



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-2368-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 26 de Marzo de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000248-18-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000248-18-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial HEPAM-B y nombre/s genérico/s TENOFOVIR ALAFENAMIDA , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 21/01/2021 10:42:33, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 21/01/2021 10:42:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 21/01/2021 10:42:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 21/01/2021 10:42:33 .

ARTÍCULO 3º.- 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.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 02/03/2021 14:08:08 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION04.PDF / 0 - 02/03/2021 14:08:08 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000248-18-4

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.03.26 13:56:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Información para el paciente

Hepam-B[®] Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es Hepam-B[®] y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Hepam-B[®]?
3. ¿Cómo tomar Hepam-B[®]?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Hepam-B[®]?
5. Conservación de Hepam-B[®]
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es Hepam-B[®] y para qué se utiliza?

Hepam-B[®] contiene el principio activo *tenofovir alafenamida*. Se trata de un *medicamento antiviral*, conocido como *nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa (NITI)*.

Hepam-B[®] se utiliza para el **tratamiento crónico (a largo plazo) de la hepatitis B** en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores, que pesen 35 kg o más. La hepatitis B es una infección que afecta al hígado, causada por el virus de la hepatitis B. En pacientes con hepatitis B, Hepam-B[®] controla la infección deteniendo la multiplicación del virus.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Hepam-B[®]?

No tome Hepam-B[®]:

-Si es alérgico a Tenofovir Alafenamida o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Si tiene dudas, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Hepam-B[®]?

Advertencias y precauciones

Tiene que permanecer bajo supervisión de su médico mientras está tomando Hepam-B[®].

Mientras está tomando este medicamento **aún puede transmitir la hepatitis B a otras personas**. Hepam-B[®] no reduce el riesgo de transmisión de la hepatitis B a otras personas por contacto sexual o contaminación por sangre. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Hepam-B[®]:

- Si tiene problemas del hígado o antecedentes de enfermedad del hígado. Los pacientes con enfermedad del hígado tratados con medicamentos antivirales, tienen un riesgo mayor de complicaciones del hígado severas y potencialmente mortales. Puede que su médico necesite realizarle análisis de sangre para controlar su función hepática.
- Si tiene o ha tenido una enfermedad renal o si los análisis han mostrado problemas en sus riñones. Antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento, el médico puede solicitar análisis de sangre para controlar el funcionamiento de sus riñones.
- Si también tiene hepatitis C o D. Hepam-B[®] no se ha probado en pacientes que tienen hepatitis C o D además de hepatitis B.
- Si también tiene VIH. Si no está seguro de si tiene el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), su médico debe ofrecerle la prueba del VIH antes de que comience a tomar Hepam-B[®] para la hepatitis B.

Si cumple alguna de estas condiciones, consulte a su médico antes de empezar a tomar Hepam-B[®].

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños menores de 12 años de edad o que pesen menos de 35 kg. Hepam-B[®] no se ha probado en niños menores de 12 años o que pesan menos de 35 kg.

Uso de otros medicamentos y Hepam-B[®]

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Hepam-B[®] puede interactuar con otros medicamentos. Como resultado, las cantidades de Hepam-B[®] o de otros medicamentos en su sangre pueden cambiar. Esto puede impedir que sus medicamentos actúen correctamente o empeorar sus posibles efectos adversos. En algunos casos, su médico puede tener que ajustar la dosis o comprobar sus concentraciones sanguíneas.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B:

No tome Hepam-B[®] con otros medicamentos que contengan:

- Tenofovir Alafenamida
- tenofovir disoproxilo fumarato
- adefovir dipivoxil

Otros tipos de medicamentos:

Consulte a su médico si está tomando:

- Antibióticos utilizados para tratar infecciones bacterianas incluyendo la tuberculosis, que contengan:
 - rifampicina.
- Medicamentos antivirales utilizados para tratar el VIH, tales como:
 - darunavir, lopinavir o atazanavir potenciados con ritonavir o cobicistat.
- Anticonvulsivos utilizados para tratar la epilepsia, tales como:
 - carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital o fenitoína.
- Medicamentos a base de plantas utilizados para tratar la depresión y la ansiedad, que contengan:
 - Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- Medicamentos antifúngicos utilizados para tratar las infecciones por hongos, que contengan:
 - ketoconazol o itraconazol.

Informe a su médico si está tomando cualquiera de estos u otros medicamentos.

Embarazo y lactancia

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

- Tome medidas para evitar quedar embarazada durante el tratamiento con Hepam-B[®]. Debe utilizar un método anticonceptivo efectivo. Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada.
- No dé el pecho durante el tratamiento con Hepam-B[®]. Se recomienda que no dé el pecho para evitar que tenofovir alafenamida o tenofovir pasen al bebé a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Hepam-B[®] puede provocar mareo. Si se siente mareado al tomar Hepam-B[®], no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

Hepam-B[®] contiene lactosa

Informe a su médico si padece intolerancia a la lactosa o a otros azúcares. Hepam-B[®] contiene lactosa hidratada.

3. ¿Cómo tomar Hepam-B[®]?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de **un comprimido una vez al día por vía oral con alimentos**. El tratamiento debe continuar durante el tiempo que su médico le indique. Por lo general, suele ser durante al menos de 6 a 12 meses y puede ser durante muchos años.

Si toma más Hepam-B[®] del que debe

Si toma accidentalmente una cantidad mayor de Hepam-B[®] que la dosis recomendada puede correr mayor riesgo de experimentar efectos adversos con este medicamento.

Ante la eventualidad de una ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual, consulte a su médico o concorra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA R. GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

Si olvidó tomar Hepam-B[®]

Es importante que no olvide ninguna dosis de Hepam-B[®]. Si olvida una dosis, determine cuánto tiempo hace que debió tomarla:

- **Si han pasado menos de 18 horas** después de su toma habitual de Hepam-B[®], tómela tan pronto como pueda, y luego tome su siguiente dosis a la hora habitual.
- **Si han pasado más de 18 horas** después de su toma habitual de Hepam-B[®], entonces no tome la dosis omitida. Espere y tome la siguiente dosis a su hora habitual. **No tome una dosis doble** para compensar las dosis olvidadas.

Si vomita antes de que haya pasado 1 hora tras haber tomado Hepam-B[®], tome otro comprimido. No necesita tomar otro comprimido si vomita más de 1 hora después de tomar Hepam-B[®].

Si interrumpe el tratamiento con Hepam-B[®]

No deje de tomar Hepam-B[®] sin indicación de su médico. Suspender el tratamiento con Hepam-B[®] puede hacer que su hepatitis B empeore. En algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, esto puede ser potencialmente mortal. Si deja de tomar Hepam-B[®], necesitará controles periódicos de salud y análisis de sangre durante varios meses para revisar su infección por hepatitis B.

- **Consulte a su médico** antes de dejar de tomar Hepam-B[®] por cualquier motivo, sobre todo si presenta algún efecto adverso o si tiene otra enfermedad.
- **Informe a su médico inmediatamente** acerca de síntomas nuevos o inusuales tras suspender el tratamiento, particularmente síntomas que asocie con la infección por hepatitis B.
- **Consulte a su médico** antes de reiniciar la toma de comprimidos de Hepam-B[®].

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. ¿Cuáles son los posible efectos adversos de Posibles efectos adversos Hepam-B[®]?

Al igual que todos los medicamentos, Tenofovir Alafenamida puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*)

- Dolor de cabeza

Efectos adversos frecuentes (*pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas*)

- Diarrea.
- Vómitos
- Náuseas
- Mareo
- Dolor de estómago
- Dolor articular (*artralgia*)
- Erupción en la piel
- Picor
- Sensación de hinchazón
- Gases (*flatulencia*)
- Sensación de cansancio
- Aumento del nivel de una enzima hepática (ALT) en la sangre.

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

5. Conservación de Hepam-B[®]

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

6. Contenido del envase e información adicional

Presentación:

Hepam-B[®] se presenta en envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Composición de Hepam-B[®]

El principio activo es *Tenofovir Alafenamida*. Cada comprimido recubierto Hepam-B[®] contiene Tenofovir Alafenamida 25mg (como Tenofovir Alafenamida Fumarato 28.04 mg).

Los componentes inactivos o excipientes son: celulosa cristalina; lactosa hidratada; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio; alcohol polivinílico; dióxido de titanio; talco; polietilenglicol; óxido de hierro amarillo.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Laboratorio Elea Phoenix SA

Hepam-B[®], Tenofovir Alafenamida 25mg, Comprimidos Recubiertos
Información para el paciente
Página 5 de 5



No utilizar después de la fecha de vencimiento que figura en el envase. Este es el último día del mes que se indica.

Si nota algún cambio en el aspecto del medicamento, aún estando en el período de vida útil, consulte con su médico o farmacéutico para determinar si puede usarlo.

“Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

Centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXXX.

Director Técnico: Alfredo Boccardo - Farmacéutico.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 www.elea.com

Elaborado en....



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de Prospecto

Hepam-B® Tenofovir Alafenamida 25 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de Hepam-B® contiene Tenofovir Alafenamida 25mg (como Tenofovir Alafenamida Fumarato 28.04 mg).

Excipientes: lactosa hidratada 100,96mg; celulosa microcristalina csp 200mg; croscarmelosa sódica 6mg; estearato de magnesio 2mg; alcohol polivinílico 3,136mg; dióxido de titanio 1,960mg; talco 1,176mg; polietilenglicol 1,568mg; óxido de hierro amarillo (CI N°77492) 0,16 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiviral de uso sistémico, nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa reversa.

Código ATC: J05AF13

INDICACIONES

Hepam-B® se indica para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 35 kg).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Tenofovir alafenamida es un profármaco fosfonamidato de tenofovir (análogo de 2' desoxiadenosina monofosfato). Tenofovir alafenamida entra en los hepatocitos primarios por difusión pasiva y mediante los transportadores de captación hepática OATP1B1 y OATP1B3. Tenofovir alafenamida se hidroliza primeramente para formar tenofovir por la carboxilesterasa 1 en los hepatocitos primarios. El tenofovir intracelular se fosforila posteriormente al metabolito farmacológicamente activo, tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la replicación del VHB mediante su incorporación al ADN viral por la transcriptasa inversa del VHB, lo que produce la terminación de la cadena de ADN.

El tenofovir tiene una actividad que es específica para el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2). El tenofovir difosfato es un inhibidor débil de las ADN polimerasas de mamíferos que incluyen la ADN polimerasa y mitocondrial y no hay evidencia de toxicidad mitocondrial *in vitro* de acuerdo a varios ensayos que incluyen análisis del ADN mitocondrial.

Actividad antiviral

La actividad antiviral de tenofovir alafenamida se evaluó en células HepG2 frente a un panel de VHB procedentes de aislados clínicos que representaban los genotipos A-H. Los valores de CE50 (concentración efectiva 50 %) para tenofovir alafenamida oscilaron entre 34,7 y 134,4 nM, con una media global de CE50 de 86,6 nM. La CC50 (concentración de citotoxicidad 50 %) en células HepG2 fue >44.400 nM.lac

Resistencia a la droga

En un análisis agrupado de pacientes recibiendo tenofovir alafenamida, se realizó un análisis de secuenciación de cepas de VHB en las dos muestras, la del momento basal y la muestra durante el tratamiento, en los pacientes que o bien presentaron un rebrote virológico (2 visitas consecutivas con ADN de VHB ≥ 69 UI/ml después de haber sido < 69 UI/ml, o un incremento superior o igual a 1,0 log₁₀ ADN de VHB desde la cifra mínima), o pacientes con ADN de VHB ≥ 69 UI/ml en la semana 96 o en el momento de discontinuación prematura en la semana 24 o tras esta. En los análisis de la semana 48 (N = 20) y la

semana 96 (N = 72) no se identificaron sustituciones de aminoácidos asociadas a resistencia a tenofovir alafenamida en estas muestras (análisis genotípicos y fenotípicos).

Resistencia cruzada

La actividad antiviral de tenofovir alafenamida se evaluó frente a un panel de cepas aisladas de VHB que contienen mutaciones frente a inhibidor nucleos(t)ídico de la transcriptasa inversa en cultivos de células HepG2. Las cepas de VHB que expresaban las mutaciones rtV173L, rtL180M y rtM204V/I, asociadas con resistencia a la lamivudina, siguieron siendo sensibles a tenofovir alafenamida (cambio <2 veces en CE50). Las cepas de VHB que expresaban las mutaciones rtL180M, rtM204V más rtT184G, rtS202G o rtM250V, asociadas con resistencia al entecavir, siguieron siendo sensibles a tenofovir alafenamida. Las cepas de VHB que expresaban las mutaciones de resistencia rtA181T, rtA181V o rtN236T asociadas a adefovir, siguieron siendo sensibles a tenofovir alafenamida; sin embargo, la cepa de VHB que expresaba rtA181V más rtN236T mostró una sensibilidad reducida a tenofovir alafenamida (cambio de 3,7 veces en CE50). No se conoce la relevancia clínica de estas mutaciones.

Farmacocinética

Absorción

Después de la administración oral de tenofovir alafenamida en ayunas en pacientes adultos con hepatitis B crónica, las concentraciones plasmáticas máximas de tenofovir alafenamida se observaron aproximadamente 0,48 horas después de la dosis. De acuerdo a los análisis farmacocinéticos en sujetos con HBC en la población de fase III, las medias en estado estacionario de AUC₀₋₂₄ de tenofovir alafenamida (N = 698) y tenofovir (N = 856) fueron de 0,22 µg·h/ml y 0,32 µg·h/ml, respectivamente. Las C_{máx.} en estado estacionario de tenofovir alafenamida y tenofovir fueron de 0,18 y 0,02 µg/ml, respectivamente. Con relación a las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de tenofovir alafenamida con una comida de alto contenido graso resultó en un aumento del 65 % en la exposición a tenofovir alafenamida.

Distribución

La unión de tenofovir alafenamida a las proteínas plasmáticas humanas en las muestras recogidas durante los ensayos clínicos fue de aproximadamente el 80 %. La unión de tenofovir a las proteínas plasmáticas o séricas humanas es menor a 0,7 y es independiente de la concentración en el intervalo de 0,01 a 25 µg/ml.

Metabolismo y eliminación

Los estudios *in vitro* indican que tenofovir alafenamida no se metaboliza por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6. Tenofovir alafenamida se metaboliza mínimamente por CYP3A4.

La excreción renal de tenofovir alafenamida intacta es una ruta menor, con <1 % de la dosis eliminada por la orina. Tenofovir alafenamida se elimina principalmente después de la metabolización a tenofovir. Tenofovir alafenamida y tenofovir tienen una mediana de semivida plasmática de 0,51 y 32,37 horas, respectivamente. Tenofovir es eliminado por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa

Las exposiciones a tenofovir alafenamida son proporcionales a la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 8 a 125 mg.

Poblaciones especiales

Edad, sexo y origen étnico

No se han identificado diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética en función de la edad o el origen étnico. La farmacocinética de tenofovir es similar en pacientes masculinos y femeninos.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, las concentraciones plasmáticas totales de tenofovir alafenamida y tenofovir son inferiores a las observadas en sujetos con función hepática normal.

Cuando se retiró la parte unida a proteínas, las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida no unida (libre) en la insuficiencia hepática grave y en la función hepática normal son similares.

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o tenofovir entre sujetos sanos y pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr estimada >15 pero <30 ml/min) en los estudios de tenofovir alafenamida.

Población pediátrica

Se evaluó la farmacocinética de tenofovir alafenamida y tenofovir en adolescentes infectados por el VIH-1, sin tratamiento previo, que recibieron tenofovir alafenamida (10 mg) administrado con elvitegravir, cobicistat y emtricitabina en forma de comprimido de combinación en dosis fija. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de tenofovir alafenamida o tenofovir entre los sujetos adolescentes y adultos infectados por el VIH-1.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Administración por vía oral.

La dosis de Hepam-B® para adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 35 kg) es de un comprimido una vez al día.

Hepam-B® comprimidos recubiertos con película se debe tomar con alimentos.

Interrupción del tratamiento

Se puede contemplar la interrupción del tratamiento en los siguientes casos:

- En pacientes AgHBe positivo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse durante al menos 6-12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBe (pérdida del AgHBe y del ADN del VHB con detección de anti-HBe) o hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya pérdida de eficacia. Se recomienda la reevaluación periódica después de la interrupción del tratamiento para detectar una recaída virológica.
- En pacientes AgHBe negativo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos hasta la seroconversión de HBs o hasta que haya evidencia de pérdida de eficacia. Cuando el tratamiento se prolongue durante más de 2 años, se recomienda una reevaluación periódica para confirmar que continuar con la terapia seleccionada es adecuado para el paciente.

Dosis olvidada

Si se omite una dosis y han transcurrido menos de 18 horas desde la hora habitual de administración, el paciente debe tomar Hepam-B® lo antes posible y luego reanudar su pauta habitual de administración.

Si se omite una dosis y han transcurrido más de 18 horas desde la hora habitual de administración, el paciente no debe tomar la dosis omitida sino simplemente reanudar la pauta habitual de administración.

No debe tomar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar Hepam-B®, debe tomar otro comprimido. Si el paciente vomita más de 1 hora después de tomar Hepam-B®, no es necesario que tome otro comprimido.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis de Hepam-B® en pacientes de 65 años de edad y mayores.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis de Hepam-B® en adultos o adolescentes (de al menos 12 años de edad y al menos 35 kg de peso corporal) con Clearance de creatinina estimado (ClCr) ≥ 15 ml/min o en pacientes con ClCr <15 ml/min que estén recibiendo hemodiálisis.

En los días de hemodiálisis, Hepam-B® se debe administrar tras completar el tratamiento de hemodiálisis.

No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes con ClCr <15 ml/min que no estén recibiendo hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis de Hepam-B® en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Hepam-B® en niños menores de 12 años de edad, o que pesen <35 kg. No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES

Hepam-B® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Transmisión del VHB

Se debe advertir a los pacientes que Hepam-B® no evita el riesgo de transmisión del VHB a otras personas por contacto sexual o contaminación por sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.

Pacientes con enfermedad hepática descompensada

No existen datos sobre la seguridad y eficacia de Hepam-B® en pacientes infectados por el VHB con enfermedad hepática descompensada y que tienen un índice de Child Pugh Turcotte (CPT) >9 (es decir, de clase C). Estos pacientes pueden tener un riesgo mayor de experimentar reacciones adversas hepáticas o renales graves. Por lo tanto, los parámetros hepatobiliares y renales deben ser monitorizados estrechamente en esta población de pacientes.

Exacerbaciones de la hepatitis

Brotos durante el tratamiento

Las exacerbaciones espontáneas de la hepatitis B crónica son relativamente frecuentes y se caracterizan por aumentos transitorios de la alanina-aminotransferasa (ALT) sérica. Tras el inicio del tratamiento antiviral los niveles séricos de ALT sérica pueden aumentar en algunos pacientes. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos incrementos en la ALT sérica generalmente no van acompañados de un aumento en las concentraciones de bilirrubina sérica ni descompensación hepática. Los pacientes con cirrosis pueden tener un mayor riesgo de descompensación hepática tras la exacerbación de la hepatitis, y por tanto deben ser cuidadosamente monitorizados durante el tratamiento.

Brotos después de interrumpir el tratamiento

Se ha notificado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes que han interrumpido el tratamiento de la hepatitis B, por lo general asociada con aumentos en los niveles de ADN del VHB en plasma. En la mayoría de los casos son autolimitadas, pero pueden ocurrir exacerbaciones graves, incluyendo muertes, después de la interrupción del tratamiento de la hepatitis B. La función hepática debe ser monitorizada a intervalos repetidos mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses tras la interrupción del tratamiento de la hepatitis B. Si es adecuado, se debe garantizar la reanudación del tratamiento de la hepatitis B.

En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que la exacerbación de la hepatitis postratamiento puede provocar una descompensación hepática. Los brotes hepáticos son especialmente graves, y a veces mortales en pacientes con enfermedad hepática descompensada.

Insuficiencia renal

Pacientes con clearance de creatinina <30 ml/min

El uso de tenofovir alafenamida una vez al día en pacientes con ClCr ≥ 15 ml/min pero < 30 ml/min y en pacientes con ClCr < 15 ml/min que estén recibiendo hemodiálisis está basado en datos farmacocinéticos muy limitados y en modelos y simulaciones. No hay datos de seguridad sobre el uso de tenofovir alafenamida para el tratamiento de pacientes infectados por el VHB con ClCr < 30 ml/min.

No se recomienda el uso de Hepam-B® en pacientes con ClCr < 15 ml/min que no estén recibiendo hemodiálisis.

Nefrotoxicidad

No se puede descartar un posible riesgo de nefrotoxicidad resultante de la exposición crónica a niveles bajos de Tenofovir debido a la administración de Tenofovir Alafenamida.

Se recomienda evaluar la función renal en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con TAF o al iniciarlo, y que también se controle durante el tratamiento en todos los pacientes según sea clínicamente apropiado. Se debe considerar suspender el tratamiento en pacientes que desarrollan disminuciones clínicamente significativas de la función renal o signos de tubulopatía renal proximal.

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 agentes antirretrovirales, incluyendo tenofovir disoproxil fumarato, otra profármaco del tenofovir. Debe suspenderse el tratamiento con tenofovir alafenamida en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que pudieran sugerir acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis aún en ausencia de marcados aumentos de transaminasas).

Pacientes coinfectados por VHB y el virus de la hepatitis C o D

No existen datos sobre la seguridad y eficacia de tenofovir alafenamida en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C o D. Se debe seguir la orientación acerca de la administración concomitante para el tratamiento de la hepatitis C.

Coinfección por el virus de la hepatitis B y VIH

A todos los pacientes infectados por VHB cuyo estado de infección por VIH-1 sea desconocido se les debe ofrecer la posibilidad de que les realicen un análisis de anticuerpos de VIH antes de iniciar el tratamiento con Hepam-B®. En pacientes coinfectados por VHB y VIH, se debe administrar Hepam-B® de forma conjunta con otros antirretrovirales para garantizar que el paciente recibe una pauta adecuada para el tratamiento de VIH.

Administración concomitante con otros medicamentos

No se debe administrar Hepam-B® de forma conjunta con productos que contengan tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil fumarato o adefovir dipivoxil.

No se recomienda la administración concomitante de Hepam-B® con ciertos anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína), antimicobacterianos (por ejemplo, rifampicina) o hierba de San Juan, los cuales son inductores de la glicoproteína P (P-gp) y pueden reducir las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida.

La administración concomitante de Hepam-B® con inhibidores potentes de la P-gp (por ejemplo, itraconazol y ketoconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida. No se recomienda la administración concomitante.

Intolerancia a la lactosa

Hepam-B® contiene lactosa hidratada. En consecuencia, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

No se debe administrar Hepam-B® de forma conjunta con medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo fumarato, tenofovir alafenamida o adefovir dipivoxil.

Medicamentos que pueden afectar a tenofovir alafenamida

Tenofovir alafenamida es transportado por la P-gp y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Se espera que los medicamentos inductores de la P-gp (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan) reduzcan las concentraciones plasmáticas de tenofovir alafenamida, lo que puede ocasionar una pérdida del efecto terapéutico de Hepam-B®. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con Hepam-B®.

La administración concomitante de Hepam-B® con medicamentos que inhiban la P-gp y la BCRP puede aumentar la concentración plasmática de tenofovir alafenamida. No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la P-gp con Hepam-B®.

Tenofovir alafenamida es un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3 *in vitro*. La distribución de tenofovir alafenamida en el organismo puede verse afectada por la actividad de OATP1B1 y/o OATP1B3.

Efecto de tenofovir alafenamida sobre otros medicamentos

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 *in vitro*. No es un inhibidor ni un inductor de la CYP3A *in vivo*.

Tenofovir alafenamida no es un inhibidor de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 humana *in vitro*. Se desconoce si tenofovir alafenamida es un inhibidor de otras enzimas UGT.

La información sobre las interacciones farmacológicas de Tenofovir Alafenamida con posibles medicamentos concomitantes se resume en la Tabla 1 a continuación

(el aumento está indicado como “↑”, la disminución como “↓”, la ausencia de cambios como “↔”; dos veces al día como “2.v.d.”, dosis única como “d.u.”, una vez al día como “u.v.d.”; y por vía intravenosa con “IV”).

Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con Tenofovir Alafenamida, o son interacciones farmacológicas potenciales que pueden ocurrir con Tenofovir Alafenamida.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. ^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{máx} , C _{mín} .	Recomendación relativa a la administración concomitante con Hepam-B®
ANTICONVULSIVOS		
Carbamazepina (300 mg por vía oral, 2 v.d.) Tenofovir Alafenamida (25 mg por vía oral, d.u.)	<i>Tenofovir Alafenamida</i> ↓ C _{máx} 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{máx} 0,70 (0,65; 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)	No se recomienda la administración concomitante.
Oxcarbazepina Fenobarbital	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Tenofovir Alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
Fenitoína	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Tenofovir Alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento.^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C_{máx.}, C_{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Hepam-B®
Midazolam ^d (2,5 mg por vía oral, d.u.) Tenofovir alafenamida ^c (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{máx.} 1,02 (0,92; 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04; 1,23)	No se requiere ajustar la dosis de midazolam (administrado por vía oral o IV).
Midazolam ^d (1 mg IV, d.u.) Tenofovir Alafenamida ^c (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C _{máx.} 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)	
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina (50 mg por vía oral, d.u.) Tenofovir alafenamida ^e (10 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Tenofovir Alafenamida</i> ↔ C _{máx.} 1,00 (0,86; 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{máx.} 1,10 (1,00; 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00; 1,04) ↔ C _{mín.} 1,01 (0,99; 1,03)	No se requiere ajustar la dosis de Tenofovir Alafenamida ni de sertralina.
Sertralina (50 mg por vía oral, d.u.) Tenofovir alafenamida ^e (10 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Sertralina</i> ↔ C _{máx.} 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	
ANTIFUNGICOS		
Itraconazol Ketoconazol	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Tenofovir Alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina Rifapentina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Tenofovir Alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
Rifabutina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Tenofovir Alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VHC		
Sofosbuvir (400 mg por vía oral, u.v.d.)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	No se requiere ajustar la dosis de Tenofovir Alafenamida ni de sofosbuvir
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir Alafenamida ^f (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Ledipasvir</i> ↔ C _{máx.} 1,01 (0,97; 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,06) ↔ C _{mín.} 1,02 (0,98; 1,07) <i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{máx.} 0,96 (0,89; 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09)	No se requiere ajustar la dosis de Tenofovir Alafenamida ni de ledipasvir/sofosbuvir

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento.^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C_{máx}, C_{mín}.	Recomendación relativa a la administración concomitante con Hepam-B®
	<i>GS-331007^g</i> ↔ C _{máx} . 1,08 (1,05; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06; 1,10) ↔ C _{mín} . 1,10 (1,07; 1,12) <i>Tenofovir Alafenamida</i> ↔ C _{máx} . 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{máx} . 1,62 (1,56; 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69; 1,81) ↑ C _{mín} 1,85 (1,78; 1,92)	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Interacción no estudiada. Prevista:</i> ↔ <i>Sofosbuvir</i> ↔ <i>GS-331007</i> ↔ <i>Velpatasvir</i> ↑ <i>Tenofovir Alafenamida</i>	No se requiere ajustar la dosis de Tenofovir Alafenamida ni de sofosbuvir/velpatasvir
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir Alafenamida ^f (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Sofosbuvir</i> ↔ C _{máx} 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06) <i>GS-331007^g</i> ↔ C _{máx} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06) <i>Velpatasvir</i> ↔ C _{máx} 1,05 (0,96; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,07) ↔ C _{mín} 1,01 (0,95; 1,09) <i>Voxilaprevir</i> ↔ C _{máx} 0,96 (0,84; 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84; 1,05) ↔ C _{mín} 1,02 (0,92; 1,12) <i>Tenofovir alafenamida</i> ↑ C _{máx} 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)	No se requiere ajustar la dosis de Tenofovir Alafenamida ni de sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA PROTEASA		
Atazanavir/cobicistat (300 mg/150 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir Alafenamida ^c (10 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Tenofovir Alafenamida</i> ↑ C _{máx} . 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{máx} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29; 3,67) ↑ C _{mín} 3,73 (3,54; 3,93) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{máx} . 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,11) ↔ C _{mín} . 1,18 (1,06; 1,31) <i>Cobicistat</i>	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento.^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C_{máx}, C_{mín}.	Recomendación relativa a la administración concomitante con Hepam-B®
	↔ C _{máx} 0,96 (0,92; 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00; 1,09) ↑ C _{mín} 1,35 (1,21; 1,51)	
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir Alafenamida (10 mg por vía oral, d.u.)	<i>Tenofovir Alafenamida</i> ↑ C _{máx} 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{máx} 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20) <i>Atazanavir</i> ↔ C _{máx} 0,98 (0,89; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96; 1,01) ↔ C _{mín} 1,00 (0,96; 1,04)	No se recomienda la administración concomitante.
Darunavir/cobicistat (800 mg/150 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida ^c (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Tenofovir Alafenamida</i> ↔ C _{máx} 0,93 (0,72; 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{máx} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02; 3,47) ↑ C _{mín} 3,21 (2,90; 3,54) <i>Darunavir</i> ↔ C _{máx} 1,02 (0,96; 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92; 1,07) ↔ C _{mín} 0,97 (0,82; 1,15) <i>Cobicistat</i> ↔ C _{máx} 1,06 (1,00; 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03; 1,15) ↔ C _{mín} 1,11 (0,98; 1,25)	No se recomienda la administración concomitante.
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir alafenamida ^c (10 mg por vía oral, d.u.)	<i>Tenofovir Alafenamida</i> ↑ C _{máx} 1,42 (0,96; 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{máx} 2,42 (1,98; 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72) <i>Darunavir</i> ↔ C _{máx} 0,99 (0,91; 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C _{mín} 1,13 (0,95; 1,34)	No se recomienda la administración concomitante.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir Alafenamida ^c (10 mg por vía oral, d.u.)	<i>Tenofovir Alafenamida</i> ↑ C _{máx} 2,19 (1,72; 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85) <i>Tenofovir</i> ↑ C _{máx} 3,75 (3,19; 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96) <i>Lopinavir</i> ↔ C _{máx} 1,00 (0,95; 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92; 1,09)	No se recomienda la administración concomitante.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento.^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C_{máx}, C_{mín}.	Recomendación relativa a la administración concomitante con Hepam-B®
	↔ C _{mín} . 0,98 (0,85; 1,12)	
Tipranavir/ritonavir	Interacción no estudiada. <i>Esperado:</i> ↓ Tenofovir Alafenamida	No se recomienda la administración concomitante.
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH- INHIBIDORES DE LA INTEGRASA		
Dolutegravir (50 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir Alafenamida ^c (10 mg por vía oral, d.u.)	<i>Tenofovir Alafenamida</i> ↑ C _{máx} . 1,24 (0,88; 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96; 1,48) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{máx} . 1,10 (0,96; 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06; 1,47) <i>Dolutegravir</i> ↔ C _{máx} . 1,15 (1,04; 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08) ↔ C _{mín} . 1,05 (0,97; 1,13)	No se requiere ajustar la dosis de Tenofovir Alafenamida ni de dolutegravir
Raltegravir	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Tenofovir Alafenamida ↔ Raltegravir	No se requiere ajustar la dosis de Tenofovir Alafenamida ni de raltegravir.
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS		
Efavirenz (600 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir Alafenamida ^h (40 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Tenofovir Alafenamida</i> ↓ C _{máx} . 0,78 (0,58; 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02) <i>Tenofovir</i> ↓ C _{máx} . 0,75 (0,67; 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73; 0,87) ↔ C _{mín} . 0,82 (0,75; 0,89) <i>Prevista:</i> ↔ Efavirenz	No se requiere ajustar la dosis de Tenofovir Alafenamida ni de efavirenz.
Nevirapina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Tenofovir Alafenamida ↔ Nevirapina	No se requiere ajustar la dosis de Tenofovir Alafenamida ni de nevirapina.
Rilpivirina (25 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir Alafenamida (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Tenofovir Alafenamida</i> ↔ C _{máx} . 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09) <i>Tenofovir</i> ↔ C _{máx} . 1,13 (1,02; 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,14) ↔ C _{mín} . 1,18 (1,13; 1,23) <i>Rilpivirina</i> ↔ C _{máx} . 0,93 (0,87; 0,99)	No se requiere ajustar la dosis de Tenofovir Alafenamida ni de rilpivirina.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento.^{a,b} Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C_{máx.}, C_{mín.}	Recomendación relativa a la administración concomitante con Hepam-B®
	↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C _{mín.} 1,13 (1,04; 1,23)	
ANTIRRETROVIRALES CONTRA EL VIH - ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DEL CCR5		
Maraviroc	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Tenofovir Alafenamida ↔ Maraviroc	No se requiere ajustar la dosis de Tenofovir Alafenamida ni de maraviroc.
COMPLEMENTOS FITOTERAPÉUTICOS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Tenofovir Alafenamida	No se recomienda la administración concomitante
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg por vía oral, u.v.d.) Etinilestradiol (0,025 mg por vía oral, u.v.d.) Tenofovir Alafenamida ^c (25 mg por vía oral, u.v.d.)	<i>Norelgestromina</i> ↔ C _{máx.} 1,17 (1,07; 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07; 1,17) ↔ C _{mín.} 1,16 (1,08; 1,24) <i>Norgestrel</i> ↔ C _{máx.} 1,10 (1,02; 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01; 1,18) ↔ C _{mín.} 1,11 (1,03; 1,20) <i>Etinilestradiol</i> ↔ C _{máx.} 1,22 (1,15; 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,16) ↔ C _{mín.} 1,02 (0,93; 1,12)	No se requiere ajustar la dosis de Tenofovir Alafenamida ni de norgestimato/etinilestradiol.

a- Todos los estudios de interacciones se realizan en voluntarios sanos.

b- Todos los límites sin efecto son del 70 % - 143 %.

c- Estudio realizado con un comprimido combinado a dosis fija de emtricitabina/Tenofovir Alafenamida.

d- Un sustrato sensible de la CYP3A4.

e- Estudio realizado con un comprimido combinado a dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/Tenofovir Alafenamida.

f- Estudio realizado con un comprimido combinado a dosis fija de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir alafenamida.

g- El metabolito nucleosídico predominante en circulación de sofosbuvir.

h- Estudio realizado con Tenofovir Alafenamida 40 mg y emtricitabina 200 mg.

i- Estudio realizado con 100 mg adicionales de voxilaprevir para obtener las exposiciones a voxilaprevir esperadas en pacientes infectados por el VHC.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de tenofovir alafenamida en mujeres embarazadas. Sin embargo, existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos) que indican que el uso de tenofovir disoproxilo fumarato no está asociado con malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

En casos necesarios, se puede considerar el uso de Hepam-B® durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si tenofovir alafenamida se excreta en la leche materna. Sin embargo, en estudios con animales se ha demostrado que tenofovir se excreta en la leche. No hay datos suficientes sobre los efectos del tenofovir en recién nacidos/niños lactantes.

No se puede excluir el riesgo en lactantes; por lo tanto, Hepam-B® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de Hepam-B® sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de tenofovir alafenamida sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Hepam-B® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe informar a los pacientes que se ha notificado mareo durante el tratamiento con Hepam-B®.

REACCIONES ADVERSAS

La evaluación de las reacciones adversas se basa en datos de seguridad agrupados de 2 estudios de fase III controlados en los cuales 866 pacientes infectados por VHB recibieron 25 mg de tenofovir alafenamida una vez al día en forma de doble ciego hasta la semana 96 (mediana de la duración de la exposición ciega al medicamento de estudio de 104 semanas). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron cefalea (12 %), náuseas (6 %) y fatiga (6 %). Después de la semana 96, los pacientes permanecieron en su tratamiento ciego original o bien recibieron tratamiento abierto de tenofovir alafenamida. No se identificaron reacciones adversas adicionales a tenofovir alafenamida desde la semana 96 hasta la 120 en la fase de doble ciego ni en el subconjunto de sujetos que recibieron el tratamiento de tenofovir alafenamida abierto.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con tenofovir alafenamida en pacientes con hepatitis B crónica. Las reacciones adversas se detallan a continuación por clase de órganos y sistemas y frecuencia en base al análisis de la semana 96. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

Reacciones adversas medicamentosas identificadas con tenofovir alafenamida:

Trastornos Gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga.

Trastornos del sistema nervioso

Muy Frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Mareo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea, prurito.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de la ALT.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia.

Reacciones adversas seleccionadas:

Cambios en las medidas de la densidad mineral ósea

En los estudios pivotaes, Tenofovir Alafenamida se asoció con menores disminuciones porcentuales medias en la densidad mineral ósea (DMO; determinada por análisis de absorciometría de rayos x de energía dual [DEXA] de la cadera y de la columna lumbar) que con tenofovir disoproxilol tras 72 semanas de tratamiento

Cambios en la función renal

En los estudios clínicos pivotaes TAF se asoció con menores cambios en la función renal, que TDF tras 72 semanas de tratamiento. Se observaron reducciones más pequeñas en el CICr estimado y aumentos porcentuales más pequeños en la porción de proteinuria frente a creatinina y de albuminuria frente a creatinina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio ELEA PHOENIX S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

SOBREDOSIS

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

El tratamiento de la sobredosis de Hepam-B® consiste en medidas generales de apoyo, incluyendo la monitorización de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.

Tenofovir se elimina eficazmente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 54 %. Se desconoce si tenofovir puede eliminarse mediante diálisis peritoneal.

Tratamiento orientativo inicial de sobredosificación: luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valorización del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de medicación ingerida y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado, purgante salino, etc.

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

-HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247

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

- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Laboratorio Elea Phoenix SA

Hepam-B®, Tenofovir Alafenamida 25mg, comprimido recubierto
Proyecto de Prospecto
Página 14 de 14



Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp Lactasa o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

No utilice este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche.
La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
Conservar en envase original.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800 333 3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° XXXXXX.

Director Técnico: Alfredo Boccardo - Farmacéutico.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 www.elea.com

Elaborado en

Fecha de última revisión: mes/año.



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Laboratorio Elea Phoenix S.A.
Hepam-B®, Tenofovir Alafenamida 25mg, Comprimido Recubierto
Proyecto de rotulo primario



Proyecto de Rotulo Primario
HEPAM-B®,
TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg

Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de Hepam-B® contiene Tenofovir Alafenamida 25mg (como Tenofovir Alafenamida Fumarato 28.04 mg). Excipientes: Excip. Aut. c.s.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

Lote:

Vencimiento:



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Proyecto de Rotulo Secundario
HEPAM-B®,
TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de Hepam-B® contiene Tenofovir Alafenamida 25mg (como Tenofovir Alafenamida Fumarato 28.04 mg).

Excipientes: lactosa hidratada 100,96mg; celulosa microcristalina csp 200mg; croscarmelosa sódica 6mg; estearato de magnesio 2mg; alcohol polivinílico 3,136mg; dióxido de titanio 1,960mg; talco 1,176mg; polietilenglicol 1,568mg; óxido de hierro amarillo (CI N°77492) 0,16 mg.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: VER PROSPECTO ADJUNTO

PRESENTACIÓN:

Frasco conteniendo 30 comprimidos recubiertos con desecante.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXXX.

Director Técnico: Alfredo Boccardo - Farmacéutico.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 www.elea.com

Elaborado en ...

Lote

vencimiento



MIRANDA Cintia Valeria
CUIL 27322654613



TORRES Verónica Gabriela
CUIL 27255374821



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

30 de marzo de 2021

DISPOSICIÓN N° 2368

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59413

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000248-18-4

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg COMO TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO 28,04 mg -
COMPRIMIDO RECUBIERTO

665213



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6465

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: HEPAM-B

Nombre Genérico (IFA/s): TENOFOVIR ALAFENAMIDA

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

TENOFOVIR ALAFENAMIDA 25 mg COMO TENOFOVIR ALAFENAMIDA FUMARATO 28,04 mg
--

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 200 mg NÚCLEO 1
LACTOSA HIDRATADA 100,96 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 3,136 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,96 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,568 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,176 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,16 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: 1 FRASCO CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: DESECANTE

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON DESECANTE

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AF13

Acción terapéutica: Antiviral de uso sistémico, nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa reversa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tenofovir Alafenamida Elea Phoenix® se indica para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 35 kg).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2959/2018	AV. GRAL. LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2959/2018	AV. GRAL. LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País



LABORATORIO ELEA PHOENIX SA	2959/2018	AV. GRAL. LEMOS 2809	LOS POLVORINES - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
--------------------------------	-----------	----------------------	--	------------------------

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000248-18-4