



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

DISPOSICIÓN N° 6 4 3 9

BUENOS AIRES, 22 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022783-07-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.



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

DISPOSICIÓN N° 6 4 3 9

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que por Disposición -ANMAT- N° 4101/11 se aceptaron los resultados del estudio de bioequivalencia denominado: "Estudio de bioequivalencia de dos formulaciones orales de tenofovir en dosis única en voluntarios sanos" y se declaró bioequivalente al producto Tenofovir Elea/ Tenofovir Disoproxil Fumarato, comprimidos recubiertos contra un medicamento de referencia denominado Viread ® de Laboratorio Gilead



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

DISPOSICIÓN N° 6 4 3 9

Sciences Inc. comprimidos recubiertos, conteniendo tenofovir disoproxil fumarato 300mg..

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

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

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

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de



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

DISPOSICIÓN Nº 6439

Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TENOFOVIR ELEA y nombre/s genérico/s TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y 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.

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



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

DISPOSICIÓN N° **6 4 3 9**

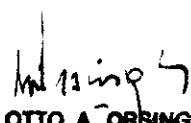
deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - 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 N°: 1-0047-0000-022783-07-4

DISPOSICIÓN N°:


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

6 4 3 9



*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°:

6 4 3 9

Nombre comercial: TENOFOVIR ELEA

Nombre/s genérico/s: TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DONATO, ZURLO & CIA SA: VIRGILIO 844/56
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: TENOFOVIR ELEA .

Clasificación ATC: J05AF07 .

Indicación/es autorizada/s : TENOFOVIR ELEA SE INDICA EN
COMBINACION CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES PARA EL
TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR HIV 1. INFORMACION RELEVANTE



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

6439

ADICIONAL CON RESPECTO AL USO DE TENOFOVIR ELEA PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR HIV 1: NO SE DISPONE DE RESULTADOS DE ESTUDIOS QUE DEMUESTREN EL EFECTO DE TENOFOVIR EN LA PROGRESION CLINICA DEL HIV 1. SE DEBE CONSIDERAR EL USO DE TENOFOVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CEPAS DE HIV 1 QUE SE ESPERAN QUE PUEDAN SER SUSCEPTIBLES A TENOFOVIR SEGUN SE DETERMINO POR LOS ANALISIS DE LABORATORIO O LA HISTORIA DEL TRATAMIENTO.

Concentración/es: 300 MG de TENOFOVIR COMO DISOPROXIL FUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TENOFOVIR COMO DISOPROXIL FUMARATO 300 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 7 MG, DIOXIDO DE TITANIO 3.85 MG, POLIETILENGLICOL 2.17 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 21.7 MG, CROSCARMELOSA SODICA 35 MG, LACTOSA HIDRATADA 82.25 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 128 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 84 MG, LACTOSA ANHIDRA 63.75 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR



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

Presentación: ENV X 30

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30
COMPRIMIDOS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15° Y 30 °C, EN SU ENVASE
ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

6 4 3 9

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



*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 N° **6439**

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

57

6439

TENOFOVIR ELEA
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:
Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil) 300,00 mg; Almidón Pregelatinizado 84,00mg; Lactosa Hidratada 82,25 mg; Lactosa Anhidra 63,75 mg; Celulosa microcristalina 128,00 mg; Croscarmelosa sódica 35,00 mg; Estearato de Magnesio 7,00 mg; CUBIERTA: Hidroxipropilmetilcelulosa 21,70 mg; Polietilenglicol 2,17 mg; Dióxido de titanio 3,85 mg.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 y 30° C, en su envase original.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°
Laboratorio ELEA S.A.C.I.F.y A.
Sanabria 2353, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Director Técnico: Isaac Nisenbaum, Farmacéutico.
Elaborado en Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos

Lote:
Vencimiento:

IAE 6045...
...





TENOFIVIR ELEA
TENOFIVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir disoproxil fumarato (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil) 300,00 mg; Almidón Pregelatinizado 84,00mg; Lactosa Hidratada 82,25 mg; Lactosa Anhidra 63,75 mg; Celulosa microcristalina 128,00 mg; Croscarmelosa sódica 35,00 mg; Estearato de Magnesio 7,00 mg; CUBIERTA: Hidroxipropilmetilcelulosa 21,70 mg; Polietilenglicol 2,17 mg; Dióxido de titanio 3,85 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antirretroviral para el tratamiento de la infección por HIV-1 (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida).

Código ATC: J05AF07

INDICACIONES

TENOFIVIR ELEA se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV-1.

Información relevante adicional con respecto al uso de TENOFIVIR ELEA para el tratamiento de la infección por HIV-1:

- No se dispone de resultados de estudios que demuestren el efecto de tenofovir en la progresión clínica del HIV-1.
- Se debe considerar el uso de TENOFIVIR ELEA para el tratamiento de pacientes adultos con cepas de HIV-1 que se esperan que puedan ser susceptibles a tenofovir según se determinó por los análisis de laboratorio o la historia del tratamiento.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de Acción

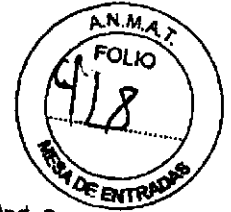
Tenofovir disoproxil fumarato es un nucleósido diéster fosfonato acíclico análogo del monofosfato de adenosina. Tenofovir disoproxil fumarato requiere una hidrólisis del diéster inicial para la conversión a tenofovir y posteriores fosforilaciones a través de las enzimas celulares para formar tenofovir 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 , 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 CI_{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 nucleósidos de la transcriptasa inversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (delavirdina, efavirenz, nevirapina) y los inhibidores de proteasa (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), se observaron efectos aditivos sinérgicos.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nishbaum

Farmacéutico
Director Técnico
Mat. P. N. 1313

**Resistencia a la droga**

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 la 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

Resistencia cruzada

Se ha reconocido resistencia cruzada entre ciertos inhibidores de la transcriptasa inversa. La mutación K65T reconocida para tenofovir también se reconoce en algunos pacientes infectados por HIV-1 tratados con abacavir, didanosina, o zalcitabina. Las cepas aisladas de 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.

FARMACOCINÉTICA**Absorción**

TENOFOVIR ELEA es una prodroga diéster 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 séricas máximas (C_{max}) se alcanzan a la 1,0 ± 0,4 horas. Los valores de C_{max} 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.

La administración de tenofovir después de una comida rica en grasas (-700 a 1000 calorías conteniendo 40 a 50% de grasa) aumenta la biodisponibilidad oral, con un aumento en la AUC_{0-∞} de tenofovir de alrededor del 40% y un aumento en la C_{max} 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 C_{max} de tenofovir en aproximadamente 1 hora. La C_{max} 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 séricas 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 ± 0,6 L/kg y 1,2 ± 0,4 L/kg, después de la administración intravenosa de tenofovir 1,0 mg/kg y 3,0 mg/kg.

Metabolismo y eliminación

Los estudios *in vitro* 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 dosis. 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 ± 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. Puede existir una competencia por la eliminación con otros compuestos que también se eliminan por vía renal.

La farmacocinética de tenofovir es similar en pacientes masculinos y femeninos.

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos 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



Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
TENOFОВIR ELEA – Proyecto de prospecto

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 (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). 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.

Debe evitarse la administración de TENOFОВIR ELEA con el uso concurrente o reciente de un agente nefrotóxico. Los pacientes con riesgo o con antecedentes de disfunción renal y los pacientes que reciben agentes nefrotóxicos concomitantes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar cambios en la creatinina y el fósforo séricos.

Pacientes con coinfección por virus HIV y Hepatitis B

Se recomienda evaluar a todos los pacientes con HIV para detectar la presencia de virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar una terapia antirretroviral. TENOFОВIR ELEA no está indicado en el tratamiento de la infección crónica de VHB y no se estableció la seguridad y eficacia de tenofovir en pacientes con infección conjunta por VHB y HIV. Se ha informado sobre exacerbaciones de VHB en pacientes después de discontinuar el tratamiento con tenofovir. Los pacientes con infección conjunta por HIV y VHB deben ser cuidadosamente monitoreados mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio, durante por lo menos varios meses después de interrumpir el tratamiento con TENOFОВIR ELEA.

PRECAUCIONES

Interacciones con otras drogas

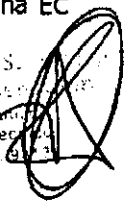
En concentraciones sustancialmente más elevadas (\approx 300 veces más) que las observadas in vivo, tenofovir no exhibió un metabolismo in vitro de la droga mediado por ninguna de las siguientes isoformas humanas CYP450, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 o CYP2E1. Sin embargo, se observó una reducción pequeña (6%)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

Tenofovir se excreta principalmente por vía renal mediante una combinación de filtración glomerular y una secreción tubular activa. La co-administración de TENOFОВIR ELEA 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 estas vías de eliminación. Las drogas que disminuyen la función renal también pueden aumentar las concentraciones séricas de tenofovir.

En un resumen de la interacción medicamentosa entre tenofovir y didanosina se observa que cuando se administra con múltiples dosis de tenofovir, la C_{max} y el AUC de la didanosina de 400 mg aumenta significativamente. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Cuando se administraron cápsulas con recubrimiento entérico de didanosina de 250 mg con tenofovir, las exposiciones sistémicas a la didanosina fueron similares a las observadas con las cápsulas con recubrimiento entérico de 400 mg solas bajo condiciones de ayuno.

Cuando se administra junto con tenofovir, la C_{max} 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 y neuropatía. En adultos con peso > 60 kg debe reducirse la dosis de didanosina a 250 mg cuando se co-administra con TENOFОВIR ELEA. No hay datos disponibles para recomendar un ajuste de dosis de didanosina en pacientes que pesen < 60 kg. Cuando se co-administran, TENOFОВIR ELEA y didanosina EC

Laboratorio ELEA S.A.
Isaac J. Nieves
Farmacocinética
Director Técnico
Mat. Prof. Dr. J. J. Nieves





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 TENOFIVIR ELEA debe hacerse en condiciones de ayuno. **La co-administración de TENOFIVIR ELEA 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 TENOFIVIR ELEA con drogas que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones séricas del tenofovir y/o aumentar las concentraciones de otras drogas eliminadas por la vía renal. Algunos ejemplos incluyen, aunque sin limitación, adefovir dipovoxil, cidofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir y valganciclovir.

Efectos óseos

Debe considerarse el monitoreo óseo en los pacientes infectados con HIV que tienen una historia de fractura ósea patológica o están en riesgo sustancial de osteopenia. Si bien no se estudió el efecto del suplemento de calcio y vitamina D, dicho suplemento puede considerarse para osteopenia asociada con HIV u osteoporosis. Si se sospechan anomalías óseas, entonces debe hacerse la consulta apropiada.

Deterioro hepático

No se ha estudiado la farmacocinética del tenofovir en pacientes con deterioro hepático. Como el tenofovir y el tenofovir disoproxil no se metabolizan por medio de enzimas hepáticas, debe limitarse el impacto del deterioro hepático.

Redistribución de grasa

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

Síndrome de Reconstitución Inmune

El síndrome de reconstitución inmune ha sido reportado en pacientes HIV positivos tratados con terapia antirretroviral concomitante, incluyendo Tenofovir. Durante la fase inicial de tratamiento antirretroviral de alta eficiencia, los pacientes cuyo sistema inmune responden pueden desarrollar una respuesta inflamatoria indolente o una infección oportunista residual (tales como infección por Mycobacterium avium, Citomegalovirus, Neumonía por Pneumocystis jirovecii (PCP)), lo cual puede necesitar evaluación posterior y tratamiento.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

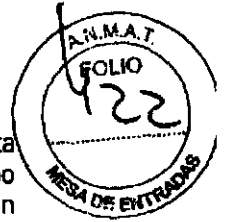
Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo de tenofovir disoproxil fumarato en ratas y ratones se encuentran en curso.

El tenofovir disoproxil fumarato resultó mutagénico en el ensayo in vitro de linfoma de ratón y negativo en la prueba in vitro de mutagenicidad bacteriana (Prueba de Ames). En un ensayo in vivo de micronúcleo de ratón, 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 estrual en las ratas hembra.

Embarazo y reproducción

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
14. 8. 01. 1931



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, TENOFIVIR ELEA debe utilizarse durante el embarazo sólo si realmente es necesario.

Lactancia

Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas con HIV no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión post-natal por HIV.

Se desconoce si el tenofovir se excreta a través de la leche materna humana. Debido a la posibilidad de transmisión del HIV y la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, **se deben dar instrucciones a las madres que no amamenten si están recibiendo TENOFIVIR ELEA.**

Empleo en pediatría

No se estableció la seguridad y efectividad en los pacientes pediátricos.

Empleo en geriatría

Los estudios clínicos de tenofovir no incluyeron 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.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se han descrito en precauciones:

- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis
- Exacerbación de aguda severa de hepatitis
- Insuficiencia Renal de reciente comienzo o empeoramiento de deterioro renal preexistente
- Disminución de la densidad mineral ósea
- Síndrome de Reconstitución Inmune

Eventos adversos en la experiencia clínica

Debido a que los ensayos clínicos fueron conducidos en condiciones variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden ser directamente comparadas a las tasas en los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Más de 12000 pacientes fueron tratados con tenofovir solo o en combinación con otros productos medicinales por periodos de 28 a 215 semanas en ensayos clínicos y estudios de acceso expandido.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia > 10%, grados 2-4), identificados de 3 estudios clínicos controlados de gran escala incluyen rash, cefalea, dolor, depresión, astenia, náuseas.

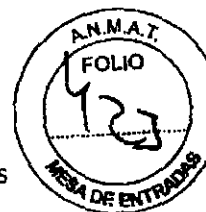
Pacientes vírgenes (naive) de tratamiento antiretroviral

Los efectos adversos más frecuentes en un ensayo comparativo doble ciego controlado en 600 pacientes sin tratamiento previo (N=299) o Stavudina (N=301) en combinación con lamivudina o efavirenz por 144 semanas (estudio 903) consistieron en eventos adversos gastrointestinales leves a moderados y zumbidos.

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenzon
Farmacólogo
Director Técnico
Mat. Prof. 1913

6 4 3 9

Laboratorio ELFA S.A.C.I.F. y A.
TENOFIVIR ELFA - Proyecto de prospecto



Las reacciones adversas moderadas (grado 1) fueron comunes con similar incidencia en ambas ramas e incluyen zumbidos, diarrea y náuseas.

Las anomalías de laboratorio con la excepción de elevaciones del colesterol y de los triglicéridos fueron más comunes en el grupo de stavudina (40% y 9%) comparados con tenofovir (19% y 1%) respectivamente, las anomalías de laboratorio observadas ocurrieron en los pacientes recibiendo Tenofovir o Stavudina.

Pacientes experimentados con tratamiento antirretroviral

Las reacciones adversas vistas en pacientes experimentados fueron consistentes con aquellas vistas en pacientes naïve incluyendo eventos adversos gastrointestinales leves a moderados, tales como náuseas, vómitos, diarrea y flatulencia. Menos del 1 % de los pacientes discontinuaron la participación en los estudios clínicos debido a reacciones adversas gastrointestinales.

Las anomalías de laboratorio observadas en este estudio ocurrieron en forma similar en el grupo de tenofovir y en el grupo placebo.

Ensayos clínicos en pacientes con hepatitis B crónica

Los pacientes en ensayos clínicos con hepatitis B crónica, experimentaron náuseas. Otras reacciones adversas reportadas en >5 % de los pacientes tratados con Tenofovir incluyen: dolor abdominal, diarrea, cefalea, fatiga, nasofaringitis, lumbalgia y rash cutáneo.

Las anomalías de laboratorio, relacionadas con aumento de la transamina ALT ocurrieron dentro de las 4-8 semanas de tratamiento y fueron acompañadas por disminución en los niveles de de DNA para la hepatitis B. Ningún paciente presentó evidencia de descompensación. Las elevaciones transitorias (flares) de la ALT típicamente resolvían dentro de las 4-8 semanas sin modificar la medicación de base.

Eventos adversos relacionados con el tratamiento

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

Alteraciones de laboratorio

Las alteraciones de laboratorio observadas en este estudio ocurrieron con una frecuencia similar en los grupos tratados con tenofovir y placebo.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se dispone de experiencia clínica limitada en dosis más elevadas que la dosis terapéutica de tenofovir 300 mg.

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

Tenofovir se remueve eficientemente por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%. Después de una dosis única de 300 mg de tenofovir, una sesión de 4 horas de hemodiálisis removió aproximadamente el 10% de la dosis de tenofovir administrada.

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

CENTRO NACIONAL DE TOXICOLOGIA: 0800-333-0160

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

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

Laboratorio Elfa S.A.C.I.F. y A.
Isaac J. Nisenzon
Farmacéutico
Director Médico
Mat. 5000 413

6 4 3 9

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
TENOFOMIR ELEA Proyecto de prospecto

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



CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 y 30° C, en su envase original.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F.y A.

Sanabria 2353, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Isaac Nisenbaum, Farmacéutico.

Elaborado en Virgilio 844/56, Ciudad Autónoma de Buenos

Última revisión:

Laboratorio Elea S.A.C.I.F.y A.
Isaac J. Nisenbaum
Farmacéutico
Director Técnico
Mat. P. 44.931



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-022783-07-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 6439, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial TENOFOVIR ELEA

Nombre/s genérico/s TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO

Lugar/es de elaboración: DONATO, ZURLO & CIA SA: VIRGILIO 844/56
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



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

Nombre Comercial: TENOFOVIR ELEA .

Clasificación ATC: J05AF07 .

Indicación/es autorizada/s : TENOFOVIR ELEA SE INDICA EN COMBINACION CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR HIV 1. INFORMACION RELEVANTE ADICIONAL CON RESPECTO AL USO DE TENOFOVIR ELEA PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR HIV 1: NO SE DISPONE DE RESULTADOS DE ESTUDIOS QUE DEMUESTREN EL EFECTO DE TENOFOVIR EN LA PROGRESION CLINICA DEL HIV 1. SE DEBE CONSIDERAR EL USO DE TENOFOVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CEPAS DE HIV 1 QUE SE ESPERAN QUE PUEDAN SER SUSCEPTIBLES A TENOFOVIR SEGUN SE DETERMINO POR LOS ANALISIS DE LABORATORIO O LA HISTORIA DEL TRATAMIENTO.

Concentración/es: 300 MG de TENOFOVIR COMO DISOPROXIL FUMARATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: TENOFOVIR COMO DISOPROXIL FUMARATO 300 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 7 MG, DIOXIDO DE TITANIO 3.85 MG, POLIETILENGLICOL 2.17 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 21.7 MG, CROSCARMELOSA SODICA 35 MG, LACTOSA HIDRATADA 82.25 MG,



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

CELULOSA MICROCRISTALINA 128 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 84
MG, LACTOSA ANHIDRA 63.75 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR

Presentación: ENV X 30

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30
COMPRIMIDOS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 15° Y 30 °C, EN SU ENVASE
ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A. el Certificado N°
▶ **56453** _____, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes
de **22 SEP 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años
a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **6439**

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