



ABSOLUTAMENTE CONFIABLE
Industria Argentina

VIRAKAM®

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto contiene:

Tenofovir Disoproxil Fumarato
(como Tenofovir Disoproxil 245 mg o como Tenofovir 136 mg) 300,00 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101, Almidon pregelatinizado, Croscarmelosa sodica, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio c.s.
Cubierta:
Opadry clear YS-1-7003, Laca aluminica indigo carmin c.s.

CODIGO ATC: J05AF07

ACCION TERAPEUTICA:

Antirretroviral para el tratamiento de la hepatitis B crónica y de la infección por HIV-1 (síndrome de inmunodeficiencia).

INDICACIONES:

Hepatitis B crónica: VIRAKAM 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: VIRAKAM 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).

ACCION FARMACOLOGICA:

FARMACODINAMIA:

Mecanismo de acción: Tenofovir disoproxil fumarato es un nucleósido diéster fosfonato acíclico análogo del monofosfato de adenosina. Este compuesto 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 VIH-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 de la ADN polimerasa alfa de mamíferos y ADN polimerasa gamma mitocondrial.

Actividad antiviral in vitro: La actividad antiviral *in vitro* de tenofovir sobre cepas aisladas en ensayos clínicos y de laboratorio del VIH-1 se evaluó en líneas celulares linfoblastoides, células monocito/macrófago primarias y linfocitos sanguíneos periféricos. Los valores CI50 (50% de concentración inhibitoria) para tenofovir estuvieron en el rango de 0,04 pM a 8,5 mcM. En los estudios de combinación de drogas de tenofovir con otros inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, 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 sinérgicos. La mayoría de estas combinaciones de drogas no se han estudiado en seres humanos. Tenofovir mostró actividad antiviral *in vitro* contra los subtipos A, B, C, D, E, F, G y O de VIH-1 (valores CI50 que varían de 0,5 pM a 2,2 pM).

Resistencia a la droga: Se han seleccionado *in vitro* las cepas aisladas de VIH-1 con reducción de la susceptibilidad a tenofovir. Estos virus expresaron la mutación K65R en el gen de la transcriptasa inversa y mostraron una reducción de 3-4 veces en la susceptibilidad a tenofovir. Las cepas aisladas de VIH-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 virales aisladas de 24% de los 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 VIH-1, resultando en la sustitución K65R.

Resistencia cruzada: Se ha reconocido resistencia cruzada entre ciertos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. La mutación K65R reconocida para tenofovir también se reconoce en algunos pacientes infectados por VIH-1 tratados con abacavir, didanosina o zalcitabina. Las cepas aisladas del VIH-1 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 con el virus que alberga la mutación K65R. Las cepas aisladas de 20 pacientes cuyo VIH-1 expresó una media de 3 mutaciones asociadas 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 VIH-1 resistente a los multinucleosídicos con una doble mutación de inserción T69SX en la transcriptasa inversa mostró menor susceptibilidad a tenofovir, pero la mutación de resistencia a multinucleosídicos del complejo Q151M no afecta al tenofovir.

FARMACOCINETICA:

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

Absorción: Tenofovir 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 el VIH-1 en ayunas, las concentraciones séricas máximas (C_{max}) se alcanzan a las 1,0 ± 0,4 horas. Los valores de C_{max} y AUC son 0,3 ± 0,09 µg/mL y 2,29 ± 0,69 µg^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 de 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 C_{max} de aproximadamente el 14%. Sin embargo, la administración de tenofovir con una comida liviana no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética 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 0,33 ± 0,12 µg/mL y 3,32 ± 1,37 µg^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 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 luego de una administración de 1,0 mg/kg por vía IV y de 1,2 ± 0,4 L/kg, después de la administración intravenosa de 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 elimina por orina como tenofovir en forma inalterada den-

tro de las 72 horas luego 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 ± 10% de la dosis administrada se recupera en la orina dentro de las 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 caucásica, 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 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 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 C_{max} 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.

Clearance de creatinina	>80 (N=3)	50-80 (N=10)	30-49 (N=8)	12-28 (N=11)
C _{max} (ng/mL)	335,4±31,8	330,4±61,0	372,1 ± 156,1	601,6± 185,3
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	2,18 ± 0,26	3,06 ± 0,93	6,01 ± 2,50	15,98 ± 2,50
CL/F (mL/min)	1043,6 ± 114,3	807,8 ± 279,3	444,4± 209,8	177,0± 97,1
Cl-renal (mL/min)	243,7 ± 33,3	168,6 ± 27,4	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 de tenofovir, una sesión de cuatro horas de hemodiálisis removió alrededor del 10% de la dosis de tenofovir administrada.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Adultos: la dosis de tenofovir es de 300 mg una vez al día y por vía oral, administrado con o sin alimentos.

Niños (mayores de 12 años y con un peso mayor de 35 kg): un comprimido administrado por vía oral con o sin alimentos, una vez al día.

Para la hepatitis B crónica se desconoce la duración óptima del tratamiento.

Se produjeron aumentos significativos de la exposición a la droga cuando el tenofovir se administró a pacientes con deterioro de la función renal moderado a severo. El intervalo de dosificación de tenofovir debe ajustarse en pacientes con clearance de creatinina basal <50 mL/min utilizando las recomendaciones de la siguiente tabla (Ajuste de la dosis para deterioro renal). La seguridad y eficacia de estas recomendaciones de ajuste del intervalo de dosificación no han sido clínicamente evaluadas y por lo tanto, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben monitorearse cuidadosamente en estos pacientes.

Ajuste de la dosis para pacientes con alteración del clearance de creatinina.

	Clearance de creatinina (mL/min) ^a			Pacientes en hemodiálisis
	>50	30-49	10-29	
Intervalo de dosificación	Cada 24 horas	Cada 48 horas	Dos veces a la semana	Cada 7 días ^b o después
Dosis recomendada de 300 mg				de un total de aproximadamente 12 horas de diálisis

a Calculado utilizando el peso corporal ideal (delgado).

b Por lo general una vez a la semana asumiendo tres sesiones de hemodiálisis de aproximadamente 4 horas de duración por semana. Tenofovir debe administrarse después de finalizar la diálisis.

La farmacocinética de tenofovir no ha sido evaluada en pacientes que no reciben hemodiálisis con clearance de creatinina <10 mL/min.; por lo tanto, no se dispone de recomendaciones para estos pacientes.

CONTRAINDICACIONES:

VIRAKAM está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS:

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis: Se informó acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de los análogos nucleosídicos solos o en combinación con otros agentes antirretrovirales. Una gran parte de estos casos se produjeron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener particular precaución cuando se administran análogos nucleosídicos a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática; sin embargo, también se ha informado sobre casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos. Debe suspenderse el tratamiento 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).

Deterioro renal: Tenofovir se elimina principalmente por vía renal. Se recomienda ajustar el intervalo de dosificación en todos los pacientes con clearance de creatinina < 50 mL/min. No se dispone de datos de seguridad en pacientes con disfunción renal que recibieron tenofovir 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 tenofovir con el uso concurrente o reciente de un agente nefrotóxico. Los pacientes con riesgo o con antecedentes de disfunción renal y los pacientes que reciben agentes nefrotóxicos concomitantes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar cambios en la creatinina y el fósforo séricos.

Exacerbación de la hepatitis después de la suspensión del 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.

PRECAUCIONES:

Interacciones con otras drogas: En concentraciones sustancialmente más elevadas (300 veces más) que las observadas *in vivo*, tenofovir no exhibió un metabolismo *in vitro* de la droga me-

diado por ninguna de las siguientes isoformas humanas del complejo CYP450: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 o CYP2E1. Sin embargo, se observó una reducción pequeña (6%) pero estadísticamente significativa en el metabolismo del sustrato por 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. 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 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 del tenofovir y los efectos del tenofovir sobre la farmacocinética de la droga coadministrada. La siguiente tabla resume la interacción medicamentosa entre tenofovir y didanosina. Cuando se administra con múltiples dosis de tenofovir, la C_{max} y el AUC de la didanosina de 400 mg aumentan significativamente. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Cuando se administraron cápsulas con recubrimiento entérico de didanosina de 250 mg 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 tenofovir¹ en presencia de la droga co-administrada.

Droga co-administrada	Dosis de la droga co-administrada (mg)	N	% del cambio de los parámetros farmacocinéticos de tenofovir ² (90% IC)		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Abacavir	300 una vez al día	8	↔	↔	NC
Didanosina (con recubrimiento entérico)	400 una vez al día	25	↔	↔	↔
Didanosina (regulada)	250 o 400 una vez al día x 7 días	14	↔	↔	↔
Efavirenz	600 una vez al día x 14 días	29	↔	↔	↔
Indinavir	800 tres veces al día x 7 días	13	↑ 14 (↓ 3 a ↑ 33)	↔	↔
Lamivudina	150 dos veces al día x 7 días	15	↔	↔	↔
Lopinavir/Ritonavir	400/100 dos veces al día x 14 días	21	↑ 31 (↑ 12 a ↑ 53)	↑ 34 (↑ 25 a ↑ 44)	↑ 29 (↑ 11 a ↑ 48)

¹ Pacientes que recibieron 300 mg una vez al día.

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

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

Droga coadministrada	Dosis de la droga co-administrada (mg)	N	% del cambio de los parámetros farmacocinéticos de la droga co-administrada (90% IC) ¹		
			C _{max}	AUC	C _{min}
Abacavir	300 una vez al día	8	↑ 12 (↑ 1 a ↑ 26)	↔	NA
Efavirenz	600 una vez al día x 14 días	30	↔	↔	↔
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 días	21	↓ 15 (↓ 23 a ↓ 16)	↓ 15 (↓ 22 a ↓ 7)	↔
Anticonceptivos Orales ²	Etinilestradiol/norgestimato Una vez al día x 7 días	20	↔	↔	↔
Ritonavir	Lopinavir/Ritonavir 400/100 400/100 dos veces al día x 14 días	21	↓ 28 (↓ 43 a ↓ 9)	↓ 24 (↓ 33 a ↓ 13)	↑ 7 (↓ 22 a ↑ 37)

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

² Las exposiciones de etinilestradiol o 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 ¹ (mg) método de administración ²	Método de administración TENOFOVIR ²	N	% de diferencia (90% IC) vs. didanosina 400 mg sola, en ayunas ³	
			C _{max}	AUC
Comprimidos tamponados				
400 una vez al día ⁴ x 7 días	En ayunas 1 hora Después de didanosina	14	↑ 28 (↑ 11 a ↑ 48)	↑ 44 (↑ 31 a ↑ 59)
Cápsulas con recubrimiento entérico				
400 una vez al día, en ayunas	Con alimentos, 2 horas Después de didanosina	26	↑ 48 (↑ 25 a ↑ 76)	↑ 48 (↑ 31 a ↑ 67)
400 una vez al día con alimentos	Simultáneamente 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, en ayunas	Simultáneamente con didanosina	28	↔	↑ 14 (0 a ↑ 31)
250 una vez al día con alimentos	Simultáneamente con didanosina	28	↓ 29 (↓ 39 a ↓ 18)	↓ 11 (↓ 23 a ↓ 12)

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

³ Aumento = ↑ Disminución = ↓ Sin Efecto = ↔

⁴ Incluye 4 pacientes que pesan <60 kg recibiendo ddl de 250 mg. 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 tenofovir. No hay datos disponibles para recomendar un ajuste de dosis de didanosina en pacientes que pesen < 60 kg. Cuando se co-administran, la 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 tenofovir debe hacerse en condiciones de ayuno.

La co-administración de tenofovir y didanosina debe hacerse con precaución y se deben monitorizar 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 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, adefovir dipovoxil, ciclofovir, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir a valganciclovir.

Efectos óseos: En el estudio 903, a 48 semanas, se observaron disminuciones de la línea basal en la densidad mineral ósea (DMO) en la columna vertebral lumbar y en la cadera en ambos grupos del estudio en relación a los niveles basales. A las 48 semanas, los porcentajes de disminución de la DMO desde la línea basal (media ± desviación estándar) fueron mayores en los pacientes que recibieron tenofovir + lamivudina + efavirenz (columna vertebral, -3,3% ± 3,9; cadera, -3,2% ± 3,6) comparado con los pacientes que recibieron stavudina + lamivudina + efavirenz (columna vertebral, -2,0 ± 3,5; cadera, -1,8% ± 3,3). La proporción de pacientes que alcanzaron un valor definido por protocolo de la pérdida de DMO (5% de disminución en la columna vertebral o 7% de disminución en la cadera) fue más elevada en el grupo con tenofovir que en el grupo tratado con stavudina. Además, hubo aumentos significativos en los niveles de cuatro marcadores bioquímicos, del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina sérica óseo-específica, osteocalcina sérica, C-telopéptido sérico y N-telopéptido urinario) en el grupo tenofovir en relación al grupo tratado con stavudina, lo que sugiere un mayor recambio óseo. Los niveles séricos de hormona paratiroidea también fueron más elevados en el grupo tratado con tenofovir. Excepto en la fosfatasa alcalina óseo-específica, estos cambios dieron como resultado valores que permanecieron dentro del rango normal. Se informó sobre una fractura ósea en el grupo tratado con tenofovir en comparación con cuatro en el grupo tratado con stavudina: no se identificaron fracturas patológicas durante las 48 semanas del tratamiento del estudio. La importancia clínica de los cambios en la DMO y los marcadores bioquímicos se desconoce y continúa el seguimiento para evaluar el impacto a largo plazo.

Debe considerarse el monitoreo óseo en los pacientes infectados con VIH-1 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 VIH-1 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 ser limitado el impacto sobre el deterioro hepático.

Pacientes co-infectados con VIH y hepatitis B: Debido al riesgo de desarrollar resistencia al VIH-1, VIRAKAM debe utilizarse únicamente en pacientes infectados concomitantemente por el VIH-1 y el VHB como parte de un régimen adecuado combinado de antirretrovirales. Se recomienda que se investigue en todos los pacientes con VHB la presencia de anticuerpos contra el HIV-1 antes de iniciar el tratamiento con VIRAKAM. Asimismo, se recomienda que se hagan análisis para detectar el virus VHB en todos los pacientes con VIH-1 antes de iniciar el tratamiento.

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 desconoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos episodios. No se ha establecido una relación causal.

Síndrome de reconstitución inmune: Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada, que incluye tenofovir y emtricitabina, en pacientes infectados por VIH con inmuno deficiencia severa puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas por *Mycobacterium avium* y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) o tuberculosis. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Fracaso virológico temprano: Estudios clínicos en pacientes infectados por el VIH han demostrado que pautas que consisten solamente entre compuestos nucleosídicos inhibidores de la retrotranscriptasa (INRT) son generalmente menos eficaces que las pautas consistentes de tres medicamentos de los cuales dos son INRT y el otro es 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 nucleosídicos deberán utilizarse con precaución. Se debe controlar rigurosamente a los pacientes que estén utilizando solamente una pauta con tres nucleosídicos y se debe plantear la modificación de su tratamiento.

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 ureico), glucosuria, proteinuria, fosfatúria 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 fosfatúria respecto de la toxicidad ósea.

Carcinogenesis, mutagenesis, 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 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 consultarse al médico y utilizarse durante el embarazo solo si realmente es necesario.

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

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 del virus 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 a la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se deben dar instrucciones a las madres que no amamenten si están recibiendo tenofovir.

Pediatría: Pacientes pediátricos de 12 años o más: la seguridad de VIRAKAM 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 farmacocinético fue similar al que había demostrado ser seguro y eficaz en los ensayos clínicos en adultos. Pacientes pediátricos menores de 12 años: no se ha demostrado la seguridad ni eficacia.

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

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

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

1. Incluye neuritis periférica y neuropatía

2. Incluye rash, prurito, rash máculo-papular, urticaria, rash vesículo-bullosa y rash pustular.

Alteraciones de Laboratorio:

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

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

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

Pacientes que recibieron terapia por primera vez (Estudio 903): Los efectos adversos más comunes presentados en estudios comparativos doble ciego en los cuales 600 pacientes fueron

tratados por primera vez con tenofovir (N=299) o estavudina (N=301), en combinación con lamivudina o efavirenz durante 144 semanas fueron trastornos gastrointestinales de leves a moderados y mareos. Trastornos leves (grado 1) fueron comunes y similares en ambos grupos de pacientes e incluyeron mareos, diarrea y náuseas. En la tabla siguiente se muestran eventos moderados a severos que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes estudiados.

	Tenofovir+Lamivudina+Efavirenz N=299	Estavudina+lamivudina+efavirenz N=301
Cuerpo en general		
Astenia	6%	7%
Dolor	13%	12%
Cefalea	14%	17%
Dolor abdominal	7%	12%
Dolor de espalda	9%	8%
Fiebre	8%	7%
Sistema digestivo		
Diarrea	11%	13%
Náuseas	8%	9%
Vómitos	5%	9%
Dispepsia	4%	5%
Sistema nervioso		
Depresión	11%	10%
Insomnio	5%	8%
Neuropatía periférica ¹	1%	5%
Vértigos	3%	6%
Ansiedad	6%	6%
Piel y faneras		
Rash ²	18%	12%
Sistema Respiratorio		
Neumonía	5%	5%
Musculoquelético		
Mialgia	3%	5%
Artralgia	5%	7%
Metabólicos		
Lipodistrofia ³	1%	8%

1. Incluye neuritis periférica y neuropatía

2. Incluye rash, prurito, rash máculo-papular, urticaria, rash vesículo-bullosa y rash pustular.

3. Lipodistrofia representa una variedad de efectos observados por los investigadores, no un síndrome definido por protocolo

Alteraciones de Laboratorio:

Con excepción de los niveles de colesterol y triglicéridos en ayunas, que fueron más elevados en el grupo de Stavudina (40% y 9%) que en el de tenofovir (19% y 1%) las anomalías de laboratorio ocurrieron con similar frecuencia en ambos grupos. A continuación se muestra un resumen de las anomalías de grado 3-4 encontradas.

Alteraciones de Laboratorio grado 3/4 informadas en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con tenofovir o estavudina en combinación con otros antirretrovirales en el estudio 907 (0-144 semanas).

	Tenofovir+Lamivudina+Efavirenz N=299	Estavudina+lamivudina+efavirenz N=301
Cualquier anomalía de laboratorio de grado ≥ 3	36	42
Colesterol en ayunas (> 240 mg/dL)	19	40
Triglicéridos en ayunas (> 750 mg/dL)	1	9
Creatinquinasa (M > 845 U/L, H > 990 U/L)	12	12
Amilasaemia (> 175 U/L)	9	8
Glucosuria ($\geq 3+$)	3	3
AST (M > 170 U/L, H > 180 U/L)	5	7
ALT (M > 170 U/L, H > 215 U/L)	4	5
Hematuria (> 100 GR/campo)	7	7
Neutrófilos (< 750 mm ³)	3	1

Experiencia post-marketing:

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

Desórdenes del sistema immune: Reacciones alérgicas

Desórdenes alimenticios o nutricionales: Hipofosfatemia, acidosis láctica.

Desórdenes respiratorios, torácicos o del mediastino: Disnea

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

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

Desórdenes cutáneos: Rash.

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

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

Desórdenes generales: astenia.

SOBREDOSIFICACION: Se dispone de experiencia clínica limitada en dosis mas elevadas que la dosis terapéutica de tenofovir 300 mg. En un estudio se administraron 600 mg de tenofovir disoproxil fumarato a 8 pacientes por vía oral durante 28 días. No se informaron reacciones adversas serias. Se desconocen los efectos de dosis mas elevadas. Si ocurre una sobredosis el paciente debe ser monitoreado para determinar la evidencia de toxicidad, y aplicar tratamiento



estándar de soporte según sea necesario. El 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.

Tratamiento orientativo inicial de la 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: vomito provocado o lavado gástrico, carbón activado, purgante salino, etc.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

CONSERVACION: Los comprimidos recubiertos deben conservarse a temperatura menor a 30°C.

PRESENTACION: VIRAKAM Comprimidos Recubiertos 300 mg en envases que contienen 30 comprimidos recubiertos.

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomienda a otras personas."*

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

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha de última revisión: Agosto de 2011.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55.697.



Absolutamente Confiable

Laboratorio **LKM S.A.**
Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
www.lkmsa.com
Director Técnico: Mario Malaspina, Farmacéutico.
Elaborado en: Santa Rosa 3676, Victoria,
Pcia. de Buenos Aires, Argentina

