



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 6672

BUENOS AIRES, 14 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009193-12-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MIVUTEN / LAMIVUDINA 300 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
§ Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 300 mg, aprobada por Certificado N° 56.357.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

§



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 6672

Que a fojas 340 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MIVUTEN / LAMIVUDINA 300 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg, aprobada por Certificado N° 56.357 y Disposición N° 4886/11, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 261 a 285, 288 a 312 y 315 a 339, para los prospectos y de fojas 259 a 260, 286 a 287 y 313 a 314, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4886/11 los rótulos autorizados por las fojas 259 a 260 y los prospectos autorizados por las fojas 261 a 285, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **6672**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.357 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009193-12-0

DISPOSICIÓN N° **6672**

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

js



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**6672**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.357 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MIVUTEN / LAMIVUDINA 300 mg - -
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg, Forma farmacéutica y
concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4886/11.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-004110-09-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición Nº 4886/11.-	Rótulos de fs. 259 a 260, 286 a 287 y 313 a 314, corresponde desglosar de fs. 259 a 260. Prospectos de fs. 261 a 285, 288 a 312 y 315 a 339, corresponde desglosar de fs. 261 a 285.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Titular del Certificado de Autorización N° 56.357 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....14 NOV. 2012.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-009193-12-0

DISPOSICIÓN N° **6672**

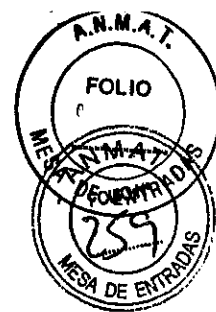
js

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



Laboratorios
RICHMOND

6672



MIVUTEN®

PROYECTO DE ROTULO

MIVUTEN
LAMIVUDINA 300 mg
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

Fórmula Cualitativa

Cada comprimido recubierto contiene:

Principios Activos: Lamivudina 300 mg, Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg.

Excipientes: Almidón de Maíz Pregelatinizado, Talco, Polivinil Pirrolidona PVP K30, Silicato de Calcio, Dióxido de Silicio Coloidal, Crospovidona, Estearato de Magnesio, Alcohol Etilico Absoluto, Hipromelosa 2910/5, PEG 8000, Talco, Dióxido de Titanio, Laca Yellow sunset FCF (FD&C # 6), Metilparabeno, Lactosa micronizada, Agua purificada.

Posología:

Ver prospecto adjunto.

Conservación:

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

Presentación:

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

1

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



6672



MIVUTEN®

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO Nº 56.357**

**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
Laboratorio Vicrofer S.R.L., Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de
Buenos Aires
Laboratorios Argenpack S.A., Azcuénaga 3944(ex-calle 8 n°191) Villa Lynch,
San Martín, provincia de Buenos Aires
Laboratorio Arcano S.A., Coronel Martiniano Chilavert 1124, Capital Federal**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"



LABORATORIOS RICHMOND
Fam. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

2



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

6672



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

PROYECTO DE PROSPECTO

MIVUTEN
LAMIVUDINA 300 mg
TENOFОВIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

Fórmula Cualitativa

Cada comprimido recubierto contiene:

Principios Activos: Lamivudina 300 mg, Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg.

Excipientes: Almidón de Maíz Pregelatinizado, Talco, Polivinil Pirrolidona K30, Silicato de Calcio, Dióxido de Silicio Coloidal, Crospovidona, Estearato de Magnesio, Alcohol Etilico Absoluto, Hipromelosa 2910/5, PEG 8000, Talco, Dióxido de Titanio, Laca Yellow sunset FCF (FD&C # 6), Metilparabeno, Lactosa micronizada, Agua purificada.

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 TENOFОВIR DISOPROXIL FUMARATO. LA FUNCIÓN HEPÁTICA DEBE SER MONITOREADA ESTRECHAMENTE TANTO CON SEGUIMIENTO CLINICO Y DE LABORATORIO DURANTE AL MENOS VARIOS MESES EN PACIENTES QUE DISCONTINUARON LA TERAPIA ANTIHEPATITIS B, INCLUYENDO TENOFОВIR DISOPROXIL FUMARATO. SI SE CONSIDERA APROPIADO, LA REANUDACION DE LA TERAPIA ANTIHEPATITIS B DEBE SER JUSTIFICADA.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15584

3

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

6672



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

ACCION TERAPEUTICA

Combinación de antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV.

Código ATC: J05AR

INDICACIONES

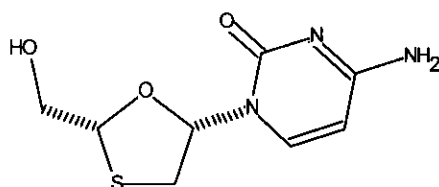
Está indicado para el tratamiento de la infección por HIV en combinación con otros agentes antirretrovirales.

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:



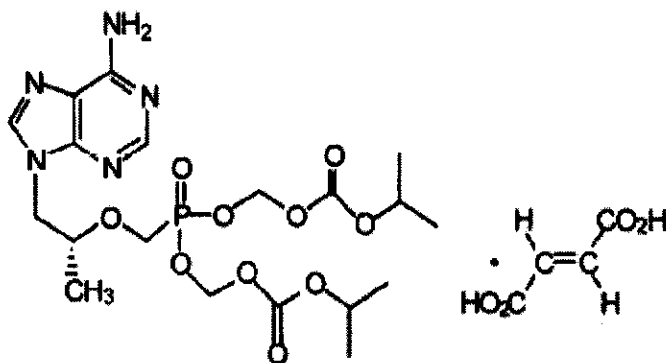
Es un polvo cristalino blanco o casi blanco con una solubilidad de aproximadamente 70 mg/ml en agua a 20° C.

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:

4

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zilli
Apoderada



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 α , β y γ de mamíferos.

-Tenofovir DF: es un análogo nucleosídico acíclico de la deoadenosina 5'-monofosfato. El tenofovir disoproxil fumarato es el diéster soluble en agua de la 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 deoadenosina 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 α , β de mamíferos y ADN polimerasa y mitocondrial.

667.2



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

Actividad Antiviral

-Lamivudina:

Actividad antiviral in vitro de lamivudina en líneas celulares: Los valores CI_{50} (50% de concentración inhibitoria) para lamivudina estuvieron en el rango de 0,003 μM a 15 μM . Los valores de IC_{50} para lamivudina contra diferentes clases de HIV-1 (A-G) estuvieron entre 0,001 μM y 0,120 μM , y contra HIV-2 entre 0,003 y 0,120 en células mononucleares sanguíneas periféricas. Ribavirin (50 μM) 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:

Actividad antiviral in vitro, toxicidad de tenofovir y tenofovir difosfato 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 requiere para obtener una inhibición del 50% (CI_{50}) de una cepa HIV_{III B} de tipo salvaje es de 1-6 μmol en células MT-2 o MT-4 (basados en la inhibición de los efectos virales citopáticos) y 0,2-0,4 μmol en PBMCs (basados en la inhibición de la producción del virus). Tenofovir tiene una CI_{50} de 0,04 μmol contra HIV-1_{BaL} en células monocíticas / macrófagos primarios. La CI_{50} promedio es de 0,9 μmol 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 μmol . 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.

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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

6

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Kiri
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

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 μ M con valores de CC50 (concentración citotóxica 50) mayores a 100 μ 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). Los mutantes M184V generan susceptibilidad enormemente reducida a lamivudina y muestra capacidad de replicación viral. Los 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 (CI₅₀ del doble con respecto al tipo salvaje) contra clones moleculares mutantes recombinantes de HIV-1 expresando didanosina (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).

6672



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

Clones virales que contenían 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: No hay suficiente evidencia sobre sustituciones aminoacídicas específicas 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 resistencia cruzada entre estas drogas puede ocurrir en pacientes cuyo virus aloja la mutación K65R.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

8



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6672



MIVUTEN®

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. Para dosis terapéuticas de 150 mg dos veces al día, la $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$ promedio 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.

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: 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). Una dosis de 300 mg diarios de lamivudina tiene 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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

9

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

6672



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

-Eliminación: 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 ayunas. Comidas con alto tenor graso tienen un impacto significativo sobre la biodisponibilidad, incrementando la misma en aproximadamente un 30 a 40 %. Luego de una comida rica en grasas, el $T_{m\acute{a}x}$ se retrasa aproximadamente una hora y el $C_{m\acute{a}x}$ se incrementa en un 14 %. 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 incrementa con el tiempo. Además, la administración intravenosa repetida de 3 mg/kg de tenofovir resulta en una disminución aparente en plasma y clearance renal. Sin embargo, no se ha reportado acumulación de dosis clínicamente relevante.

-Distribución: 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 promedia 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.

LABDRATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

10

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apostrada



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

-Eliminación: Tenofovir DF es eliminado mayoritariamente por vía renal como tenofovir inalterado, y representa más del 80 % de una 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

No se ha encontrado interacción farmacocinética entre lamivudina y tenofovir.

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 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.

La administración de lamivudina no tiene impacto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de tenofovir. Si bien la $C_{m\acute{a}x}$ de tenofovir DF disminuye y el $T_{m\acute{a}x}$ de lamivudina se retrasa; no hay diferencias en la exposición a lamivudina.

Lamivudina

Pacientes con deterioro en la función renal y hepática

Hay pequeñas diferencias en la exposición global a lamivudina (AUC o $C_{m\acute{a}x}$) u otros parámetros farmacocinéticos tales como Clearance de Creatinina, $T_{m\acute{a}x}$, $T_{1/2}$ en pacientes con deterioro renal.

Dado que lamivudina se elimina principalmente a través de excreción renal las guías de tratamiento recomiendan un ajuste de dosis en pacientes con función renal alterada. En ese caso se sugiere no administrar el comprimido de dosis fija combinada sino lamivudina y tenofovir por separado en las dosis ajustadas.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mañana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

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

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

Tenofovir

Pacientes con deterioro en la función renal y hepática

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

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 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

6672



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

POSOLOGIA/DOSIFICACION- MODO DE ADMINISTRACION

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/hepatomegalia severa con esteatosis

Se informó acidosis láctica y hepatomegalia 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 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.

13

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivra Zini
Apoderada

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.

Ribavirina puede disminuir la fosforilación de análogos de pirimidina como la lamivudina. Aunque, no se observan evidencia de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas cuando ribavirina se administra con lamivudina en pacientes coinfectados con HIV/HBV, se ha reportado 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.

Redistribución de grasa

Se reportó 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.



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

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.

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



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

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 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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15584

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elfra Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

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 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.

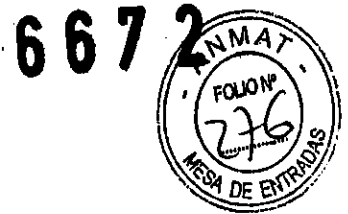
Dado que didanosina es también secretada por los túbulos proximales renales, existe competencia por la eliminación. Durante los estudios clínicos de bibliografía en los que el 30 % de los pacientes recibieron tenofovir DF en combinación con regímenes antirretrovirales que contenían didanosina, no hubo evidencia de incidencias mayores de pancreatitis, neuropatía periférica o anomalías 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 $C_{máx}$ y $T_{máx}$ de tenofovir DF. Tenofovir DF retrasó el $T_{máx}$ (1,42 versus 0,99 horas, respectivamente) y redujo el $C_{máx}$ 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 aumentan 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_{min}) de atazanavir. Cuando se coadministra



Laboratorios
RICHMOND



MIVUTEN®

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_{min} 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_{min} de tripanavir baja un 9-18 %, pero sin embargo no se conocen consecuencias clínicas de esta interacción hasta el momento.

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 tenofovir DF induce 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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

18

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

En el tratamiento de hepatitis crónica B, tenofovir no ha 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* 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.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivra Zini
Apoderada

6672



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

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*, equívoco 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.

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.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

20

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

667



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

- 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.

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.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

21



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zivi
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

6672



MIVUTEN®

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.

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.

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.



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

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 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



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

evidencie nefrotoxicidad interrumpir el tratamiento y si es necesario realizar reemplazo de electrolitos.

Experiencia postmarketing

Tenofovir

Trastornos sistema inmune: Reacción alérgica, incluyendo angioedema

Trastornos metabólicos y nutricionales: Acidosis láctica, hipocalcemia, hipofosfatemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis, amilasa aumentada, dolor abdominal

Trastornos hepato biliares: Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas (más comúnmente AST, ALT gamma GT)

Piel y tejido subcutáneo: Rash

Musculo esqueléticos y del tejido conectivo: Rabdomiolisis, osteomalacia manifestada como dolor de hueso y la cual puede contribuir a fracturas), debilidad muscular, miopatía

Renales y urinarios: Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía proximal, nefritis intersticial (incluyendo casos agudos), diabetes insípida nefrogénica, insuficiencia renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria.

Generales y del sitio de administración: Astenia

Las siguientes reacciones adversas enumeradas pueden ocurrir como consecuencia de la tubulopatía proximal: rabdomiolisis, osteomalacia, hipocalcemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

Lamivudina

Las siguientes experiencias adversas han sido reportadas en experiencia postmarketing sin tener en cuenta la causalidad. Debido a que son reportadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no pueden realizarse estimaciones de la frecuencia. Estos eventos han sido elegidos para la inclusión debido a la gravedad, frecuencia de reporte y posible relación causal con lamivudina, o la combinación de estos factores.



Laboratorios
RICHMOND

MIVUTEN®

Cuerpo como un todo: anafilaxia, fatiga, fiebre, malestar, redistribución de la grasa corporal, debilidad

Digestivo: estomatitis

Endocrino y metabólico: Hiperglicemia, hiperlactemia, acidosis láctica y esteatosis hepática

Gastrointestinal: diarrea, náusea, pancreatitis, aumento de la amilasa sérica, dolor en la parte superior del abdomen, vómitos

Hematológico: Anemia (incluyendo aplasia pura de células rojas y anemias severas progresivas con la terapia)

Hepático: aumento transitorio de las enzimas hepáticas, acidosis láctica, esteatosis hepática, exacerbación postratamiento de la hepatitis B.

Hemático y linfático: anemia, linfadenopatía, neutropenia, esplenomegalia, trombocitopenia

Musculoesquelético: artralgia, aumento de la CPK, trastornos musculares incluyendo raramente rhabdomiolisis.

Nervioso: dolor de cabeza, parestesia, neuropatía periférica

Otros: alopecia

Piel: prurito, rash, urticaria

SOBREDOSIFICACION

- 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.

6672



MIVUTEN®

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.

CONDICIONES DE CONSERVACION 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° 56.357**



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

26



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

6672



MIVUTEN®

**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., Virgilio 844, Capital Federal
Laboratorio Vicrofer S.R.L., Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires
Laboratorios Argenpack S.A., Azcuénaga 3944(ex-calle 8 n°191) Villa Lynch, San Martín, provincia de Buenos Aires
Laboratorio Arcano S.A., Coronel Martiniano Chilavert 1124, Capital Federal**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

27



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Ziri
Apoderada