



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-45530518-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-45530518-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VIDARA / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg; aprobada por Certificado N° 57.204.

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 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VIDARA / TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-72644180-APN-

DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF2019-72646228-APN-
DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.204, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-45530518-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.09.04 09:57:25 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.04 09:57:28 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

VIDARA

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Vía de administración: Oral

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg

Excipientes: Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Indigo carmín laca aluminica, Croscarmelosa sódica, Opadry II HP F28751, Lactosa monohidrato

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antirretroviral. Código ATC: J05AF07

INDICACIONES

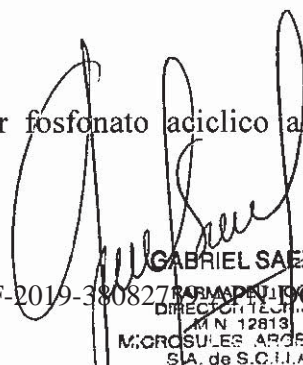
Hepatitis B crónica: Vidara está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y en pacientes pediátricos mayores de 12 años. Esta indicación está basada en datos obtenidos del tratamiento de sujetos que no recibieron nucleósidos previamente y en una cantidad menor de sujetos que recibieron previamente lamivudina o dipivoxilo de adefovir. Los sujetos que fueron tratados eran adultos que padecían hepatitis B crónica HBeAg positiva y HBeAg negativa junto con una enfermedad hepática compensada.

Infección por VIH-1/SIDA: Vidara está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos mayores de 12 años infectados por el VIH-1/SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

ACCIÓN FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

Tenofovir disoproxil fumarato es un nucleosido diester fosfonato aciclico análogo del


GABRIEL SAEZ
IF-2019-3808273-ARMADEN-19CA#ANMAT
DIRECTOR TECNICO
MIN 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

monofosfato de adenosina. Tenofovir disoproxil fumarato requiere una hidrólisis del diéster inicial para la conversión a tenofovir y posteriores fosforilaciones a través de las enzimas celulares para formar tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la actividad de la transcriptasa inversa de HIV-1 compitiendo con el sustrato natural 5'-trifosfato de deoxiadenosina y, Después de la incorporación en el ADN, por terminación de la cadena del ADN. Tenofovir difosfato es un débil inhibidor del ADN polimerasas α , β , γ , δ , ϵ , ζ , η , θ , ι , κ , λ , μ , ν , ξ , \omicron , π , ρ , σ , τ , υ , ϕ , χ , ψ , ω , de mamíferos y ADN polimerasa y mitocondrial.

Actividad antiviral *in vitro*

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

Resistencia a la droga

En estudios realizados publicados se han seleccionado *in vitro* las cepas aisladas de HIV-1 con reducción de la susceptibilidad a tenofovir. Estos virus expresaron una mutación K65R en la transcriptasa inversa y mostraron una reducción de 3-4 veces susceptibilidad a tenofovir.

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

resultando en la sustitución del aminoácido K65R.

Resistencia cruzada

Se ha reconocido resistencia cruzada entre ciertos inhibidores de la transcriptasa inversa. 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. Las cepas aisladas del HIV-1 de pacientes (N=20) cuyo HIV-1 expreso una media de 3 mutaciones de la transcriptasa inversa asociada con la zidovudina (M41 L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N), mostraron una disminución de 3,1 veces en la susceptibilidad a tenofovir. El HIV-1 resistente a los multinucleosidos con una doble mutación de inserción T69S en la transcriptasa inversa mostró menor susceptibilidad a tenofovir, pero la mutación de resistencia a multinucleosídicos del complejo Q151M no afecta al tenofovir.

FARMACOCINÉTICA

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

Absorción

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

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

Efectos de los alimentos en la absorción oral

La administración de tenofovir después de una comida rica en grasas (aprox.700 a 1000 calorías conteniendo 40% a 50% de grasa) aumenta la biodisponibilidad oral, con un aumento en el AUC de tenofovir de alrededor del 40% y un aumento en la Cmax de

aproximadamente el 14%. Sin embargo, la administración de tenofovir con una comida liviana no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de tenofovir en comparación con la administración en ayunas de la droga. El alimento demora el tiempo para la Cmax de tenofovir en aproximadamente 1 hora. La Cmax y AUC de tenofovir son 326 ± 119 ng/mL y 3324 ± 1370 ng*h/mL después de múltiples dosis de tenofovir 300 mg una vez al día con alimentos, cuando el contenido de la comida no fue controlado.

Distribución

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

Metabolismo y eliminación

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

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

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

Poblaciones especiales

Hubo cantidades insuficientes de grupos raciales y étnicos distintos a los de raza caucasica, para determinar de manera adecuada las diferencias farmacocinéticas potenciales entre estas poblaciones. La farmacocinética de tenofovir es similar en pacientes masculinos y femeninos. No se han llevado a cabo estudios publicados de farmacocinéticas en niños (<18 años de edad) ni en ancianos (>65 años de edad). La farmacocinética de tenofovir no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático; sin embargo, tenofovir no es metabolizado por las enzimas hepáticas.

La farmacocinética de tenofovir se altera en pacientes con deterioro renal. En *pacientes con*

clearance de creatinina <50 mL/min o con enfermedad renal terminal (ESRD) que requiera diálisis, hubo un aumento de Cmax y AUC_∞ de tenofovir. Se recomienda que el intervalo de dosificación para tenofovir sea modificado en pacientes con clearance de creatinina <50 mL/min o en pacientes con ESRD que requieren diálisis según tabla:

Clearance de creatinina	>80 (N=3)	50-80 (N=10)	30-49 (N=8)	12-28 (N=11)
Cmax(ng/mL)	335,4±31,8	330,4±61,0	372,1 ± 156,1	601,6± 185,3
AUC _∞ (ng•hr/mL)	2184,5 ± 260	3063,8 ± 927,0	6008,5 ± 2504,7	1598 ± 7223,0
CL/F (mL/min)	1043,7 ± 115,4	807,7 ± 279,2	444,4 ± 209,8	177,0 ± 97,1
Cl-renal (mL/min)	243,5 ± 33,3	168,6 ± 27,5	100,6 ± 27,5	43,0 ± 31,2

Dosis única de 300 mg de Tenofovir

Tenofovir es eficientemente removido por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%. Después de una dosis única de 300 mg, una sesión de 4 horas de hemodiálisis removió alrededor de 10% de la dosis de Tenofovir administrada.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH y/o en el tratamiento de la hepatitis B crónica.

Posología:

Adultos:

La dosis recomendada de tenofovir para el tratamiento del VIH o para el tratamiento de la hepatitis B crónica es de un comprimido (300 mg), administrado una vez al día por vía oral, acompañado o no de alimentos.

Hepatitis B crónica

No se conoce la duración óptima del tratamiento. Puede considerarse la interrupción del tratamiento en los siguientes casos:

- en pacientes HBeAg positivo sin cirrosis, el tratamiento debe administrarse al menos durante 6 - 12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBe (pérdida de HBeAg y pérdida del ADN del VHB, con detección de anti-HBe) o hasta la seroconversión de HBs o si se produce una pérdida de eficacia. Los niveles de ALT y de ADN del VHB en suero deben medirse regularmente tras la interrupción del tratamiento para detectar cualquier recaída virológica posterior.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813

IF-2019-38082739-SAPN-DGA#ANMAT

disoproxilo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan a los riesgos potenciales.

Se recomienda la administración de otras formulaciones de tenofovir disoproxilo para proporcionar una dosis diaria reducida de tenofovir disoproxilo en pacientes adultos con aclaramiento de creatinina <50 ml/min, incluyendo pacientes en hemodiálisis.

Insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 ml/min)

Datos limitados de ensayos clínicos respaldan la administración una vez al día de 300 mg de tenofovir disoproxilo en pacientes con insuficiencia renal leve.

Insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-49 ml/min)

Un comprimidos recubiertos de 300 mg, cada 48 horas

La respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser cuidadosamente monitorizadas en estos pacientes.

Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min) y pacientes en hemodiálisis*

Insuficiencia renal grave: Pueden administrarse un comprimido ,300 mg de tenofovir disoproxilo cada 72-96 horas (dos veces por semana).

Pacientes en hemodiálisis: Pueden administrarse un comprimido 300 mg de tenofovir disoproxilo cada 7 días.

* Generalmente, una dosis semanal asumiendo que se realizan 3 sesiones de hemodiálisis por semana de aproximadamente 4 horas de duración cada una o después de 12 horas acumulativas de hemodiálisis.

No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes que no están en hemodiálisis con aclaramiento de creatinina <10 ml/min.

Pacientes pediátricos

No se recomienda el uso de tenofovir disoproxilo en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.


Insuficiencia hepática

No es necesario realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Si se interrumpe el tratamiento con tenofovir, se debe efectuar un estrecho seguimiento en pacientes con hepatitis B crónica con o sin coinfección por VIH, para descartar un empeoramiento de la hepatitis.

Forma de administración

Por vía oral con o sin alimentos.



GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICOS
DIRECCION TELEFONO
12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.O.L.I.A.

Para pacientes que tienen dificultad para tragar el comprimido, en circunstancias excepcionales este se puede triturar y dispersar en al menos 100 ml de agua o jugo de naranja, tomándolo inmediatamente.

CONTRAINDICACIONES

Tenofovir esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada a cualquiera de los componentes indicados en la composición del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Generales

A todos los pacientes infectados por VHB se les debe ofrecer la posibilidad de que les realicen un análisis de anticuerpos de VIH antes de iniciar el tratamiento con Tenofovir.

VIH-1

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Hepatitis B crónica

Se debe advertir a los pacientes que no se ha demostrado que Tenofovir evite el riesgo de transmisión de VHB por contacto sexual o contaminación por sangre. Se deberán seguir tomando las precauciones apropiadas.

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

Se informó acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de los análogos nucleosidos 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 nucleosidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener particular precaución cuando se administran análogos nucleosidos a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática; sin embargo, también se ha informado sobre casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos. Debe suspenderse el tratamiento con TENOFOVIR en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que pudieran sugerir acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis aun en ausencia de marcados aumentos de transaminasas).

Administración concomitante con otros medicamentos

- Tenofovir no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan

riesgo de disfunción renal que presentan síntomas musculares u óseos persistentes o un empeoramiento de los mismos mientras reciben tratamiento con fármacos que contienen tenofovir.

Síndrome de reconstitución inmunológica

Se ha informado la aparición del síndrome de reconstitución inmunológica en los pacientes infectados por el VIH y que reciben tratamiento antirretroviral combinado, incluyendo Tenofovir. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral asociado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde pueden presentar una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas residuales o indolentes (por ejemplo, infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se han notificado casos de trastornos autoinmunitarios (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain Barré), que se produjeron en el contexto de reconstitución inmunitaria; sin embargo, el momento de la aparición de estos trastornos es más variable, y pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento.

Fracaso virológico temprano

Los estudios clínicos en pacientes infectados por el VIH han demostrado que algunas pautas que contienen solamente tres inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (INRT) son generalmente menos eficaces que las pautas de tres medicamentos que contienen dos INRT en combinación con algún inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa o un inhibidor de la proteasa del VIH-1. En particular, se han notificado fracasos virológicos tempranos y tasas elevadas de sustituciones de resistencia. Por lo tanto, las pautas de tres nucleósidos deberán utilizarse con precaución. Se debe controlar rigurosamente a los pacientes que estén utilizando solamente una pauta con tres nucleósidos y se debe plantear la modificación de su tratamiento.

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. o la disminución del fosfato sérico a <1,0 mg/dl.

No se dispone de datos de seguridad en pacientes con disfunción renal que recibieron tenofovir utilizando estos lineamientos de dosificación. Se informó deterioro renal, incluyendo casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia

severa) en asociación con el uso de tenofovir. 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.

Calcular el aclaramiento de creatinina en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con tenofovir. Durante el tratamiento se debe monitorizar la función renal.

Se recomienda la monitorización de la función renal (mediante medición del aclaramiento de **creatinina** y fosfato sérico) **al inicio del tratamiento con tenofovir, cada 2-4 semanas a los 3 meses durante los primeros 3 meses de tratamiento, a partir de entonces cada 3 a 6 meses en los pacientes sin factores de riesgo renal.** . En pacientes con riesgo de insuficiencia renal es necesaria una monitorización de la función renal más frecuente.

En pacientes con insuficiencia renal solo debe utilizarse tenofovir si se considera que el balance beneficio/riesgo es favorable, puede ser necesario ajustar la dosis diaria o prolongar el intervalo entre las dosis. Se debe considerar también interrumpir el tratamiento con tenofovir en caso de la disminución progresiva de la función renal cuando no se haya identificado ninguna otra causa. Evitar el uso concomitante o reciente de fármacos nefrotóxicos.

Si el uso concomitante de tenofovir y fármacos nefrotóxicos es inevitable, ha de controlarse semanalmente la función renal.

Exacerbación de la hepatitis después de la suspensión de tratamiento

La suspensión del tratamiento contra el VHB puede estar asociada con exacerbaciones agudas y graves de la hepatitis. Se debe controlar rigurosamente a los pacientes con VHB que suspendan la administración, con seguimiento clínico y de laboratorio durante por lo menos varios meses después de la suspensión del tratamiento. Si fuese conveniente, puede estar justificada la reanudación del tratamiento contra la hepatitis B.

Redistribución de grasa

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

Vidara contiene lactosa.


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 12813
MIGROSUL ES ARGENTINA
S.A. de B. O. S. A.

IF-2019-38082739-APN-DGA#ANMAT

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. .

Interacciones con otras drogas

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

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

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

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

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


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M N 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-38082739-APN-DGA#ANMAT

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

Pacientes que recibieron 300 mg una vez al dia.

2 Aumento = ↑ Disminucion = ↓ Sin Efecto = ↔ NC = No Calculado.

Didanosina en primer lugar corresponde a la de recubrimiento entérico

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

Droga co-administrada	Dosis de la droga co-administrada (mg)	N	% del cambio de los parametros farmacocinéticos de la droga co-administrada (90% IC)		
			Cmax	AUC	Cmin
Abacavir	300 una vez al dia	8	↑12 (↑1 a ↑ 26)	↔	NA
Efavirenz	600 una vez al dia x 14 dias	30	↔	↔	↔

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813

IF-2019-3808239-APN-DGA#ANMAT

Indinavir	800 tres veces al día x 7 días	12	↓11 (↓30 a ↑12)	↔	↔
Lamivudina	150 dos veces al día x 7 días	15	(↓24 (↓34 a ↓12))	↔	↔
Lopinavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100 dos veces al día x 14	21	↓15 (↓23 a ↓16)	↓15 (↓22 a ↓7)	↔
Anticonceptivos Orales ²	Etinilestradiol/Norgestimato (Ortho-Tricyclen®) Una vez al día x 7 días	20	↔	↔	↔
Ritonavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100 dos veces al día x 14 días	21	↓28 (↓43 a ↓9)	↓24 (↓33 a ↓13)	(↓22a↑37)

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

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

Interacciones medicamentosas: parámetros farmacocinéticos para didanosina en presencia de tenofovir

Dosis de didanosina' (mg)	Metodo de administración		% de diferencia (90% IC) vs. didanosina 400 mg sola, en	
			Cmax	AUC
Comprimidos tamponados				
400 una vez al día x 7 días	En ayunas 1 hora Después de didanosina	14	↑ 28 (↑ 11 a ↑48)	↑ 44 (↑ 31 a ↑ 59)
Capsulas con recubrimiento enterico				
400 una vez al día, en ayunas	Con alimentos, 2 horas Después de didanosina	26	↑ 48 (↑ 25 a ↑ 76)	↑ 48 (↑ 31 a ↑ 67)

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
LABORATORIO ARGENTINO
S.A. DE S.C. S.R.L.

IF-2019-38082739-SAP-S-2019-ANMAT

400 una vez al día con alimentos	Simultaneamente con didanosina	26	↑ 64. (↑ 41-a ↑89)	↑60 (↑ 44 a ↑ 79)
250 una vez al día, en ayunas	Con alimentos, 2 horas Después de didanosina	28	↑10 (↓22 a ↑ 3)	↔
250 una vez al día,	Simultaneamente	28	↔	↑ 14
250 una vez al día con alimentos	Simultaneamente con didanosina	28	↓29 (↓39 a ↓18)	↓11 (↓23 a ↑2)

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

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

3 Aumento = ↑ Disminución = ↓ Sin Efecto = ↔

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

Cuando se administra junto con tenofovir, la Cmax y AUC de didanosina administrada ya sea con la formulación tamponada o con recubrimiento entérico aumentaron significativamente. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Las concentraciones más elevadas de didanosina podrían potenciar eventos adversos asociados con la didanosina, incluyendo pancreatitis a neuropatía. En adultos con peso > 60 kg, debe reducirse la dosis de didanosina a 250 mg cuando se co-administra con tenofovir. No hay datos disponibles para recomendar un ajuste de dosis de didanosina en pacientes que pesen < 60 kg. Cuando se co-administran, a didanosina EC pueden ingerirse en condiciones de ayuno o con una comida liviana (< 400 calorías, 20% de grasa).

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

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

Debido a que el tenofovir se elimina principalmente por vía renal, la co-administración de con

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECCION TECNICO
N° 12813
S.A. de S.C.I.A

IF-2019-3808209-APN-DGA#ANMAT

drogas que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas del tenofovir a/o aumentar las concentraciones de otras drogas eliminadas por la vía renal. Algunos ejemplos incluyen, aunque sin limitación, adefovir dipovoxil, cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir a valganciclovir.

Toxicología animal

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

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

Carcinogenesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

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

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

Embarazo

Embarazo categoría B: se realizaron estudios de reproducción en ratas y conejas con dosis de hasta 14 a 19 veces la dosis humana basada en las comparaciones de área de superficie

corporal y no revelaron evidencia de deterioro en la fertilidad o daño producido al feto debido al tenofovir. Sin embargo, no se presentaron estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no-siempre son predictivos de la respuesta en humanos, debe utilizarse durante el embarazo solo si realmente es necesario.

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

Lactancia

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

Empleo en pediatría

Pacientes pediátricos de 12 a 18 años: la seguridad de tenofovir está respaldada por los datos de un estudio aleatorizado en el que se administró tenofovir a sujetos con infección por VIH-1 que habían recibido tratamiento previo. En este estudio, el perfil farmacocinética fue similar al que había demostrado ser seguro y eficaz en los ensayos clínicos en adultos.

Empleo en personas de edad avanzada


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

Conducción y uso de máquinas

Se han informado casos de mareos. Si esto ocurre no se debe conducir vehículos ni manejar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12819
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-38082739-APN-DGA#ANMAT

En pacientes que reciben tenofovir se han notificado acontecimientos raros de insuficiencia renal, fallo renal y acontecimientos poco frecuentes de tubulopatía proximal renal (incluyendo Síndrome de Fanconi), que a veces llevan a anomalías óseas (que contribuyen rara vez a fracturas). Se recomienda monitorizar la función renal de los pacientes que reciben Tenofovir. Cabe esperar que aproximadamente un tercio de los pacientes experimenten reacciones adversas tras el tratamiento con tenofovir en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Estas reacciones suelen ser efectos gastrointestinales leves a moderados. Aproximadamente un 1% de los pacientes adultos tratados con tenofovir interrumpió el tratamiento debido a efectos gastrointestinales.

No se recomienda la coadministración de Vidara y didanosina ya que puede ocasionar un riesgo aumentado de reacciones adversas. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales.

La interrupción de Vidara en pacientes coinfectados por el VIH y el VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis.

Tabla resumen de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas de tenofovir se basa en los datos de seguridad procedentes de los estudios clínicos y de la experiencia post-comercialización. Todas las reacciones adversas se presentan en la Tabla. La evaluación de las reacciones adversas a partir de los datos de los estudios clínicos de VIH-1 se basa en la experiencia de dos estudios en 653 pacientes adultos, que ya habían recibido tratamiento antirretroviral, tratados con tenofovir (n = 443) o placebo (n = 210) durante 24 semanas en combinación con otros medicamentos antirretrovirales y también en un estudio doble ciego comparativo y controlado en el cual 600 pacientes adultos naive recibieron tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxilo (n = 299) o estavudina (n = 301) en combinación con lamivudina y efavirenz durante 144 semanas. Las reacciones adversas con sospecha (o al menos posibilidad) de estar relacionadas con el tratamiento a partir de la experiencia en ensayos clínicos y post-comercialización, están enumeradas a continuación según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Tabla: resumen de reacciones adversas asociadas con Tenofovir a partir de

la experiencia en ensayos clínicos y postcomercialización

Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>	
Muy frecuentes:	hipofosfatemia
Poco frecuentes:	hipopotasemia
Raras:	acidosis láctica
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Muy frecuentes:	mareos
Frecuentes:	dolor de cabeza
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Muy frecuentes:	diarrea, vómitos, náuseas
Frecuentes:	dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia
Poco frecuentes:	pancreatitis
<i>Trastornos hepatobiliares:</i>	
Frecuentes:	incremento de las transaminasas
Raras:	esteatosis hepática, hepatitis
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Muy frecuentes:	exantema
Raras:	angioedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	
Poco frecuentes:	rabdomiólisis, debilidad muscular
Raras:	osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) miopatía
<i>Trastornos renales y urinarios:</i>	
Poco frecuentes:	incremento de la creatinina, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi)
Raras:	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda), diabetes insípida nefrogénica
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Muy frecuentes:	astenia
Frecuentes:	cansancio

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

VIIH-1 y hepatitis B: Insuficiencia renal

Dado que Tenofovir puede causar daño renal, se recomienda monitorizar la función renal. La tubulopatía renal proximal generalmente se resolvió o mejoró tras la interrupción de tenofovir. Sin embargo, en algunos pacientes, el descenso del aclaramiento de creatinina no se resolvió completamente a pesar de la interrupción de tenofovir.

Los pacientes en riesgo de insuficiencia renal (como los pacientes con factores de riesgo renal en el momento basal, enfermedad avanzada por VIH o en tratamiento con medicamentos nefrotóxicos concomitantes) presentan un riesgo aumentado de sufrir una recuperación incompleta de la función renal a pesar de la interrupción de tenofovir.

VIH-1

Interacción con didanosina

No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxilato con didanosina ya que genera un aumento de un 40-60% en la exposición sistémica a didanosina lo que puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina. Se han notificado

raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales.

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento Antirretroviral.

Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio de la TAR en pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada a la TAR. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa

Hepatitis B

Exacerbaciones de la hepatitis durante el tratamiento

En ensayos clínicos en pacientes que no habían recibido antes tratamiento con nucleósidos se produjeron elevaciones de ALT >10 veces el LSN (límite superior de la normalidad) y >2

veces el nivel basal, en el 2,6% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil. Las elevaciones de ALT durante el tratamiento tuvieron un tiempo medio de inicio de 8 semanas y se resolvieron con el tratamiento continuado y, en la mayoría de los casos, se asociaron con una reducción $\geq 2 \log_{10}$ copias/ml en la carga viral que precedió o coincidió con la elevación de ALT. Se recomienda la monitorización periódica de la función hepática durante el tratamiento.

Exacerbaciones de la hepatitis tras la interrupción del tratamiento

En pacientes infectados por VHB, han aparecido evidencias clínicas y de laboratorio de exacerbaciones de la hepatitis tras interrumpir el tratamiento de VHB.

Pacientes de edad avanzada

Tenofovir no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años. Los pacientes de edad avanzada es más probable que tengan la función renal disminuida, por tanto debe tenerse precaución cuando se trate a pacientes de edad avanzada con tenofovir.

Pacientes con insuficiencia renal

Dado que tenofovir puede ocasionar toxicidad renal, se recomienda una estrecha monitorización de la función renal en los pacientes adultos con insuficiencia renal tratados con tenofovir. No se recomienda el uso de tenofovir en pacientes pediátricos con insuficiencia renal

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de VIDARA a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA. En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad y administrar tratamiento de apoyo, si fuera necesario.

Tratamiento

Tenofovir se puede eliminar mediante hemodiálisis; la media de aclaramiento durante la hemodiálisis de tenofovir es 134 ml/min. Se desconoce si tenofovir puede eliminarse con diálisis peritoneal.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:”

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

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

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños

Conservar a temperatura ambiente, desde 15 hasta 30°C. Conservar en lugar seco.

PRESENTACIÓN:

VIDARA: Envases con: 10, 20, 30, y 50 Comprimidos recubiertos; Envases con 100 y 250 comprimidos recubiertos para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.204

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5

B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha de última revisión:



GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-45530518- MICROSULES - Prospecto - Certificado N57204

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.14 13:33:27 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.14 13:33:28 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACION PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

VIDARA

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

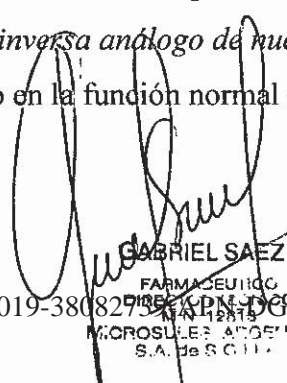
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe inmediatamente a su médico o farmacéutico.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. Qué es Vidara y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vidara
3. Cómo tomar Vidara
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vidara
6. Contenido del envase e información adicional

1.- QUE ES VIDARA Y PARA QUE SE UTILIZA

Vidara contiene el principio activo *tenofovir disoproxilo*. Este principio activo es un medicamento *antirretroviral* o antiviral que se utiliza para tratar la infección por VIH, o VHB, o ambas. Tenofovir es un *inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido*, que se conoce generalmente como ITIAN y actúa interfiriendo en la función normal de unas


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
IF-2019-3808273-SECRETARIA#ANMAT
MICROSULEF ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

enzimas (en el caso de VIH la *transcriptasa inversa* y en hepatitis B la *ADN polimerasa*) que son esenciales para que los virus se reproduzcan.

Para el tratamiento de la infección por VIH, Viread se debe usar siempre en combinación con otros medicamentos.

Vidara comprimidos es un medicamento que se utiliza para tratar la infección por el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana). Los comprimidos son adecuados para:

- **adultos**
- **adolescentes entre 12 y menos de 18 años que ya hayan sido tratados** con otros medicamentos contra el VIH los cuales ya no sean plenamente efectivos debido al desarrollo de resistencias, o que hayan causado efectos adversos.

Vidara comprimidos también se utiliza para tratar la hepatitis B crónica, una infección por el VHB (virus de la hepatitis B). Los comprimidos son adecuados para:

- **adultos**
- **adolescentes entre 12 y menos de 18 años.**

No hace falta que tenga VIH para ser tratado con Vidara para el VHB.

Este medicamento no es una cura para la infección por VIH. Mientras esté tomando Vidara podrá seguir teniendo infecciones u otras enfermedades asociadas con la infección por VIH. También puede continuar transmitiendo el VIH o VHB a otros. Por tanto es importante que tome precauciones para evitar infectar a otras personas.

2. QUÉ SE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR VIDARA

No tome VIDARA

Si es alérgico/a (hipersensible) a tenofovir o a cualquiera de los demás componentes indicados en la composición de este medicamento.

Si este es su caso, **informe a su médico inmediatamente y no tome Vidara.**

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Vidara

- **Tenga cuidado para no transmitir su infección a otras personas.** Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas. Vidara no reduce el riesgo de transmisión del VHB por contacto sexual o contaminación por sangre. Debe continuar tomando precauciones para evitarlo.

• **Si ha tenido enfermedad renal o si sus análisis han mostrado problemas renales, consulte a su médico o farmacéutico.** No se debe administrar Vidara a adolescentes con problemas renales existentes. Antes de comenzar el tratamiento, su médico puede solicitar que se haga unos análisis de sangre para evaluar el funcionamiento de sus riñones. Vidara puede afectar a sus riñones durante el tratamiento. Su médico puede solicitar que se haga unos análisis de sangre durante el tratamiento para controlar el funcionamiento de sus riñones. Si es usted un adulto, su médico puede aconsejarle que tome los comprimidos con menos frecuencia. No reduzca la dosis prescrita, a menos que su médico se lo haya indicado. Vidara normalmente no se toma junto con otros medicamentos que puedan dañar sus riñones (ver *Toma de Viread con otros medicamentos*). Si esto es inevitable, su médico controlará el funcionamiento de sus riñones una vez a la semana.

• **Problemas óseos.** Algunos pacientes adultos con VIH que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la falta de riego sanguíneo en el hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro), y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico. Pueden también ocurrir problemas en los huesos (a veces terminan en fracturas) debido al daño en las células del túbulo renal (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*).

• **Hable con su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática, incluyendo hepatitis.**

Los pacientes con enfermedad hepática incluyendo hepatitis crónica B o C, tratados con antirretrovirales, tienen un mayor riesgo de complicaciones hepáticas graves y potencialmente mortales. Si tiene infección por hepatitis B, su médico considerará cuidadosamente el mejor tratamiento para usted. Si tiene antecedentes de enfermedad hepática o infección crónica por hepatitis B, su médico puede realizarle análisis de sangre para controlar su función hepática.

• **Infecciones.** Si presenta infección avanzada por VIH (SIDA) y presenta otro tipo de infección, puede desarrollar síntomas de infección e inflamación o empeoramiento de los síntomas de una infección existente, cuando comience el tratamiento con Vidara. Estos síntomas pueden indicar que su sistema inmune mejorado está luchando frente a la infección.

Esté al tanto por si aparecen signos de inflamación o de infección tras comenzar a tomar Vidara. Si nota signos de inflamación o infección, informe a **su médico inmediatamente**. Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

- **Si tiene más de 65 años, informe a su médico o farmacéutico.** Vidara no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años. Si es mayor de esta edad y le han recetado Vidara, su médico le controlará cuidadosamente.

Niños y adolescentes

Vidara 300 mg comprimidos es **adecuado** para:

- **adolescentes infectados por el VIH-1 entre 12 y menos de 18 años que pesen al menos 35 kg y que ya hayan sido tratados** con otros medicamentos contra el VIH los cuales ya no sean plenamente efectivos debido al desarrollo de resistencias, o que hayan causado efectos adversos.
- **adolescentes infectados por el VHB entre 12 y menos de 18 años que pesen al menos 35 kg.**

Vidara 300 mg comprimidos **no** es adecuado para los siguientes grupos:

- **no para niños infectados por el VIH-1** menores de 12 años.
- **no para niños infectados por el VHB** menores de 12 años.

Vidara contiene lactosa

Si usted padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con el médico antes de tomar este medicamento.

Otros medicamentos y Vidara

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

- **No deje de tomar ningún medicamento anti-VIH** recetado por su médico cuando inicie su tratamiento con Vidara si tiene VHB y VIH.


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 12813
S.A. de S.C.I. S.A.

IF-2019-38082730-LEN-DGA#ANMAT

• **No tome Vidara** si está usando medicamentos que ya contengan tenofovir disoproxilo o tenofovir alafenamida. No tome Vidara junto con medicamentos que contengan adefovir dipivoxil (un medicamento que se utiliza para tratar la hepatitis B crónica).

• **Es muy importante que le diga a su médico si está tomando otros medicamentos que puedan dañar sus riñones.**

Entre estos medicamentos se incluyen:

- aminoglucósidos, pentamidina o vancomicina (utilizados para tratar infecciones bacterianas),
- amfotericina B (utilizado para tratar infecciones por hongos),
- foscarnet, ganciclovir o cidofovir (utilizados para tratar infecciones virales),
- interleucina-2 (utilizado para tratar el cáncer),
- adefovir dipivoxil (utilizado para tratar la infección por VHB),
- tacrolimus (utilizado para producir supresión del sistema inmune),
- antiinflamatorios no esteroideos (AINE, para aliviar dolores óseos o musculares).
- **Otros medicamentos que contienen didanosina (para la infección por VIH):**

Tomando Vidara con otros medicamentos antivirales que contienen didanosina puede aumentarse los niveles de didanosina en su sangre y puede reducir el recuento de células CD4. Cuando se toman juntos medicamentos que contienen tenofovir y didanosina, se han comunicado en raras ocasiones inflamación del páncreas y acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre), en algunos casos mortales. Su médico considerará cuidadosamente si tratarle con combinaciones de tenofovir y didanosina.

• **También es importante que informe a su médico** si está tomando ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir para tratar la infección por el virus de la hepatitis C.

Toma de Vidara con alimentos y bebidas

Tome Vidara con alimentos (por ejemplo, una comida o un aperitivo).

Embarazo y lactancia

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


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.O.L.I.A.

- **No debe tomar Vidara durante el embarazo** a menos que lo haya consultado específicamente con su médico. Aunque hay pocos datos clínicos del uso de Vidara en mujeres embarazadas, por lo general no se utiliza salvo que sea absolutamente necesario.
- **Evite quedarse embarazada** durante el tratamiento con Vidara. Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz para evitar quedarse embarazada.
- **Si se queda embarazada**, o planea quedarse embarazada, pregunte a su médico acerca de los riesgos y beneficios potenciales de su terapia antirretroviral para usted y para su niño.
- **Si ha tomado Vidara** durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron ITIAN durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.
- **No dé el pecho a su niño durante el tratamiento con Vidara.**

Esto se debe a que el principio activo de este medicamento pasa a la leche materna.

- Si es mujer y presenta infección por VIH o VHB, no dé el pecho a su niño para evitar que el virus pase al niño a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Vidara puede producir mareo. Si nota mareo durante el tratamiento con Vidara, **no conduzca ni monte en bicicleta** ni maneje herramientas o máquinas.

3.- COMO TOMAR VIDARA

Se debe tomar de acuerdo a la indicación del médico.

Como posología orientativa:

Adultos y Niños (mayores de 12 años y con un peso mayor de 35 kg): un comprimidos una vez al día y por vía oral, administrado con o sin alimentos, tomado siempre a la misma hora.

Si tiene especial dificultad para tragar, puede usar la punta de una cuchara para machacar el comprimido. Entonces, mezcle el polvo con aproximadamente 100 ml de agua (medio vaso), o jugo de naranja y bébalo inmediatamente.

- **Tome siempre la dosis recomendada por su médico.** Esto es para asegurar que su medicamento sea completamente efectivo, y para reducir el riesgo de desarrollo de resistencia al tratamiento. No cambie la dosis salvo que su médico le diga que lo haga.
- **Si usted es un adulto y tiene problemas de riñón**, su médico puede aconsejarle que tome Vidara con menos frecuencia.

GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M. N. 12813

IF-2019-3808239-APN-DGA#ANMAT

Si toma más Vidara del que debe

Si tomó accidentalmente demasiados comprimidos de Vidara, puede correr mayor riesgo de experimentar posibles efectos adversos con este medicamento (ver sección 4, *Posibles efectos adversos*). Consulte a su médico o acuda al servicio de urgencias más cercano. Lleve consigo el frasco de comprimidos para que pueda describir fácilmente qué ha tomado.

Si olvidó tomar Vidara

Es importante que no olvide una dosis de Vidara. Si olvida una dosis, determine cuánto tiempo hace que debió tomarla.

- **Si es menos de 12 horas** después de cuando la toma normalmente, tómela tan pronto como pueda, y luego tome su dosis siguiente a su hora habitual.
- **Si es más de 12 horas** desde que debió tomarla, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si vomita antes de que haya pasado 1 hora tras haber tomado Vidara, tome otro comprimido. No necesita tomar otro comprimido si vomitó más de una hora después de la toma de Vidara.

Si interrumpe el tratamiento con Vidara


No deje de tomar Vidara sin que su médico se lo diga. Suspender el tratamiento con Vidara puede reducir la eficacia del tratamiento recomendado por su médico.

Si tiene hepatitis B, o VIH y hepatitis B (coinfección), es muy importante que no interrumpa su tratamiento con Vidara sin antes hablar con su médico. Tras interrumpir el tratamiento con Vidara algunos pacientes han presentado análisis de sangre o síntomas indicativos de que su hepatitis había empeorado. Puede ser necesario que le hagan análisis de sangre durante varios meses después de interrumpir el tratamiento. En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que esto puede conducir a un empeoramiento de su hepatitis.

- Hable con su médico antes de dejar de tomar Vidara por cualquier motivo, particularmente si sufre algún efecto adverso o si tiene otra enfermedad.

Hable con su médico inmediatamente si experimenta cualquier nuevo o inusual síntoma tras interrumpir su tratamiento, particularmente aquellos síntomas que relacione con la infección por virus de la hepatitis B.

- Contacte con su médico antes de reiniciar la toma de comprimidos de Vidara.


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-38082739-APN-DGA#ANMAT

4-- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Tenofovir puede causar efectos adversos graves, potencialmente mortales, entre ellos, acumulación de ácido en la sangre (acidosis láctica), trastornos graves del hígado, y nuevos trastornos de los riñones o empeoramiento de los existentes, incluso insuficiencia renal.

Otros posibles efectos adversos de este medicamento incluyen los siguientes:

Cambios en el sistema inmunitario (en conjunto llamados síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria o IRIS). El IRIS es una afección que a veces ocurre cuando el sistema inmunitario comienza a recuperarse después del tratamiento con un medicamento contra el VIH. A medida que el sistema inmunitario se fortalece, puede tener una reacción más intensa a una infección previamente oculta.

Puede ocasionar afecciones de los huesos, incluso dolor, ablandamiento o desgaste (osteopenia).

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

Posibles efectos adversos graves: informe a su médico inmediatamente

• **La acidosis láctica** (exceso de ácido láctico en la sangre) es un efecto adverso raro (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes) pero grave que puede llegar a ser mortal. Los siguientes efectos adversos pueden ser signos de acidosis láctica:

- respiración profunda y rápida
- somnolencia
- náuseas, vómitos y dolor de estómago

Si piensa que puede tener **acidosis láctica, contacte con su médico inmediatamente.**

Otros posibles efectos adversos graves

Los siguientes efectos adversos son **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- **dolor abdominal** causado por inflamación del páncreas
- daño en las células del túbulo renal

Los siguientes efectos adversos son **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- inflamación del riñón, **aumento del volumen de orina y sensación de sed**
- **cambios en su orina y dolor de espalda** por problemas en el riñón, incluyendo fallo renal
- debilitamiento de los huesos (con **dolor de huesos** y que a veces termina en fracturas), que

puede ocurrir debido al daño en las células del túbulo renal.

• **hígado graso**

Si piensa que puede tener alguno de estos efectos adversos graves, consulte a su médico.

Efectos adversos más frecuentes

Los siguientes efectos adversos son **muy frecuentes** (pueden afectar al menos a 10 de cada 100 pacientes).

- diarrea, vómitos, náuseas, mareos, erupción, sentirse débil

Los análisis también pueden mostrar:

- disminución del nivel de fosfatos en sangre

Otros posibles efectos adversos

Los siguientes efectos adversos son **frecuentes** (pueden afectar hasta 10 de cada 100 pacientes):

- dolor de cabeza, dolor de estómago, sentirse cansado, sentirse hinchado, flatulencia

Los análisis también pueden mostrar:

- problemas en el hígado

Los siguientes efectos adversos son **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- rotura muscular, dolor o debilidad muscular

Los análisis también pueden mostrar:

- disminución de los niveles de potasio en sangre
- aumento de creatinina en sangre
- problemas en el páncreas

La rotura muscular, debilitamiento de los huesos (con dolor de huesos y que a veces termina en fracturas), dolor muscular, debilidad muscular y disminución de los niveles de potasio o de fosfato en sangre, pueden ocurrir debido al daño en las células del túbulo renal.

Los siguientes efectos adversos son **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- dolor abdominal causado por inflamación del hígado
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se


GABRIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 12813
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-3808273-2019-APN-DIC-#ANMAT

solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de VIDARA a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA. En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. CONSERVACIÓN DE VIDARA

Conservar a temperatura ambiente, desde 15 hasta 30°C. Conservar en lugar seco.

No utilizar el medicamento luego de la fecha de vencimiento indicada en el envase, siendo válido hasta el último día del mes indicado.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir Disoproxil Fumarato 300 mg

Excipientes: Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Indigo carmín laca aluminica, Croscarmelosa sódica, Opadry II HP F28751, Lactosa monohidrato

PRESENTACIÓN:


VIDARA: Envases con: 10, 20, 30, y 50 Comprimidos recubiertos; Envases con 100 y 250 comprimidos recubiertos para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad y administrar tratamiento de apoyo, si fuera necesario.

Tratamiento: Tenofovir se puede eliminar mediante hemodiálisis; la media de aclaramiento durante la hemodiálisis de tenofovir es 134 ml/min. Se desconoce si tenofovir puede eliminarse con diálisis peritoneal.


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

IF-2019-38082739-APN-DGA#ANMAT

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

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

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

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia medica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.204

Director Técnico: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5

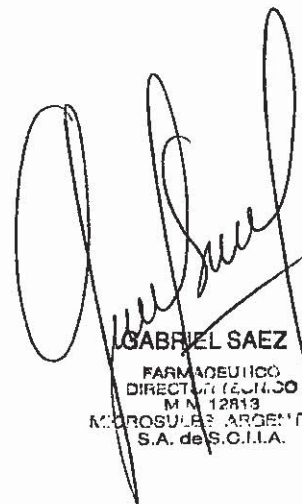
B1619IEA – Garín (Pdo. de Escobar) Pcia. de Buenos Aires

TE 03327 452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha de última revisión:



GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.A. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-45530518- MICROSULES - Inf pacientes Certificado N57204

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.14 13:37:37 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.14 13:37:38 -0300'