



"2012 - Año de homenaje al Doctor D. MAQUET BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 5686

BUENOS AIRES, 28 SEP 2012

Visto el Expediente Nº 1-0047-0000-017153-08-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

Que los presentes actuados tratan sobre una especialidad medicinal de nombre comercial TELAVIR, que contiene como ingrediente farmacéutico activo (IFA) TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 Y LAMIVUDINA 300 MG.



"2012 - Año de homenaje al Doctor D. MAMEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5686

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos informa que éstos mismos ingredientes farmacéuticos activos (IFA) ya se encuentran comercializados en el mercado local y en el internacional en forma individual.

Que están indicados en combinación con otros agentes antirretrovirales (tales como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa o inhibidores de proteasa) para el tratamiento de la infección causada por el VIH-1 en adultos.

Que los antecedentes bibliográficos que han dado origen a las consideraciones de seguridad se encuentran en los textos de los prospectos aceptados (Ensayos Clínicos: fojas 418/516).

Que asimismo informa que habiendo evaluado los resultados presentados del estudio denominado "Estudio de Fase 1 Farmacocinético comparativo entre TELAVIR de Laboratorio LKM S.A. y dos medicamentos VIREAD® de Laboratorios GADOR S.A. y 3TC® de Laboratorio GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. luego de la administración de una dosis única de 300 mg de TENOFOVIR y 300 mg de LAMIVUDINA en voluntarios sanos de sexo masculino" tramitado por expediente N° 1-47-1998-10-8, los mismos resultan aceptables.

Que el Plan de Gestión de Riesgo elaborado por la firma fue aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia (fojas 868).

S  
,



"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° **5 6 8 6**

Que en consecuencia, la Dirección de Evaluación de Medicamentos considera aceptable la aprobación como especialidad medicinal del producto TELAVIR, ya que cumple los requisitos de seguridad y eficacia compatible con el artículo 5° del Decreto 150/92 y la Disposición ANMAT N° 1128/95.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos aconseja dictar el acto administrativo correspondiente autorizando la Especialidad Medicinal cuyos datos se consignan a continuación y extender el Certificado pertinente.

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

Que el Departamento de Registro ha tomado la intervención de su competencia.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Evaluación de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional ha tomado la intervención de su competencia

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

Por ello;



"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° 5686

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TELAVIR y nombre/s genérico/s TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO-LAMIVUDINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.4., por LABORATORIO LKM S.A.; con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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



"2012 - Año de homenaje al Doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 5686

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

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

ARTICULO 6º- Establécese que la firma LABORATORIO LKM S.A. deberá dar cumplimiento al Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 868.

ARTICULO 7º- Hácese saber a la firma LABORATORIO LKM S.A. que en caso de incumplimiento de lo dispuesto precedentemente en los artículos 5º y 6º y/o consideraciones de salud pública así lo ameriten, esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica podrá suspender la comercialización de la especialidad medicinal autorizada en el artículo 1º.

ARTICULO 8º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.



"2012 - Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 5686

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-017153-08-1

DISPOSICIÓN Nº:

5686

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

8



"2012 - Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN

ANMAT N°: 5 6 8 6

Nombre comercial: TELAVIR.

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

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: TELAVIR.

Clasificación ATC: J05.

Indicación/es autorizada/s: Está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales (tales como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa o inhibidores de proteasa) para el tratamiento de la infección causada por el VIH-1 en adultos. No se recomienda el uso de Tenofovir Disoproxil Fumarato - Lamivudina como parte de un regimen triple de nucleósidos. No se



"2012 - Año de homenaje al Doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

5686

debe coadministrar Tenofovir Disoproxil Fumarato - Lamivudina con Emtricitabina, Tenofovir ni productos que contengan Lamivudina. En pacientes con tratamiento previo, el uso de Tenofovir Disoproxil Fumarato - Lamivudina debe basarse en los análisis de laboratorio y tratamientos previos.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 12 mg, CROSCARMELOSA SODICA 72 mg, AEROSIL 200 1.2 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 71.500 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 32.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 258.8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 152 mg, OPADRY II 85F 35.5 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD/ TAPA A PRUEBA DE CHICOS.

Presentación: 30, 60, 90 Y 120 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 30, 60, 90 Y 120 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA DE 25°C, PRESERVAR



"2012 - Año de homenaje al Doctor D. MARCELO BELGRANO"

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

DE LA HUMEDAD; desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:

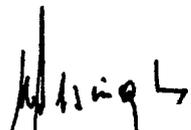
Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: VICROFER S.R.L.

Domicilio del establecimiento elaborador: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO,  
PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: AVDA. CORDOBA 4694,  
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº:

5680

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





"2012 - Año de homenaje al Doctor D MAMEL BELGRANO"

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

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 5686

*W. Orsinger*  
Dr. W. A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



5686

**PROYECTO DE ROTULO**

**TELAVIR**  
**TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg**  
**LAMIVUDINA 300 mg**  
**Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**FORMULA CUALI -CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil)	300,000 mg
LAMIVUDINA	300,000 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101	258,800 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102	152,000 mg
CROSCARMELOSA SODICA	72,000 mg
LACTOSA MONOHIDRATO	32,500 mg
ALMIDON PREGELATINIZADO	71,500 mg
AEROSIL 200	1,200 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	12,000 mg
OPADRY II 85F WHITE	35,500 mg
OXIDO DE HIERRO ROJO	0,500 mg

**CONSERVACION**

Conservar a temperatura ambiente menor a 30 °C, en lugar seco, en su envase original

**CONTENIDO**

30 comprimidos recubiertos\*.

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

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



5686

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL  
MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN), C.A.B.A.

Director Técnico: Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico  
Elaboración: Santa Rosa 3676 Victoria, Pdo San Fernando Pcia Bs.As -  
Virgilio 844- C.A.B.A.

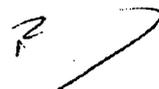
Lote:

Vencimiento:

"Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema medico actual. No se lo recomiende a otras personas".

~~ANTICIPACION DE PAZ CON FOLIO MEDICO~~

\*Mismo texto para presentaciones de 60, 90 y 120 comprimidos recubiertos.

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

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



Absolutamente Confiable



5686

**Anexo 1**

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**TELAVIR**

**TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg**

**LAMIVUDINA 300 mg**

**Comprimidos Recubiertos**

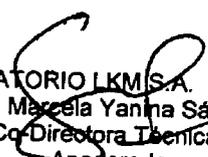
*Industria Argentina*

*Venta bajo receta archivada*

**FORMULA CUALI - CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil)	300,000 mg
LAMIVUDINA	300,000 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101	258,800 mg
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102	152,000 mg
CROSCARMELOSA SODICA	72,000 mg
LACTOSA MONOHIDRATO	32,500 mg
ALMIDON PREGELATINIZADO	71,500 mg
AEROSIL 200	1,200 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO	12,000 mg
OPADRY II 85F WHITE	35,500 mg
OXIDO DE HIERRO ROJO	0,500 mg

  
LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



5686

#### ADVERTENCIA

SE HAN INFORMADO CASOS DE ACIDOSIS LÁCTICA Y HEPATOMEGALIA GRAVE CON ESTEATOSIS, INCLUSIVE CASOS FATALES, CON EL USO DE LOS ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS SOLOS O EN COMBINACIÓN CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES (VER ADVERTENCIAS).

TELAVIR NO ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) Y NO SE HA ESTABLECIDO LA EFICACIA NI LA SEGURIDAD DE Telavir EN PACIENTES COINFECTADOS CON VHB Y VIH. SE HAN INFORMADO EXACERBACIONES AGUDAS GRAVES DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES QUE SUSPENDIERON EMTRICITABINA® O TENOFOVIR®. SE DEBE CONTROLAR RIGUROSAMENTE LA FUNCIÓN HEPÁTICA CON SEGUIMIENTO CLÍNICO Y DE LABORATORIO DE POR LO MENOS VARIOS MESES EN LOS PACIENTES QUE SUSPENDAN LA ADMINISTRACIÓN DE TELAVIR Y QUE ESTÉN COINFECTADOS CON VIH Y VHB. SE PODRÁ JUSTIFICAR EL INICIO DE LA TERAPIA CONTRA LA HEPATITIS B SI FUESE ADECUADO (VER ADVERTENCIAS).

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antirretroviral para el tratamiento de la infección por HIV en pacientes adultos, en combinación con otros agentes antirretrovirales.

#### INDICACIONES Y USO

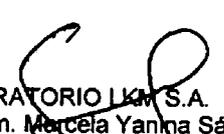
Telavir está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales (tales como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa o inhibidores de la proteasa) para el tratamiento de la infección causada por el VIH-1 en adultos.

Información adicional importante con respecto al uso de Telavir para el tratamiento de la infección por VIH-1:

- No se recomienda el uso de Telavir como parte de un régimen triple de nucleósidos.
- No se debe coadministrar Telavir con Emtricitabina, Tenofovir ni productos que contengan Lamivudina (ver **ADVERTENCIAS**).
- En pacientes con tratamiento previo, el uso de Telavir debe basarse en los análisis de laboratorio y tratamientos previos (ver **Microbiología**).

#### Mecanismo de acción

**Lamivudina:** Lamivudina, un nucleósido análogo sintético de la citidina, es fosforilado por enzimas celulares para formar 5'-trifosfato de Lamivudina. El 5'-trifosfato de Lamivudina inhibe la actividad de la transcriptasa reversa (TR) del VIH-1 al competir con el sustrato natural 5'-trifosfato de desoxicitidina e incorporarse al ADN viral incipiente, lo que produce la terminación de la cadena. El 5'-trifosfato de Lamivudina es un inhibidor débil de la polimerasa del ADN de mamíferos á, á, á y de la polimerasa del ADN mitocondrial.

  
LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



**Tenofovir disoproxil fumarato:** El tenofovir disoproxil fumarato es un diéster de fosfonato nucleósido acíclico análogo del monofosfato de adenosina. Requiere la hidrólisis inicial del diéster para su conversión a tenofovir y fosforilaciones subsiguientes por medio de enzimas celulares para formar el difosfato de tenofovir. El difosfato de tenofovir inhibe la actividad de la TR del VIH-1 al competir con el sustrato natural 5'-trifosfato de desoxiadenosina y, después de su incorporación al ADN, por la terminación de la cadena de ADN. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas del ADN de mamíferos á, â y de la polimerasa del ADN mitocondrial.

#### Actividad antiviral

**Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato:** Se observaron efectos antivirales sinérgicos en estudios de combinación que evaluaron la actividad antiviral in vitro de Lamivudina y Tenofovir juntos.

**Lamivudina:** Se evaluó la actividad antiviral in vitro de la Lamivudina contra inóculos clínicos y de laboratorio de VIH en líneas celulares linfoblastoides, líneas celulares MAGI-CCR5 y linfocitos sanguíneos periféricos. Los valores de concentración eficaz a 50% (CE50) de la Lamivudina fueron de entre 0,0013 y 0,64  $\mu\text{M}$  (0,0003–0,158  $\mu\text{g/ml}$ ).

Se observaron efectos que variaron entre aditivos y sinérgicos en estudios de combinación de Lamivudina con inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos (abacavir, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos (delavirdina, efavirenz, nevirapina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). La Lamivudina presentó actividad antiviral in vitro contra los clades de VIH-1 A, B, C, D, E, F y G (los valores de CE50 fueron de entre 0,007 y 0,075  $\mu\text{M}$ ) y actividad específica de cepas contra el VIH-2 (los valores de CE50 fueron de entre 0,007 y 1,5  $\mu\text{M}$ ).

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Se evaluó la actividad antiviral in vitro del tenofovir contra inóculos clínicos y de laboratorio de VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, células monocitos/macrófagos primarias y linfocitos sanguíneos periféricos. Los valores CE50 del tenofovir estuvieron en el rango de 0,04 a 8,5  $\mu\text{M}$ .

Se observaron efectos que variaron entre aditivos y sinérgicos en estudios de combinación de fármacos de tenofovir con inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos (delavirdina, efavirenz, nevirapina) e inhibidores de la proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir).

Tenofovir presentó actividad antiviral in vitro contra los clades de VIH-1 A, B, C, D, E, F, G y O (los valores de CE50 fueron de entre 0,5 y 2,2  $\mu\text{M}$ ) y actividad específica de cepas contra el VIH-2 (los valores de CE50 fueron de entre 1,6  $\mu\text{M}$  y 4,9  $\mu\text{M}$ ).

#### Resistencia

**Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato:** Se han seleccionado in vitro inóculos de VIH-1 con susceptibilidad reducida a la combinación de Lamivudina y tenofovir. El análisis genotípico de estos inóculos identificó las sustituciones de aminoácidos M184I/V y/o K65R en la TR viral.

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Cd-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



5686

En un estudio clínico con pacientes sin tratamiento previo (Estudio 934, ver **Descripción de estudios clínicos**) se realizó un análisis de resistencia en inóculos de VIH de todos los pacientes que habían experimentado fracaso virológico con >400 copias/ml de ARN del VIH-1 a la semana 48 o que habían abandonado el estudio en forma prematura. El desarrollo de mutaciones asociadas con la resistencia al efavirenz fue muy frecuente y similar en todos los grupos de tratamiento. Se observó la sustitución de aminoácidos M184V, asociada con resistencia a Emtricitabina y lamivudina, en 2/12 (17%) de los inóculos de pacientes analizados en el grupo tratado con Emtricitabina + Tenofovir y en 7/22 (32%) de los inóculos de pacientes analizados

en el grupo tratado con lamivudina/zidovudina. Después de 48 semanas, ninguno de los pacientes que participan en el Estudio 934 ha desarrollado una mutación K65R detectable en su VIH según un análisis genotípico estándar. No se cuenta con datos suficientes para evaluar el desarrollo de la mutación K65R con la exposición prolongada a este régimen de tratamiento.

**Lamivudina:** Se han seleccionado inóculos de VIH resistentes a la Lamivudina in vitro e in vivo. El análisis genotípico de estos inóculos demostró que la susceptibilidad reducida a la Lamivudina estaba asociada a una mutación en el gen de la TR del VIH en el codón 184, lo que produjo una sustitución de los aminoácidos de metionina por valina o isoleucina (M184V/I).

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Se han seleccionado in vitro inóculos de VIH-1 con susceptibilidad reducida al tenofovir. Estos virus expresaron una mutación K65R en la TR y presentaron una reducción de 2 a 4 veces en la susceptibilidad al tenofovir.

En pacientes sin tratamiento previo, los inóculos de 8 pacientes desarrollaron la mutación K65R en el grupo tratado con TENOFOVIR después de 144 semanas; 7 casos se produjeron en las primeras 48 semanas de tratamiento y 1 en la semana 96.

En los pacientes con tratamiento previo, 14/304 (5%) inóculos de pacientes que no respondieron a TENOFOVIR hasta la semana 96 presentaron una susceptibilidad >1,4 veces menor a tenofovir (mediana 2,7). El análisis genotípico de los inóculos resistentes demostró una mutación en el gen de la TR del VIH-1 que produjo la sustitución del aminoácido K65R.

#### Resistencia cruzada

**Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato:** Se ha reconocido la resistencia cruzada entre ciertos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos (NRTI). Las sustituciones de M184V/I y/o K65R seleccionadas in vitro por la combinación de Lamivudina y Tenofovir también se observan en algunos inóculos del VIH-1 de sujetos que no respondieron al tratamiento con Tenofovir en combinación con Lamivudina o Lamivudina en combinación con abacavir o didanosina. Por lo tanto, la resistencia cruzada entre estos fármacos puede presentarse en pacientes cuyos virus hospedan alguna o ambas de estas sustituciones de aminoácidos.

**Lamivudina:** Los inóculos resistentes a la Lamivudina (M184V/I) presentaron resistencia cruzada a lamivudina y zalcitabina pero mantuvieron la susceptibilidad in vitro a didanosina, estavudina, tenofovir, zidovudina y a los NNRTI (delavirdina, efavirenz y nevirapina). Los inóculos de VIH-1 que contienen la sustitución de K65R,

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



5686

seleccionados in vivo por abacavir, didanosina, tenofovir y zalcitabina, presentaron una susceptibilidad reducida a la inhibición por Lamivudina. Los virus que hospedan mutaciones que confieren una susceptibilidad reducida a la estavudina y zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) o a la didanosina (L74V) se mantuvieron sensibles a la Lamivudina. El VIH-1 que contiene la sustitución de K103N asociada a la resistencia a los NNRTI fue susceptible a la Lamivudina.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Los Inóculos de VIH-1 de pacientes (N=20) cuyo VIH-1 expresó una media de 3 sustituciones de aminoácidos de la TR asociadas a la zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) presentaron una disminución de 3,1 veces en la susceptibilidad al tenofovir. El VIH-1 resistente a los multinucleósidos con una mutación de doble inserción de T69S en la TR presentó una reducción de la susceptibilidad al tenofovir.

**DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

La dosis de Telavir es una tableta (que contiene 300 mg de Lamivudina y 300 mg de Tenofovir disoproxil fumarato) una vez por día administrada por vía oral con o sin alimentos.

**Ajuste de dosis en caso de disfunción renal:**

Se observó un aumento significativo de las exposiciones al fármaco cuando se administró Lamivudina o Tenofovir a pacientes con disfunción renal de moderada a severa (ver el prospecto de Lamivudina o Tenofovir). Por lo tanto, se debe ajustar el intervalo de dosificación de Telavir en pacientes con un valor inicial de eliminación de creatinina de 30 a 49 ml/min siguiendo las recomendaciones de la tabla 1.

No se han evaluado clínicamente la seguridad ni la eficacia de estas recomendaciones de ajuste de intervalo de dosificación, por lo tanto, se debe controlar estrictamente la respuesta clínica al tratamiento y la función renal en estos pacientes.

Tabla 1

**Ajuste de la dosis para pacientes con alteración en la eliminación de creatinina**

	Eliminación de creatinina (ml/min)*		
	≥ 50	30-49	<30 (incluye pacientes que requieren hemodiálisis)
<b>Intervalo de dosificación Recomendado</b>	Cada 24 hs.	Cada 48 hs.	No se debe administrar Telavir.

\* Calculado con el peso corporal ideal (sin grasa)

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



5686

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### Farmacocinética en adultos

**Telavir:** Una tableta de Telavir fue bioequivalente a un comprimido de Lamivudina (300 mg) más una tableta de Tenofovir (300 mg) luego de su administración como dosis única a sujetos sanos en ayunas.

**Lamivudina:** Las propiedades farmacocinéticas de la Lamivudina se resumen en la tabla 1. Después de la administración oral de la Lamivudina, con una biodisponibilidad del 86%. Tiene una vida media plasmática de 2,5 hs, pero la vida media intracelular de la forma trifosfato es más prolongada (entre 11 y 14hs) lo que permite su disifcación cada 24 hs. Atraviesa en forma muy escasa la barrera hematoencefálica alcanzando niveles en LCR del 0,6% de los plasmáticos. Se elimina en un 70% de forma inalterada por vía renal.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Las propiedades farmacocinéticas del tenofovir disoproxil fumarato se resumen en la tabla 1. Después de la administración oral de Tenofovir, las concentraciones séricas máximas de tenofovir se alcanzaron en  $1,0 \pm 0,4$  horas. La unión in vitro del tenofovir a las proteínas plasmáticas en seres humanos es  $<0,7\%$  y es independiente de la concentración en el rango de 0,01 a 25  $\mu\text{g/ml}$ .

Aproximadamente entre el 70 y el 80% de la dosis intravenosa de tenofovir se recupera como droga inalterada en la orina. El tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Después de una dosis oral única de Tenofovir, la vida media de la eliminación terminal del tenofovir es de aproximadamente 17 horas.

### Efectos de los alimentos en la absorción oral

Se puede administrar Telavir con o sin alimentos. La administración de Telavir después de una comida con alto contenido de grasas (784 kcal; 49 gramos de grasa) o una comida liviana (373 kcal; 8 gramos de grasa) retrasó el tiempo hasta la  $C_{\text{máx}}$  del tenofovir en aproximadamente 0,75 horas. El aumento medio en el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  del tenofovir fue aproximadamente de 35% y 15%, respectivamente, cuando se administró con una comida con alto contenido de grasas o una comida liviana, en comparación con su administración en ayunas. En estudios de seguridad y eficacia anteriores, Tenofovir se administró con alimentos. Las exposiciones sistémicas de Lamivudina (AUC y  $C_{\text{máx}}$ ) no se vieron afectadas cuando se administró Telavir con comidas con alto contenido de grasas o comidas livianas.

### Poblaciones especiales

#### Raza

**Lamivudina:** No se identificaron diferencias farmacocinéticas atribuibles a la raza después de la administración de esta droga.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** No hubo un número suficiente de sujetos de grupos raciales y étnicos aparte del caucásico para poder determinar adecuadamente las diferencias farmacocinéticas entre estas poblaciones después de la administración de Tenofovir.

LABORATORIO LKM S.A.  
Farma. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



5686

### Sexo

**Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato:** La farmacocinética de Lamivudina y Tenofovir es similar en los pacientes de sexo masculino y femenino.

**Pacientes pediátricos y geriátricos:** No se han realizado estudios farmacocinéticos de tenofovir en pacientes pediátricos (<18 años). No se ha evaluado totalmente la farmacocinética de Lamivudina y tenofovir en ancianos (>65 años) (ver **PRECAUCIONES, Uso pediátrico, Uso geriátrico**).

**Pacientes con disfunción renal:** La farmacocinética de Lamivudina y Tenofovir se altera en pacientes con disfunción renal (ver **ADVERTENCIAS, Disfunción renal**). En pacientes con eliminación de creatinina <50 ml/min, aumentaron la  $C_{máx}$  y el AUC de la Lamivudina y el tenofovir. Se recomienda modificar el intervalo de dosificación de Telavir en pacientes con eliminación de creatinina de 30 a 49 ml/min. No se debe utilizar Telavir en pacientes con eliminación de creatinina <30 ml/min y en pacientes con enfermedad renal terminal que necesitan diálisis (ver **ADVERTENCIAS, Disfunción renal**).

**Pacientes con disfunción hepática:** Se ha estudiado la farmacocinética del tenofovir después de una dosis de 300 mg de Tenofovir en pacientes no infectados con VIH y con disfunción hepática de moderada a severa. No hubo alteraciones importantes en la farmacocinética del tenofovir en pacientes con disfunción hepática en comparación con los pacientes con función hepática normal. No se ha estudiado la farmacocinética de Telavir o de la Lamivudina en pacientes con disfunción hepática; sin embargo, las enzimas hepáticas no metabolizan significativamente la Lamivudina, por lo que el impacto de la disfunción hepática debería ser limitado.

**Embarazo:** (ver **PRECAUCIONES, Embarazo**)

**Madres lactantes:** (ver **PRECAUCIONES, Madres lactantes**)

**Interacciones medicamentosas:** (ver **PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas**)

**Telavir:** No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con comprimidos de Telavir.

**Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato:** La farmacocinética de la Lamivudina y el Tenofovir en estado estacionario no se vio afectada cuando se administraron Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato juntos en comparación con la administración individual de cada agente.

Los estudios de interacciones medicamentosas de farmacocinética clínica e in vitro demostraron que el potencial de interacciones mediadas por CYP450 que comprometen a la Lamivudina y al tenofovir con otros medicamentos es bajo. La Lamivudina y el tenofovir se excretan principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. No se observaron interacciones medicamentosas debido a la competencia por la excreción renal.

Sin embargo, la coadministración de Telavir con medicamentos que se eliminan por secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de Lamivudina, Tenofovir y/o el fármaco coadministrado.

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



5686

Los fármacos que disminuyen la función renal también pueden aumentar las concentraciones de Lamivudina y/o Tenofovir. No se observaron interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre la Lamivudina y famciclovir, indinavir, estavudina y tenofovir disoproxil fumarato (ver tablas 2 y 3). De manera similar, no se observaron interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre Tenofovir disoproxil fumarato y Abacavir, Adefovir dipivoxil, Ribavirina, Efavirenz, Lamivudina, Indinavir, Lopinavir/ritonavir, Metadona, anticonceptivos orales, Nelfinavir y Saquinavir/ritonavir en estudios realizados en voluntarios sanos (ver tablas 4 y 5).

Tabla 2 Interacciones medicamentosas:

Cambios en los parámetros farmacocinéticos de la Lamivudina en presencia del fármaco coadministrado 1.

Fármaco coadministrado	Fármaco coadministrado (mg)	Dosis de Lamivudina (mg)	N	% de cambio de los parámetros farmacocinéticos de la Lamivudina <sup>2</sup> (IC 90%)		
				C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Tenofovir DF	300 una vez por día x 7 días	200 una vez por día x 7 días	17	↔	↔	↑20
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	↔	↔	NA
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	↔	↔	NA
Estavudina	40 x 1	200 x 1	6	↔	↔	NA

1. Todos los estudios de interacción fueron realizados en voluntarios sanos.

2. ↑ = Aumento; ↓ = Disminución; ↔ = Sin efecto; NA = No se aplica

Tabla 3 Interacciones medicamentosas:

Cambios en los parámetros farmacocinéticos de la Lamivudina en presencia del fármaco coadministrado 2

Fármaco coadministrado	Fármaco coadministrado (mg)	Dosis de Lamivudina (mg)	N	% de cambio de los parámetros farmacocinéticos de la Lamivudina 1 (IC 90%)		
				C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Tenofovir DF	300 una vez por día x 7 días	200 una vez por día x 7 días	17	↔	↔	↑20
Indinavir	800 x 1	200 x 1	12	↔	↔	NA
Famciclovir	500 x 1	200 x 1	12	↔	↔	NA
Estavudina	40 x 1	200 x 1	6	↔	↔	NA

1. Todos los estudios de interacción fueron realizados en voluntarios sanos.

2. ↑ = Aumento; ↓ = Disminución; ↔ = Sin efecto; NA = No se aplica

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



5686

Tabla 4 Interacciones medicamentosas:

Cambios en los parámetros farmacocinéticos de TENOFOVIR 1 en presencia del fármaco coadministrado 1

Fármaco coadministrado	Fármaco coadministrado (mg)	N	% de cambio de los parámetros farmacocinéticos de la Lamivudina <sup>2</sup> (IC 90%)		
			C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Abacavir	300 una vez	8	↔	↔	NC
Adefovir dipivoxil	10 x 1	22			NC
Atazanavir	400 x 1 por día 14 días	33	↑14	↑12	↑22
Didanosina (recubrimiento entérico)	400 x 1	25	↔	↔	↔
Didanosina (amortiguada)	250 ó 400 una vez por día 7 días	14	↔	↔	↔
Efavirenz	600 una vez por día 14 días	29	↔	↔	↔
Lamivudina	200 una vez por día 7 días	17	↔	↔	↔
Indinavir	800 tres veces por día 7 días	13	↑14		
Lamivudina	150 dos veces por día 7 días	15	↔	↔	↔
Lopinavir/Ritonavir	400/100 dos veces por día 14 días	24	↔	↑32	↑51

1. Los pacientes recibieron TENOFOVIR en dosis de 300 mg una vez por día.

2. ↑ = Aumento; ↓ = Disminución; ↔ = Sin efecto; NC = No calculado

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



5686

**Tabla 5 Interacciones medicamentosas:**

**Cambios en los parámetros farmacocinéticos de la Lamivudina en presencia de tenofovir**

Fármaco coadministrado (mg)	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	N	% de cambio de los parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado (IC 90%)		
			C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Abacavir	300 una vez por día x 7 días	8	12	↔	NA
Adefovir dipivoxil	10 una vez por día x 7 días	22	↔	↔	NA
Atazanavir 2	400 una vez por día x 7 días	34	↓21	↓25	↓40
Atazanavir2	Atazanavir/Ritonavir 300/100 una vez por día 42 días	10	↓28	↓25 <sup>3</sup>	↓23 <sup>3</sup>
Efavirenz	600 una vez por día 14 días	30	↔	↔	↔
Lamivudina	200 una vez por día 7 días	17	↔	↔	↓20
Indinavir	800 tres veces por día 7 días	12	↓11	↔	↔
Lamivudina	150 dos veces por día 7 días	15	↓24	↔	↔
Lopinavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100 dos veces por día 14 días	24	↔	↔	NA
Metadona	4 40 a 110 una vez por día 14 días <sup>6</sup>	13	↔	↔	↔
Anticonceptivos orales <sup>6</sup>	Etinilestradiol/ Norgestimato (Ortho- Tricyclen®) una vez por día 7 días	20	↔	↔	↔
Ribavirina	600 una vez	22	↔	↔	↔
Ritonavir	Saquinavir/Ritonavir 1000/100 dos veces por día 14 días	32	↓22	↓297	↓477

1. ↑ = Aumento; ↓ = Disminución; ↔ = Sin efecto; NA = No se aplica

2. Información de prescripción de REYATAZ (Bristol-Myers Squibb Company)

3. En los pacientes infectados por VIH, el agregado de tenofovir DF al atazanavir en dosis de 300 mg más ritonavir en dosis de 100 mg dio como resultado valores de AUC

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



y  $C_{mín}$  de atazanavir que fueron 2,3 y 4 veces más altos que los valores correspondientes observados en atazanavir en dosis de 400 mg cuando se administró solo.

5 6 8 6

4. Las exposiciones a la metadona R (activa), S y total fueron equivalentes cuando se administró sola o con Tenofovir.

5. Se mantuvo a cada paciente en su dosis estable de metadona. No se informaron alteraciones farmacodinámicas (toxicidad por opiáceos ni síntomas o signos de abstinencia).

6. Las exposiciones al etinilestradiol y al 17-deacetil norgestimato (metabolito farmacológicamente activo) fueron equivalentes cuando se administraron solos o con TENOFOVIR.

7. No se prevé que los aumentos en los valores de AUC y  $C_{mín}$  sean clínicamente relevantes; en consecuencia, no se requieren ajustes de dosis cuando tenofovir DF y saquinavir reforzado con ritonavir se administran en forma simultánea.

Después de dosis múltiples administradas a sujetos VIH negativos que recibieron terapia de mantenimiento crónica con metadona o anticonceptivos orales, o dosis únicas de ribavirina, la farmacocinética del tenofovir en estado estacionario fue similar a la observada en estudios previos, lo que indica falta de interacciones medicamentosas clínicamente significativas entre estos agentes y Tenofovir.

La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina produce cambios en la farmacocinética de la didanosina que pueden tener importancia clínica. La tabla 6 resume los efectos del tenofovir disoproxil fumarato en la farmacocinética de la didanosina. La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con comprimidos amortiguados o con cápsulas con recubrimiento entérico de didanosina aumenta significativamente la  $C_{máx}$  y el AUC de la didanosina.

Cuando se administraron cápsulas de didanosina con recubrimiento entérico de 250 mg con Tenofovir disoproxil fumarato, las exposiciones sistémicas a la didanosina fueron similares a las observadas con las cápsulas con recubrimiento entérico de 400 mg solas administradas en ayunas. Se desconoce el mecanismo de esta interacción.

  
LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



Tabla 6 Interacciones medicamentosas: Parámetros farmacocinéticos de la didanosina en presencia de Tenofovir **568**

Dosis de didanosina <sup>1</sup> (mg)/ Método de Administración 2	Método de Administración 2 de Tenofovir	N	% de diferencia (IC 90%) vs. didanosina 400 mg sola, en ayunas <sup>3</sup> (IC 90%)	
Comprimidos amortiguados			<b>C<sub>máx</sub></b>	<b>AUC</b>
400 una vez por día <sup>4</sup> 7 días	En ayunas 1 hora después de la didanosina	14	↑ 28 (↑11 a ↑ 48) ↑59)	↑ 44(↑31 a
Cápsulas con recubrimiento entérico				
400 una vez, en ayunas	Con alimentos, 2 hs. después de la didanosina	26	↑48(↑25 a ↑76)	↑48(↑31 a ↑67)
400 una vez, con alimentos	Simultáneamente con la didanosina	26	↑64(↑41 a ↑89)	↑ 60(↑44 a ↑79)
250 una vez, en ayunas	Con alimentos, 2 hs. después de la didanosina	28	↓10(↓ 22 a ↑3)	SD
250 una vez, en ayunas	Simultáneamente con la didanosina	28	SD	↑14(0 a ↑31)
250 una vez, con alimentos	Simultáneamente con la didanosina	28	↓ 29(↓ 39 a ↓ 18)	↓ 11(↓ 23 a ↑2)

1. Consulte las PRECAUCIONES con respecto al uso de la didanosina con Tenofovir.
2. La administración con alimentos fue con una comida liviana (~373 kcal, 20% grasas).
3. Aumento = ↑; Disminución = ↓; Sin diferencias = SD
4. Incluye a 4 sujetos con peso <60 kg que recibieron ddl en dosis de 250 mg.

#### Descripción de los estudios clínicos

Los datos adicionales que avalan el uso de Telavir surgen del Estudio 903 en el que se administraron Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato juntos a pacientes adultos sin tratamiento previo, y de otros estudios en los que esta combinación demostró una adecuada potencia y seguridad en regímenes de tratamiento combinado. Para obtener información adicional sobre estos estudios, consulte la información de prescripción de Tenofovir y Lamivudina.

#### CONTRAINDICACIONES

Telavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente comprobada a cualquiera de los componentes del producto.

LABORATORIO LKM S.A.  
 Fm. Marcela Yanina Sánchez  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada



Absolutamente Confiable



568

## ADVERTENCIAS

### Acidosis láctica/Hepatomegalia grave con esteatosis

Se han informado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, algunos de ellos fatales, con el uso de análogos de los nucleósidos solos o en combinación con otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos se registraron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a los nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener especial precaución cuando se administran análogos de los nucleósidos a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos para enfermedades hepáticas. Sin embargo, también se han informado casos en pacientes que no tenían factores de riesgo conocidos. El tratamiento con Telavir se debe suspender en cualquier paciente que presente resultados clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (lo cual puede incluir hepatomegalia y esteatosis aún en ausencia de elevaciones marcadas de la transaminasa).

### Pacientes coinfectados con VIH y el virus de la hepatitis B

Se recomienda que se realice la prueba para detectar la presencia del virus de hepatitis B a todos los pacientes con VIH antes de iniciar la terapia antirretroviral. Telavir no está indicado para el tratamiento de la infección por VHB crónica y no se han establecido la seguridad ni la eficacia de Telavir en pacientes coinfectados con VHB y VIH. Se debe controlar rigurosamente la función hepática con seguimiento clínico y de laboratorio durante por lo menos varios meses en los pacientes que suspenden el tratamiento con Telavir y que están coinfectados con VIH y VHB. Si fuese adecuado, se podrá justificar el inicio de una terapia contra la hepatitis B.

### Disfunción renal

La Lamivudina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones. Se recomienda ajustar el intervalo de dosificación de Telavir en todos los pacientes con eliminación de creatinina de 30 a 49 ml/min (ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**). No se debe administrar Telavir a pacientes con eliminación de creatinina <30 ml/min o a pacientes que necesiten hemodiálisis.

Se han informado casos de disfunción renal, entre ellos casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia severa), asociados con el uso de Tenofovir (ver **REACCIONES ADVERSAS: Experiencia posterior a la comercialización**). La mayoría de estos casos ocurrió en pacientes con enfermedad renal o sistémica subyacente o en pacientes que tomaban agentes nefrotóxicos; sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo identificados.

Se debe evitar el uso de Telavir con el uso reciente o concomitante de un agente nefrotóxico. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes en riesgo o con antecedentes de disfunción renal y a los pacientes que reciben agentes nefrotóxicos concomitantes para detectar cambios en el fósforo y la creatinina séricos.

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Mariela Yarina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



5686

## Otras

Telavir es una combinación de dosis fijas de Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato. No se debe coadministrar Telavir con Emtricitabina, Lamivudina o Tenofovir.

## PRECAUCIONES

### Interacciones medicamentosas

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato con Didanosina, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de la Didanosina administrada como formulación amortiguada o con recubrimiento entérico aumentaron significativamente (ver tabla 6). Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Las concentraciones mayores de didanosina podrían potenciar las reacciones adversas asociadas a la didanosina, incluida pancreatitis, y la neuropatía. Más recientemente se ha demostrado un efecto adverso inmunológico en pacientes que reciben Tenofovir con Didanosina con disminución del número del recuento de linfocitos CD4. A partir de esta información, no se recomienda la asociación de Tenofovir y Didanosina como parte del tratamiento antirretroviral combinado.

Se ha demostrado que el atazanavir y el lopinavir/ritonavir aumentan las concentraciones del Tenofovir. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. **Se debe controlar a los pacientes que reciben atazanavir y lopinavir/ritonavir y Telavir para detectar reacciones adversas asociadas a Telavir. Se debe suspender la administración de Telavir en pacientes que desarrollan reacciones adversas asociadas a Telavir.**

Tenofovir disminuye el AUC y la  $C_{m\acute{i}n}$  del atazanavir. Cuando se coadministra con Telavir, se recomienda administrar atazanavir en dosis de 300 mg con ritonavir en dosis de 100 mg.

**No se debe coadministrar atazanavir sin ritonavir junto con Telavir.**

**Lamivudina y Tenofovir disoproxil fumarato:** Como la Lamivudina y el tenofovir se eliminan principalmente por los riñones, la coadministración de Telavir con fármacos que reducen la función renal o que compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas de la Lamivudina, del tenofovir y/o otros fármacos eliminados por vía renal, como por ejemplo Adefovir dipivoxil, Cidofovir, Aciclovir, Valaciclovir, Ganciclovir y Valganciclovir.

### Efectos óseos

**Tenofovir disoproxil fumarato:** En un estudio de 144 semanas en pacientes sin tratamiento previo, se observaron disminuciones en la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar y cadera en ambos grupos de tratamiento del estudio. En la semana 144, hubo una disminución en el porcentaje medio significativamente mayor con respecto al valor inicial de la DMO de la columna lumbar en los pacientes tratados con Tenofovir + Lamivudina + Efavirenz en comparación con los pacientes tratados con Stavudina + Lamivudina + Efavirenz. Los cambios en la DMO en la cadera fueron similares en los dos grupos de tratamiento.

En ambos grupos, la mayoría de la reducción de la DMO se produjo durante las primeras 24 a 48 semanas del estudio y se mantuvo durante 144 semanas. El 28% de

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
06-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



5686

los pacientes tratados con Tenofovir vs. el 21% de los pacientes del grupo de comparación experimentaron una reducción de al menos el 5% en la DMO en la columna vertebral o el 7% en la DMO en la cadera. Se informaron fracturas clínicamente relevantes (sin incluir dedos de pies y manos) en 4 pacientes del grupo tratado con Tenofovir y en 6 pacientes del grupo de comparación. Tenofovir disoproxil fumarato se asoció con aumentos significativos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina sérica óseo-específica, osteocalcina sérica, C-telopéptido sérico y N-telopéptido urinario), lo que sugiere un mayor remodelado óseo. Los niveles de hormonas paratiroideas séricas y de vitamina D 1,25 también fueron más altos en los pacientes tratados con Tenofovir. Se desconocen los efectos a largo plazo de los cambios en la DMO y los marcadores bioquímicos asociados a Tenofovir en la salud ósea y en el riesgo futuro de fracturas. Para obtener información adicional, consulte la información de prescripción de Tenofovir. Se debería considerar la implementación de un control óseo para los pacientes infectados con VIH que tienen antecedentes de fracturas óseas patológicas o riesgo de osteopenia. Si bien no se ha estudiado el efecto de los suplementos de calcio y vitamina D, éstos podrían ser beneficiosos para todos los pacientes. Se debe obtener asesoramiento adecuado si se sospecha la presencia de anomalías óseas.

#### Redistribución de grasas

Se ha observado la redistribución o acumulación de la grasa corporal, incluida obesidad central, acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, agrandamiento de los senos y "aspecto cushingoide" en pacientes que recibieron terapia antirretroviral. Se desconoce actualmente el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estas reacciones. No se ha establecido una relación causal.

#### Síndrome de reconstitución inmunológica

Se han informado casos de síndrome de reconstitución inmunológica en pacientes tratados con terapia antirretroviral de combinación, incluidos Lamivudina y Tenofovir. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral de combinación, los pacientes cuyo sistema inmunológico responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas residuales o indolentes (tales como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

#### Información para pacientes

Telavir no cura la infección por VIH y los pacientes pueden seguir contrayendo enfermedades asociadas con esta infección, incluidas infecciones oportunistas. Los pacientes deben permanecer bajo el cuidado de un médico cuando utilizan Telavir.

Se debe informar a los pacientes lo siguiente:

- No se ha comprobado aún que el uso de Telavir reduzca el riesgo de transmisión de VIH a otras personas a través del contacto sexual o la contaminación con sangre.
- Se desconocen los efectos a largo plazo de Telavir.
- Los comprimidos de Telavir son sólo para administración por vía oral.

LABORATORIO LKM S.A.  
Farma. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



5686

- Es importante tomar Telavir en una terapia de combinación a un intervalo de dosificación regular para evitar perder dosis.
- Puede producirse la redistribución o acumulación de grasa corporal en los pacientes bajo terapia antirretroviral. Se desconocen las causas y efectos en la salud a largo plazo de estas complicaciones.
- Telavir no debe coadministrarse con Lamivudina o Tenofovir ni con fármacos que contengan estas drogas, en forma individual o combinada en dosis fijas.

#### Toxicología en animales

El Tenofovir y el Tenofovir disoproxil fumarato administrados a ratas, perros y monos en estudios toxicológicos con exposiciones (según el AUC) superiores o iguales a 6 veces las observadas en seres humanos ocasionaron toxicidad ósea. En los monos, la toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia. La osteomalacia observada en monos parecía ser reversible al reducir la dosis o suspender el tenofovir. En ratas y perros, la toxicidad ósea se manifestó en forma de reducción de la densidad mineral ósea. Se desconoce el mecanismo o mecanismos subyacentes de la toxicidad ósea. Se observó evidencia de toxicidad renal en 4 especies animales. Se observaron aumentos en la creatinina sérica, BUN (nitrógeno úreico en sangre), glucosuria, proteinuria, fosfatúria y/o calciuria y disminución en el fosfato sérico en diferentes grados en estos animales. Estas toxicidades se observaron en exposiciones (según el AUC) de 2 a 20 veces mayores que las observadas en seres humanos. Se desconoce la relación de las anomalías renales, particularmente de la fosfatúria, con la toxicidad ósea.

#### Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

**Lamivudina:** En los estudios de carcinogenicidad oral a largo plazo de Lamivudina, no se observaron aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia de tumores en ratones. La Lamivudina no fue genotóxica en la prueba de mutación bacteriana reversa (prueba de Ames), prueba de linfoma en ratones o ensayos de micronúcleo en ratones.

La Lamivudina no afectó la fertilidad en ratas macho con exposiciones (AUC) aproximadamente 140 veces superiores ni en ratones macho y hembra con exposiciones muy superiores a las exposiciones en seres humanos, con la dosis recomendada de 300 mg diarios. La fertilidad fue normal en las crías de ratones expuestas diariamente desde antes del nacimiento (in utero) hasta la maduración sexual a exposiciones diarias (AUC) aproximadamente 60 veces mayores que las exposiciones en seres humanos con la dosis recomendada de 300 mg diarios.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Los estudios a largo plazo de la carcinogenicidad oral del tenofovir disoproxil fumarato en ratas y ratones se llevaron a cabo con exposiciones de hasta aproximadamente 16 veces (ratones) y 5 veces (ratas) más que las observadas en seres humanos con la dosis terapéutica para la infección por VIH. Con la dosis alta en ratones hembra, aumentaron los adenomas hepáticos con exposiciones de hasta 16 veces superiores a la de los seres humanos. En las ratas, el estudio arrojó hallazgos carcinogénicos negativos con exposiciones de hasta 5 veces las observadas en seres humanos con la dosis terapéutica.

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
C6-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



El Tenofovir disoproxil fumarato fue mutagénico en el ensayo de linfoma en ratones in vitro y negativo en la prueba de mutagénesis bacteriana in vitro (prueba de Ames). En un ensayo de micronúcleo en ratones in vivo, el Tenofovir disoproxil fumarato resultó negativo cuando se administró a ratones macho. No hubo efectos en la fertilidad, la capacidad de apareamiento o el desarrollo embrionario temprano cuando se administró Tenofovir disoproxil fumarato a ratas macho en una dosis equivalente a 10 veces la dosis en seres humanos según comparaciones del área de superficie corporal durante 28 días antes del apareamiento y a ratas hembra durante 15 días antes del apareamiento hasta el día siete de gestación. Hubo, sin embargo, una alteración del ciclo estral en las ratas hembra.

5686

### Embarazo

#### Embarazo categoría B:

**Lamivudina:** No aumentó la incidencia de variaciones y malformaciones fetales en estudios de toxicidad embriofetal realizados con Lamivudina en ratones con exposiciones (AUC) aproximadamente 60 veces superiores y en conejos con exposiciones aproximadamente 120 veces superiores a las exposiciones en seres humanos con la dosis diaria recomendada.

**Tenofovir disoproxil fumarato:** Se han realizado estudios sobre reproducción en ratas y conejos en dosis de hasta 14 y 19 veces la dosis en seres humanos según comparaciones del área de la superficie corporal y no revelaron ninguna evidencia de trastornos en la fertilidad ni daños al feto causados por el tenofovir. No existen, sin embargo, estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en seres humanos, sólo se debe administrar Telavir durante el embarazo si es estrictamente necesario.

**Madres lactantes:** Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de Norteamérica recomiendan que las madres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH.

Los estudios en ratas demostraron que el tenofovir se secreta en la leche. Se desconoce si el tenofovir y la Lamivudina se excretan en la leche de seres humanos. Debido a la posibilidad tanto de transmisión del VIH como de reacciones adversas graves en bebés lactantes, se debe indicar a las madres que no amamenten a los bebés si están recibiendo Telavir.

#### Uso pediátrico

No se recomienda la administración de Telavir a pacientes menores de 18 años ya que es una tableta de combinación de dosis fijas que contiene un componente, el Tenofovir, cuya seguridad y eficacia aún no se han establecido para pacientes de estas edades.

#### Uso geriátrico

Los estudios clínicos de Lamivudina o Tenofovir no incluyeron el número suficiente de pacientes mayores de 65 años como para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
ApoDERADA



Absolutamente Confiable



ancianos debe ser cautelosa y se debe tener en cuenta la mayor frecuencia de disminución de la función cardíaca, renal o hepática y las enfermedades concomitantes u otras terapias a base de fármacos.

### REACCIONES ADVERSAS

Lamivudina

Varias reacciones adversas graves informadas con el uso de la lamivudina: acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, exacerbaciones luego del tratamiento de la hepatitis B, pancreatitis y aparición de mutantes virales asociados con susceptibilidad a la droga reducida y disminución respuesta al tratamiento.

#### Ensayos clínicos en Hepatitis B crónica:

**Adultos:** Las reacciones adversas clínicas seleccionadas observadas con una frecuencia

□ 5% durante el tratamiento con Lamivudina HBV en comparación con placebo están indicadas en la Tabla 1. Las frecuencias de anomalías de laboratorio especificadas durante el tratamiento con Lamivudina HBV en comparación con placebo están indicadas en la Tabla 2.

**Tabla 1: Reacciones adversas clínicas seleccionadas (observadas con una frecuencia □ 5%) en 3 ensayos clínicos controlados con placebo en adultos durante el tratamiento (\*)**

(Según estudios publicados)

Reacción adversa	Lamivudina HBV (n = 332)	Placebo (n= 200)
<b>No específicas de lugar</b>		
Malestar y fatiga	24%	28%
Fiebre o escalofríos	7%	9%
<b>Oído, nariz y garganta</b>		
Infecciones de oído, nariz y garganta	25%	21%
Dolor de garganta	13%	8%
<b>Gastrointestinal</b>		
Náuseas y vómitos	15%	17%
Malestar y dolor abdominal	16%	17%
Diarrea	14%	12%

LABORATORIO LKM S.A.  
Firma: Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



<b>Musculoesquelético</b>			<b>5686</b>
Mialgia	14%		17%
Artralgia	7%		5%
<b>Neurológico</b>			
Dolor de cabeza	21%		21%
<b>Dermatológico</b>			
Rashes	5%		5%

(\*) Incluye pacientes bajo tratamiento por 52 a 68 semanas.

**Tabla 2: Frecuencias de anomalías de laboratorio específicas en 3 ensayos controlados con placebo en adultos durante el tratamiento\* (según estudios publicados)**

Ensayo (Nivel anormal)	Pacientes con anomalías/ Pacientes con	
	observaciones Lamivudina HBV	Placebo
ALT > 3 X línea basal	37/331 (11%)	26/199 (13%)
Albúmina < 2.5g/dL	0/331 (0%)	2/199 (1%)
Amilasa > 3 X línea basal	2/259 (< 1%)	4/167 (2%)
Lipasa sérica □ 2,5 LSN	19/189 (10%)	9/127 (7%)
CPK □ 7 X línea basal	31/329 (9%)	9/198 (5%)
Neutrófilos < 750/mm <sup>3</sup>	0/331 (0%)	1/199 (< 1%)
Plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup>	10/272 (4%)	5/168 (3%)

LSN = Límite Superior del Normal

**Lamivudina en pacientes con VIH:** según estudios publicados, en pacientes infectados con VIH, la información de seguridad refleja una dosis más alta de lamivudina (150mg dos veces al día) que la dosis usada para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes con VIH negativo. En ensayos clínicos que utilizaron lamivudina como parte de un régimen combinado para el tratamiento de la infección de VIH, ocurrieron varios eventos adversos clínicos con más frecuencia en los grupos de tratamiento con lamivudina HBV que en los grupos de comparación.

Estos eventos incluyeron: signos y síntomas nasales (20% vs 11%), mareos (10% vs 4%), trastornos de depresión (9% vs 4%). Se observó pancreatitis en 9 de los 2.613 pacientes adultos (<0,5%) que recibieron Lamivudina en ensayos clínicos controlados. Las anomalías de laboratorio se informaron con más frecuencia en los grupos bajo

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yañina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



tratamiento con lamivudina e incluyeron: neutropenia y aumentos de los tests de la función hepática y aumentos en las amilasas.

5686

**Pacientes pediátricos con Hepatitis B:**

Los eventos adversos que se observaron con mayor asiduidad en pacientes pediátricos, según estudios publicados, fueron similares a aquellos descubiertos en los pacientes adultos. Además se observaron síntomas respiratorios (tos, bronquitis e infecciones respiratorias virales) en pacientes que recibieron lamivudina HBV como placebo. Los aumentos de transaminasas luego del tratamiento se observaron en algunos pacientes luego de haber dejado el tratamiento con lamivudina HBV.

**Pacientes pediátricos con infección VIH:**

En estudios de lamivudina a carátula abierta de lamivudina en niños con VIH, según estudios publicados, se informaron neuropatía periférica y neutropenia. Pancreatitis se informó en 14% a 15% de los pacientes.

**Observados durante la práctica clínica:** según estudios publicados, los eventos siguientes se identificaron durante el uso de la lamivudina HBV luego de su aprobación en una práctica clínica. Debido a que se informan de manera voluntaria y que provienen de una población de tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia. Estos eventos han sido elegidos para inclusión debido a su gravedad, frecuencia de informes, conexión causal potencial con la lamivudina HBV o una combinación de estos factores. Por lo general, la experiencia con la lamivudina después de la comercialización está limitada a ser utilizada en pacientes infectados con el VIH.

**Digestivos:** Estomatitis

**Endócrinos y metabólicos:** Hiperglucemia.

**Generales:** Debilidad.

**Hémico y linfático:** Anemia (incluyendo aplasia de hemoglobina pura y casos graves de anemia en tratamiento), linfadenopatía, esplenomegalia.

**Hepático y pancreático:** Acidosis láctica y esteatosis hepática, pancreatitis, exacerbación posterior al tratamiento de la hepatitis.

**Hipersensibilidad:** Anafilaxis, urticaria.

**Músculoesquelético:** rabdomiólisis.

**Nervioso:** parestesia, neuropatía periférica

**Respiratorio:** silbidos al respirar/ sibilancia anormales

**Dermatológicos:** Alopecia, prurito, urticaria.

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



5686

## REACCIONES ADVERSAS (Según FDA 2007) Tenofovir

### Ensayos clínicos

Más de 12000 pacientes fueron tratados con tenofovir solo o en combinación con otros productos medicinales antirretrovirales durante periodos de 28 días a 215 semanas en los ensayos clínicos Fase I-III y estudios de acceso extendido. Un total de 1544 pacientes recibieron tenofovir 300 mg una vez por día en estudios clínicos fase I-III y más de 11000 pacientes han recibido tenofovir en estudios de acceso expandido.

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

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

<sup>1</sup> Incluye neuritis periférica y neuropatía

<sup>2</sup> Incluye rash, prurito, rash máculo-papular, urticaria, rash vesículo-bullosa y rash pustular.

### Alteraciones de Laboratorio

Las alteraciones de laboratorio observadas en este estudio ocurrieron con una

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



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

5686

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

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

### Experiencia post-marketing

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

Desórdenes del sistema inmune: Reacciones alérgicas

Desórdenes alimenticios o nutricionales: Hipofosfatemia, acidosis láctica.

Desórdenes respiratorios, torácicos o del mediastino: disnea

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

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

Desórdenes de la piel y subcutáneos: rash.

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

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

Desórdenes generales y del sitio de administración: astenia.

### Experiencia posterior a la comercialización

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



**Lamivudina:** No se han identificado reacciones adicionales para su inclusión en esta sección.

**Tenofovir:** Además de las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos, se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Tenofovir. No se pueden establecer estimaciones de frecuencia debido a que los informes de reacciones adversas fueron voluntarios y provinieron de poblaciones de tamaño desconocido. Se decidió incluir estas reacciones debido a la combinación de gravedad, frecuencia de información o posible conexión causal con Tenofovir.

5686

#### TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Reacción alérgica

#### TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN

Hipofosfatemia, acidosis láctica

#### TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTINALES

Disnea

#### TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Dolor abdominal, aumento de la amilasa, pancreatitis

#### TRASTORNOS HEPATOBILIARES

Aumento en las enzimas hepáticas, hepatitis

#### TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS

Insuficiencia renal, disfunción renal, disfunción renal aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía proximal, proteinuria, aumento de la creatinina, necrosis tubular aguda, diabetes insípida nefrogénica, poliuria, nefritis

#### SOBREDOSIS

En caso de una sobredosis, se debe monitorear al paciente para detectar evidencia de toxicidad y se debe aplicar tratamiento de apoyo estándar según sea necesario.

**Lamivudina:** La experiencia clínica disponible con dosis mayores que la dosis terapéutica de Lamivudina es limitada. En un estudio farmacológico clínico se administraron dosis únicas de Lamivudina de 1200 mg a 11 pacientes. No se informaron reacciones adversas severas.

El tratamiento de hemodíalisis elimina aproximadamente el 30% de la dosis de Lamivudina durante un período de diálisis de 3 horas que comienza dentro de 1,5 horas de la administración de la dosis de Lamivudina (velocidad de flujo sanguíneo de 400 ml/min y velocidad de flujo del dializado de 600 ml/min). Se desconoce si la Lamivudina se puede eliminar por diálisis peritoneal.

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



Absolutamente Confiable



5686

**Tenofovir disoproxil fumarato:** La experiencia clínica disponible con dosis mayores que la dosis terapéutica de Tenofovir 300 mg es limitada. En un estudio, se administraron 600 mg de Tenofovir disoproxil fumarato a 8 pacientes por vía oral durante 28 días y no se informaron reacciones adversas severas. Se desconocen los efectos de dosis mayores.

El Tenofovir se elimina de forma eficaz mediante hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%. Luego de una dosis única de 300 mg de Tenofovir, una sesión de hemodiálisis de cuatro horas eliminó aproximadamente el 10% de la dosis de tenofovir administrada.

#### CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente menor a 30 °C, en lugar seco, en su envase original

#### PRESENTACIÓN:

TELAVIR se presenta en envases conteniendo 30,60, 90 y 120 comprimidos recubiertos.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA: HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247. HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777**

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN), C.A.B.A.

Director Técnico: Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico

Elaboración: Santa Rosa 3676 Victoria, Pdo San Fernando Pcia Bs.As -

Virgilio 844- C.A.B.A.

Lote:

Vencimiento:

"Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas".

Fecha de última revisión:

LABORATORIO LKM S.A.  
Farm. Marcela Yanina Sanchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada



"2012 - Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017153-08-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 5686, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.4, por LABORATORIO LKM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TELAVIR.

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

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: TELAVIR.

Clasificación ATC: J05.



"2012 - Año de homenaje al Doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Indicación/es autorizada/s: Está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales (tales como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa o inhibidores de proteasa) para el tratamiento de la infección causada por el VIH-1 en adultos. No se recomienda el uso de Tenofovir Disoproxil Fumarato - Lamivudina como parte de un regimen triple de nucleósidos. No se debe coadministrar Tenofovir Disoproxil Fumarato - Lamivudina con Emtricitabina, Tenofovir ni productos que contengan Lamivudina. En pacientes con tratamiento previo, el uso de Tenofovir Disoproxil Fumarato - Lamivudina debe basarse en los análisis de laboratorio y tratamientos previos.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 12 mg, CROSCARMELOSA SODICA 72 mg, AEROSIL 200 1.2 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 71.500 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 32.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 258.8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 152 mg, OPADRY II 85F 35.5 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.



"2012 - Año de homenaje al Doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD/ TAPA A PRUEBA DE CHICOS.

Presentación: 30, 60, 90 Y 120 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: 30, 60, 90 Y 120 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA DE 25°C, PRESERVAR DE LA HUMEDAD; desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: VICROFER S.R.L.

Domicilio del establecimiento elaborador: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

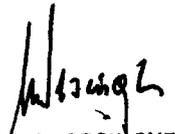
Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: AVDA. CORDOBA 4694, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a LABORATORIO LKM S.A. el Certificado N° 56870,

en la Ciudad de Buenos Aires, a los 28 días del mes de SEP 2012 de 2012, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**5686**

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