una mayor incidencia lipoma de tejido subcutáneo en machos y estroma uterino pólipo-endometrial en hembras. De acuerdo a información obtenida en referencias bibliográficas, se concluye que el 5 % de incidencia de lipoma de tejido subcutáneo en machos podría considerarse de origen secundario.

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.581

LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zñi  
Apoderada

4 8 8 6



MIVUTEN

Resultados obtenidos a partir de datos bibliográficos sobre un estudio de carcinogenicidad en ratones:

- Se observaron neoplasmas duodenales en algunos animales que recibieron dosis elevadas de tenofovir DF (600 mg/kg en ratones *versus* 4-5 mg/kg en humanos). Estos son, probablemente, consecuencia de la hiperplasia, resultado de la irritación, en respuesta a la liberación de formaldehído a partir de tenofovir DF. Las altas dosis y una pequeña sección expuesta en ratones, son condiciones que no ocurrirán en humanos. Considerar que los adenocarcinomas de ratón no han sido observados en ratas, a pesar de haberse observado hiperplasia en estas especies. Actualmente y teniendo todo esto en cuenta, la hiperplasia duodenal y la baja incidencia de tumores duodenales observada a las más altas dosis en estudios de carcinogenicidad en ratones, no se consideran como riesgo de carcinogenicidad para humanos.
- Se observó un incremento estadísticamente significativo en adenoma hepatocelular en las hembras en el grupo al que se le administró una dosis elevada, en relación al grupo control. Esto está probablemente relacionado al tratamiento, de acuerdo a las lesiones hepatocelulares no neoplásicas observadas. Sin embargo, esta observación estuvo presente sólo en un sexo y una especie y no se observaron carcinomas, sugiriendo que estos descubrimientos no representan riesgo para humanos.

En conclusión, teniendo en cuenta la bibliografía consultada, puede considerarse que no existen efectos de gran relevancia en lo que respecta al potencial de carcinogenicidad de tenofovir DF en pacientes.


#### **Embarazo**

Lamivudina es categoría C y tenofovir Categoría B. La seguridad en embarazo humano de esta dosis fija combinada no se ha establecido.

#### **Lactancia**

Se recomienda que las madres infectadas con HIV no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión post-natal por HIV. Los estudios en ratas demostraron que tenofovir se excreta en la leche. Se desconoce si tenofovir se excreta a través de la leche materna humana. Lamivudina se excreta por la leche humana.

Debido al potencial de transmisión de HIV y al potencial de reacciones adversas serias en los niños, las madres deben ser instruidas para no amamantar si están recibiendo lamivudina y/o tenofovir.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.581

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
- Apoderada -



MIVUTEN

***Empleo en pediatría***

Si bien hay datos suficiente de lamivudina con neonatos y pacientes pediátricos el tenofovir no esta aprobado para adolescentes de menos de 18 años, por lo tanto esta combinación sólo puede usarse en adultos mayores de 18 años.

***Empleo en ancianos***

No hay datos publicados del uso de esta dosis fija en pacientes geriátricos. En general, la selección de la dosis para los pacientes mayores debe ser cuidadosa, teniendo en cuenta la alta frecuencia de función hepática, renal o cardiaca disminuida y de enfermedades concomitantes o terapia con otras drogas.

***Empleo en insuficiencia renal***

Las guías de tratamiento recomiendan ajuste de dosis tanto para lamivudina como para tenofovir, por lo tanto esta dosis fija combinada debe evaluarse adecuadamente paciente por paciente.

***Empleo en insuficiencia hepática***

En las guías de tratamiento no se recomiendan ajuste de dosis ni para lamivudina ni para tenofovir, por ende esta combinación puede utilizarse en pacientes con deterioro hepático.

**REACCIONES ADVERSAS****Lamivudina**

Los eventos adversos más comunes fueron náusea, fatiga, cefalea, insomnio y otros desórdenes del sueño y rash cutáneo.

- General: Cefalea, fatiga, fiebre.
- Sistema Digestivo: Náusea, diarrea, vómitos, anorexia, disminución del apetito, dolor abdominal, dispepsia, calambres abdominales.
- Sistema Nervioso: Neuropatía, insomnio, desórdenes depresivos, vértigo.
- Sistema Respiratorio: Tos, síntomas nasales.
- Piel: Rash cutáneo.
- Musculoesquelético: Dolor, mialgia, artralgia.

Es estudios pequeños, no controlados, en los cuales se administró a mujeres embarazadas lamivudina sola o en combinación con zidovudina al comienzo de las últimas semanas de tratamiento, se reportaron los siguientes eventos adversos: anemia, infecciones del tracto urinario. En experiencias postmarketing, se reportaron alteraciones en la función hepática y pancreatitis en mujeres que recibían lamivudina en combinación con otras drogas antirretrovirales durante el embarazo. Se desconoce si los riesgos de eventos adversos asociados con lamivudina se alteran en mujeres embarazadas en comparación con otros pacientes infectados con HIV.

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND  
Ewira Zini  
Apoderada



## MIVUTEN

Puede observarse reconstitución inmune, la cual puede estar asociada con elevación en las transaminasas, posiblemente debido a que el HBV es en primera instancia una enfermedad mediada por el sistema inmune.

Tanto lamivudina como tenofovir, pueden producir incrementos en los niveles de transaminasas. La tasa y la magnitud de estos incrementos son mayores cuando hay coinfección con HBV. Se recomienda suspender al agente implicado cuando se incrementa ALT en 5 a 10 veces por sobre el límite superior normal. Sin embargo, en personas coinfectadas con HIV/HBV, los incrementos en los niveles de transaminasas pueden acarrear seroconversión HBeAg.

### Tenofovir

Los eventos adversos más comunes que se presentaron en pacientes que reciben tenofovir con otros agentes antirretrovirales en ensayos clínicos fueron eventos gastrointestinales de leves a moderados, tales como náuseas, diarrea, vómitos y flatulencia. Menos del 1% de los pacientes interrumpió la participación en los ensayos clínicos debido a eventos adversos gastrointestinales.

A continuación se presenta un resumen de los eventos adversos emergentes del tratamiento:

- General: Cefalea, dolor, fiebre, dolor abdominal, dolor de espalda, astenia, fatiga.
- Sistema digestivo: Diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, flatulencias, pancreatitis, aumento de amilasas, aumento de enzimas hepáticas ( más comúnmente AST, ALT gamma GT) hepatitis. La pancreatitis que es frecuente, comienza usualmente a las semanas o meses, y se observa en laboratorio como aumento de la amilasa sérica y lipasas, mientras los síntomas son dolor abdominal, náuseas y vómitos. Constituye un factor de riesgo la historia de pancreatitis, el alcoholismo, la hipertrigliceridemia, y el uso concomitante con ribavirina o hidroxiurea o stavudina o didanosina. No se recomienda monitorear amilasa/lipasa a los pacientes asintomáticos. Cuando aparece evidencia de pancreatitis, interrumpir el tratamiento y realizar manejo sintomático de la pancreatitis: reposo intestinal, hidratación endovenosa, control del dolor, gradual restauración de la ingesta oral. La nutrición parenteral puede llegar a ser necesaria en pacientes con síntomas recurrentes cuando reestablece la ingesta oral.
- Musculoesquelético: Artralgia, mialgia.
- Sistema respiratorio: Neumonía, disnea.
- Sistema nervioso: Depresión, insomnio, ansiedad, somnolencia.
- Piel y faneras: Rash.
- Sistema inmune: Reacciones alérgicas.
- Metabolismo y desórdenes nutricionales: Hipofosfatemia, acidosis láctica.
- Sistema renal y urinario: insuficiencia renal, falla renal aguda, hipocalcemia, acidosis metabólica, síndrome de Fanconi, tubulopatía proximal, proteinuria, aumento de creatinina sérica, necrosis tubular aguda, diabetes insípida, poliuria, nefritis. La toxicidad severa es rara y constituyen factores de riesgo la historia de

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
MKN 15.581

LABORATORIOS RICHMOND  
Elvira Zini  
Apoderada



## MIVUTEN

enfermedad renal así como el uso concomitante de drogas nefrotóxicas. Se puede prevenir evitando el uso de drogas nefrotóxicas y se debe monitorear en pacientes de riesgo creatinina sérica, potasio sérico y fósforo. En caso de que se evidencie nefrotoxicidad interrumpir el tratamiento y si es necesario realizar reemplazo de electrolitos.

En la experiencia postmarketing, además de los efectos adversos mencionados para tenofovir, se observó miopatía, osteomalacia (ambos asociados con tubulopatía proximal renal).

**SOBREDOSIFICACIÓN**

- Lamivudina: No se conoce si la hemodiálisis continua podría brindar un beneficio clínico en los casos de sobredosis por lamivudina, ya que se han podido remover cantidades escasas de lamivudina vía hemodiálisis (4 horas), diálisis peritoneal continua y ambulatoria y diálisis peritoneal automática. Si ocurriera sobredosis, el paciente debe ser monitoreado y se debe aplicar un tratamiento estándar de soporte según sea necesario.

- Tenofovir: Si ocurre una sobredosis el paciente debe ser monitoreado para determinar la evidencia de toxicidad, y aplicar un tratamiento estándar de soporte según sea necesario. Tenofovir se remueve eficientemente por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%. Luego de una dosis única de 300 mg de tenofovir, una sesión de 4 horas de hemodiálisis removió aproximadamente el 10% de la dosis de tenofovir administrada.

Tratamiento de la sobredosis: consiste en medidas generales de apoyo incluyendo monitoreo de signos vitales y observación del estado clínico del paciente. No existe un antídoto específico. Si estuviera indicado, la eliminación de la droga no absorbida debe lograrse por emesis o lavado gástrico, deben tenerse en cuenta las precauciones usuales para mantener la vía aérea permeable. También puede utilizarse la administración de carbón activado para ayudar a la eliminación de la droga no absorbida.

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

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez. Tel: (011) 4962-6666/2247.
  - Hospital A. Posadas. Tel: (011) 4658-7777/4654-6648
- Optativamente otros centros de intoxicaciones.

**PRESENTACIÓN**

Estuches conteniendo: 30 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 13.681

LABORATORIOS RICHMOND  
Elyra Zini  
ApoDERADA

4886



MIVUTEN

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a una temperatura inferior a 30°C. No congelar ni frizar.

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°**

**LABORATORIO RICHMOND SACIF. Elcano 4938 - Capital Federal. (C1427CIU)**

**DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.**

**Elaborado en Laboratorios Donato, Zurlo y CIA S.R.L con domicilio en Virgilio 844 Capital Federal.**

**Elaborador alternativo: Laboratorio Vicrofer S.R.L, Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires.**

**Acondicionado en Laboratorios Argenpack S.A. con domicilio en Azcuénaga 3944 (ex-calle 8 n° 191) Villa Lynch, San Martín, Provincia de Buenos Aires.**

**Acondicionador alternativo: Laboratorio Arcano S.A. con domicilio en Coronel Martiniano Chlaveret 1124, Capital Federal.**

**"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"**

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana C. Rodriguez  
Co - Directora Técnica  
M.N 15.581

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Elysa Zini  
Apoderada