

MIVUTEN®

LAMIVUDINA 300 mg

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg

Comprimidos Recubierto

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:	
Lamivudina.....	300 mg
Tenofovir disoproxil fumarato.....	300 mg
Almidón de maíz pregelatinizado, Crospovidona, Dióxido de silicio coloidal, Dióxido de titanio, Estearato de magnesio, Hipromelosa 2910/5, Lactosa monohidrato, Laca yellow sublet FCF (FD&C N°6), Metilparabeno, Polietilenglicol 8000, Polivinilpirrolidona K-30, Silicato de calcio, Talco c.s.	

ACCION TERAPÉUTICA

Combinación de antiretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH. Código ATC: J05AR12

INDICACIONES

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Lamivudina

Es un análogo nucleosídico sintético que actúa sobre el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VH-1) el virus de la Hepatitis B (VHB). Se metaboliza intracelularmente a su fracción activa lamivudina-5'-trifosfato.

Su principal mecanismo de acción es como terminador de cadena de la transcripción inversa viral. El trifosfato de tenofovir inhibe la transcriptasa inversa del VIH-1 y la polimerasa del VHB, al competir con el sustrato natural desoxirribonucleótido por el sitio de unión, y se incorpora al ADN provocando la terminación de la cadena. El difosfato de tenofovir es un inhibidor débil de las polimerasas celulares α , β , y γ . A concentraciones de hasta 300 μ Mol, se ha observado también que tenofovir no tiene efecto en la síntesis del ADN mitocondrial o en la producción de ácido láctico en ensayos *in vitro*.

Actividad antiviral

Lamivudina

Actividad antiviral *in vitro* en líneas celulares: Los valores CI50 (50% de concentración inhibitoria) para lamivudina estuvieron en el rango de 0,003 μ M a 15 μ M. Los valores de CI50 para lamivudina contra diferentes clases de HIV-1 (A-G) estuvieron entre 0,001 μ M y 0,120 μ M, contra HIV-2 entre 0,003 y 0,120 en células mononucleares sanguíneas periféricas. Ribavirin (50 μ M) disminuye la actividad anti-HIV-1 de lamivudina en 3,5 veces en células MT-4. En las células MT-4 infectadas con HIV-1, la lamivudina en combinación con zidovudina exhiben actividad antirretroviral sinérgica.

Tenofovir disoproxil fumarato

La concentración de tenofovir necesaria para producir un 50% de inhibición (CI50) de la cepa salvaje VIH-111IB de referencia de laboratorio es 1-6 μ Mol en líneas celulares linfoides y 1,1 μ Mol para el subtipo B del VIH-1 primario aislado en PBMCs. Tenofovir también actúa contra el VIH-1, subtipos A, C, D, E, F, G, y O, y contra VIH-Bal en macrófagos/células monociticas primarias.

Tenofovir es activo *in vitro* frente al VIH-2, con una CI50 de 4,9 μ Mol en células MT-4.

Resistencia

Lamivudina

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de un cambio en un aminoácido M184V cerca del centro activo de la transcriptasa inversa viral (TI). Esta variante se produce tanto *in vitro* como en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con un tratamiento antiretroviral que incluya lamivudina. Los mutantes M184V presentan una sensibilidad muy reducida a lamivudina y una capacidad replicativa viral disminuida *in vitro*. Estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a zidovudina pueden convertirse en sensibles a zidovudina cuando adquieren resistencia a lamivudina simultáneamente. Sin embargo, la relevancia clínica de dichos hallazgos sigue sin estar bien definida.

Tenofovir disoproxil fumarato

La concentración de tenofovir necesaria para producir un 50% de inhibición (CI50) de la cepa salvaje VIH-111IB de referencia de laboratorio es 1-6 μ Mol en líneas celulares linfoides y 1,1 μ Mol para el subtipo B del VIH-1 primario aislado en PBMCs. Tenofovir también actúa contra el VIH-1, subtipos A, C, D, E, F, G, y O, y contra VIH-Bal en macrófagos/células monociticas primarias.

Tenofovir es activo *in vitro* frente al VIH-2, con una CI50 de 4,9 μ Mol en células MT-4.

Resistencia

Lamivudina

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de un cambio en un aminoácido M184V cerca del centro activo de la transcriptasa inversa viral (TI). Esta variante se produce tanto *in vitro* como en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con un tratamiento antiretroviral que incluya lamivudina. Los mutantes M184V presentan una sensibilidad muy reducida a lamivudina y una capacidad replicativa viral disminuida *in vitro*. Estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a zidovudina pueden convertirse en sensibles a zidovudina cuando adquieren resistencia a lamivudina simultáneamente. Sin embargo, la relevancia clínica de dichos hallazgos sigue sin estar bien definida.

Los datos *in vitro* disponibles sugieren que a pesar del desarrollo de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina como parte del tratamiento antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a la alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy limitados y no permiten obtener conclusiones fiables al respecto. En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTI (Inhibidores de la Transcriptasa Inversa análogos de nucleósidos) activos que mantener el tratamiento con lamivudina. Por lo tanto, en el caso de aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina, sólo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros INTI activos.

La resistencia cruzada conferida por la TI (transcriptasa inversa) M184V es limitada dentro de la clase de fármacos antirretrovirales análogos de nucleósidos. Zidovudina y estavudina mantienen su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistentes a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistente a lamivudina únicamente con la mutación M184V. La mutante TM184V muestra un descenso menor a 4 veces en la sensibilidad a didanosina; se desconoce el significado clínico de estos hallazgos. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* no han sido estandarizadas y los resultados pueden variar dependiendo de factores metodológicos.

Lamivudina manifiesta baja citotoxicidad hacia los linfocitos de sangre periférica, líneas celulares conocidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y hacia una gran variedad de células progenitoras de médula ósea *in vitro*.

Tenofovir disoproxil fumarato

Tenofovir disoproxil fumarato debe evitarse en pacientes pretratados con antirretrovirales que tienen cepas portadoras de la mutación K65R. Además, tenofovir ha seleccionado una sustitución K70E en la transcriptasa inversa del VIH-1 y da lugar a una disminución de bajo nivel de la sensibilidad a tenofovir.

En ensayos de laboratorio realizados en pacientes que habían sido previamente tratados, se ha valorado la actividad anti-VIH de tenofovir disoproxil 245 mg (como fumarato) frente a cepas de VIH-1 resistentes a los inhibidores de nucleósidos. Los resultados indican que los pacientes cuyo VIH expresa 3 o más mutaciones asociadas a análogos de timidina (TAMs) que incluyen la mutación M41L o la mutación L210W de la transcriptasa inversa, mostraron sensibilidad reducida al tratamiento con 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato).

Resistencia cruzada

Lamivudina

Mutaciones lamivudina-resistentes a VIH-1 presentaron resistencia cruzada a didanosina o zalcitabina. En algunos pacientes tratados con zidovudina más didanosina o zalcitabina, han surgido aislados resistentes a múltiples inhibidores de la transcriptasa inversa, incluyendo lamivudina. La relevancia clínica de los cambios genotípicos y fenotípicos asociados con la terapia de lamivudina no ha sido del todo establecida.

Farmacocinética

Absorción

Lamivudina

Se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal y la biodisponibilidad por vía oral de lamivudina en adultos está normalmente entre 80% y 85%. Tras la administración por vía oral, el tiempo medio (T_{max}) hasta las concentraciones séricas máximas (C_{max}) es de aproximadamente una hora.

Según los datos derivados de un estudio en voluntarios sanos, a una dosis terapéutica de

150 mg dos veces al día, la C_{max} y la C_{min} medias (CV) en el estado de equilibrio de lamivudina en plasma son de 1,2 μ g/ml (24 %) y 0,09 μ g/ml (27 %), respectivamente. El AUC promedio (CV) durante un intervalo de dosificación de 12 horas es de 4,7 μ g·h/ml (18 %). A una dosis terapéutica de 300 mg una vez al día, la C_{max} y la C_{min} medias (CV) en el estado de equilibrio y el AUC a las 24 horas son de 2,0 μ g/ml (26 %), 0,04 μ g/ml (34 %) y 8,9 μ g·h/ml (21%), respectivamente.

La administración de lamivudina con alimentos da lugar a un retraso de la T_{max} y a una menor C_{max} (reducida en un 47 %). No obstante, el grado de absorción de lamivudina (basándose en el AUC) no se ve afectado.

Tenofovir disoproxil fumarato

Tras la administración oral en pacientes infectados por VIH, tenofovir disoproxil fumarato es rápidamente absorbido y convertido en tenofovir. Las concentraciones máximas de tenofovir en suero, se observan durante la hora siguiente a la administración en ayunas, y dentro de las dos horas cuando se administra con comida.

La biodisponibilidad oral de tenofovir a partir de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes en ayunas es aproximadamente de 25%. La administración de tenofovir disoproxil fumarato luego de comidas ricas en grasas, aumenta la biodisponibilidad oral, con un retraso en el T_{max} aproximadamente de una hora y un aumento de aproximadamente 40% en el AUC de tenofovir y de aproximadamente 14% en el C_{max}. Por lo tanto se recomienda tomar tenofovir con las comidas. Sin embargo, la administración de tenofovir con comidas livianas no tiene efectos significativos en la farmacocinética de tenofovir.

Distribución

Lamivudina

Según los estudios realizados por vía intravenosa, el volumen medio de distribución es 1,3 l/kg. La semivida de eliminación observada es 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (mayor al 70%) a través del sistema de transporte catiónico orgánico. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión limitada a la principal proteína plasmática, la albúmina (menor al 16% -36% de albúmina sérica, en estudios *in vitro*).

Los escasos datos de los que se dispone muestran que lamivudina penetra en el sistema nervioso central y alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR). La relación media de concentración sérica a la concentración en LCR es de 2-4 horas de la administración oral fue aproximadamente 0,12. El verdadero grado de penetración o relación con la eficacia clínica es desconocido.

Tenofovir disoproxil fumarato

En un rango de concentración de tenofovir de 0,01 a 25 μ g/ml, la unión *in vitro*, de tenofovir a proteínas plasmáticas o del suero humano, es menor a 0,7% y 7,2%, respectivamente. El volumen de distribución en el estado estacionario es de 800 ml/kg después de la administración intravenosa de tenofovir.

Biotransformación

Lamivudina

La fracción activa, lamivudina trifostato intracelular, presenta una semivida terminal prolongada en la célula (de 16 a 19 horas) comparada con la semivida plasmática de lamivudina (de 5 a 7 horas). Se ha demostrado que 300 mg de lamivudina administrados una vez al día, en estado estacionario, son farmacocinéticamente equivalentes, a 150 mg de lamivudina administrados dos veces al día en lo que respecta a la AUC24 y C_{min} del trifostato intracelular.

El aclaramiento de lamivudina inalterada tiene lugar predominantemente por excreción renal. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros medicamentos es baja, debido al bajo grado de metabolismo hepático (5-10 %) y a la baja unión a proteínas plasmáticas.

Tenofovir disoproxil fumarato

Estudios *in vitro* han determinado que ni tenofovir disoproxil fumarato ni tenofovir son sustratos para las enzimas CYP450. Además, a concentraciones sustancialmente más altas (aproximadamente 300 veces) que las observadas *in vivo*, tenofovir no inhibió *in vitro* el metabolismo de medicamentos mediado por cualquiera de las principales isoformas CYP450 implicadas en la biotransformación de medicamentos (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, o CYP1A1/2). Tenofovir disoproxil fumarato a una concentración de 100 μ Mol no tuvo efecto en ninguna de las isoformas CYP450, excepto la CYP1A1/2, donde se observó una pequeña reducción (6%), pero estadísticamente significativa del metabolismo del sustrato de CYP1A1/2. Basado en estos datos, es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas en las que participen tenofovir disoproxil fumarato y medicamentos metabolizados por CYP450.

Eliminación

Lamivudina

Los estudios realizados en pacientes con alteración renal muestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal.

Una interacción con trimetoprima, un constituyente de cotrimoxazol, causa un aumento del 40 % en la exposición a lamivudina a dosis terapéuticas. Esto no requiere ajustar la dosis, a menos que el paciente tenga además una alteración renal. Deberá evaluarse cuidadosamente la administración de cotrimoxazol con lamivudina a pacientes con alteración renal.

Tenofovir disoproxil fumarato

Se excreta principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, ejerciéndose aproximadamente un 70-90% de la dosis en forma inalterada por la orina tras administración intravenosa. El aclaramiento total se estima en aproximadamente 230 ml/h/kg (aproximadamente 300 ml/min). El aclaramiento renal se estima en aproximadamente 160 ml/h/kg (aproximadamente 210 ml/min), lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa representa una parte importante de la eliminación de tenofovir. Tras la administración oral, la vida media final de tenofovir es aproximadamente de 12 a 18 horas. Existen estudios que han establecido que la vía de secreción tubular activa hace pasar el tenofovir a las células del túbulo proximal mediante los transportadores de aniones orgánicos (OATs) 1 y 3 y lo excretan a la orina mediante la proteína resistente a polifármacos 4 (MRP4).

POSOLOGIA /DOSIFICACIÓN -MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento deberá iniciarse por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

Lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato puede administrarse con o sin alimentos.

Para asegurar la administración completa de la dosis, los comprimidos deben tragarse sin partir.

Alteración renal

Lamivudina

Las concentraciones de lamivudina aumentan en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, debido al descenso del clearance de creatinina que es inferior a 30 ml/min.

Tenofovir se elimina principalmente por el riñón. Debido al uso de tenofovir disoproxil fumarato en la práctica clínica se han notificado casos de fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal.

Teniendo en cuenta que tenofovir es secretado principalmente por los túbulos proximales renales, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deberán ser monitoreadas de cerca en pacientes con insuficiencia renal, y la dosis ajustada en cada caso. No podrán delinearse recomendaciones para pacientes no hemodializados con clearance de creatinina <10 ml/min.

Insuficiencia hepática

Lamivudina

Los datos obtenidos en pacientes con alteración hepática moderada a grave muestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática. Según estos datos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática moderada o grave, a menos que esté acompañada de alteración renal.

El leve incremento en la exposición a tenofovir en pacientes con deterioro hepático pronunciado parece no justificar realizar un ajuste de dosis en lo que respecta a la función hepática.

mente mayor en este grupo hasta la semana 96. Sin embargo, no hubo mayor riesgo de fracturas o evidencia de anomalías óseas clínicamente relevantes después de 144 semanas.

En otros ensayos (prospectivos y transversales), las disminuciones más pronunciadas en la DMO se observaron en los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato como parte de un régimen que contenía un inhibidor de la proteasa potenciado. Se deben considerar otros regímenes de tratamiento alternativos en los pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas.

Las anomalías óseas (que contribuyen rara vez a las fracturas) pueden asociarse con tubulopatía renal proximal.

Pacientes coinfectados por el VIH y el virus de la hepatitis B o C

Tenofovir disoproxil fumarato

Se observó un modesto incremento de la actividad de la transcriptasa inversa con mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. Los médicos deben consultar las directrices vigentes para el tratamiento óptimo de la infección por el VIH en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B (VHB).

En caso de tratamiento antiviral concomitante contra la hepatitis B o C, consulte también el prospecto correspondiente a esos medicamentos.

La interrupción del tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato en pacientes coinfectados por el VIH y el VHB puede asociarse con exacerbaciones agudas graves de la hepatitis. Los pacientes coinfectados por el VIH y el VHB que interrumpen el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato deben ser cuidadosamente monitoreados mediante seguimiento tanto clínico como de laboratorio durante al menos 6 meses tras la interrupción del tratamiento.

En pacientes con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, no se recomienda interrumpir el tratamiento ya que la exacerbación de la hepatitis postratamiento puede provocar una descompensación hepática.

Uso con determinados fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C

Se ha demostrado que la coadministración de tenofovir disoproxil fumarato y ledipasvir/sofosbuvir aumenta las concentraciones plasmáticas de tenofovir, especialmente cuando se utiliza junto con una pauta posológica contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil fumarato y un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). La seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de ledipasvir/sofosbuvir y un potenciador farmacocinético no se ha establecido. Se deben considerar los posibles riesgos y beneficios asociados a la coadministración de ledipasvir/sofosbuvir y tenofovir disoproxil fumarato administrado en combinación con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (por ejemplo atazanavir o darunavir), particularmente en los pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser cuidadosamente monitoreados con tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado deben ser controlados para detectar reacciones adversas relacionadas con tenofovir disoproxil fumarato.

Insuficiencia hepática

Las enzimas hepáticas no metabolizan el tenofovir ni el tenofovir disoproxil fumarato.

Pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una frecuencia aumentada de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada (TARC) y deben ser cuidadosamente monitoreados de acuerdo con las prácticas habituales. Si hay evidencia de empeoramiento de la función hepática en dichos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

PRECAUCIONES

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.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Lamivudina

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos. La probabilidad de aparición de interacciones metabólicas es baja, debido al limitado metabolismo, la baja unión a proteínas plasmáticas y al casi total clearance renal de la sustancia inalterada.

La administración de 160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol da lugar a un aumento en un 40% de la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprima; el componente sulfametoxazol no interacciona. No obstante, a menos que el paciente tenga una alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina. Lamivudina carece de efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante está justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente.

Debe evitarse la administración de lamivudina con dosis elevadas de cotrimoxazol para el tratamiento de neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) o toxoplasmosis. Deberá considerarse la posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados simultáneamente, en especial cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa a través del sistema de transporte catiónico orgánico, por ej. trimetoprima.

Otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan parcialmente por este mecanismo, no mostrando interacción con lamivudina. Los análogos de los nucleósidos (por ej. didanosina) como zidovudina, no se eliminan por este mecanismo, por lo que es improbable que interaccionen con lamivudina.

Dado que la actividad de la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre lamivudina y la cladribina. Por lo tanto, se desaconseja el uso concomitante de lamivudina con cladribina.

En el metabolismo de lamivudina no interviene CYP3A, siendo improbable que haya interacciones con los medicamentos que se metabolizan por este sistema (por ej. Ifs). La administración de zidovudina da lugar a un aumento del 13% de la exposición de zidovudina y a un aumento del 28 % en los niveles plasmáticos máximos. Se considera que esto carece de significación para la seguridad del paciente y, por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis.

Tenofovir disoproxil fumarato

Tenofovir disoproxil fumarato no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxil fumarato.

Tampoco debe administrarse Tenofovir disoproxil fumarato concomitantemente con defovir dipivoxil.

Puesto que tenofovir se elimina principalmente por los riñones, la coadministración de tenofovir disoproxil fumarato con medicamentos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa mediante proteínas de transporte TAOH1, TAOH 3 o MRP4 (p. ej.; zidovudir) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de tenofovir y/o de otros medicamentos administrados de forma conjunta.

Debe evitarse el uso de tenofovir disoproxil fumarato si en la actualidad o recientemente se está administrando un medicamento nefrotóxico. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, aminoglucósidos, amfotericina B, fosfarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, didofovir o interleferina-2.

Dado que tenofovir puede afectar a la función renal, se recomienda realizar un cuidadoso seguimiento cuando se administre de forma conjunta con tenofovir disoproxil fumarato. No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina. La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina produce 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. La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato junto a didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). Una disminución de la dosis a 250 mg de didanosina coadministrada con el tratamiento de tenofovir disoproxil fumarato se ha asociado con informes de altos porcentajes de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.

Otras interacciones

Las interacciones entre tenofovir disoproxil fumarato y otros medicamentos se incluyen a continuación en la Tabla 1 (el aumento está indicado como "↑"; la disminución, como "↓"; la ausencia de cambios, como "↔"; la administración dos veces al día, como "c/2 h"; y la administración una vez al día, como "c/24 h").

Tabla 1. Interacciones entre tenofovir disoproxil fumarato y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas (dosis en mg)	Efectos sobre las concentraciones de medicamento. Cambio porcentual medio en AUC, C _{máx} , C _{mín}	Recomendación relativa a la administración concomitante con 245 mg de tenofovir disoproxil (en forma de fumarato)
ANTIINFECIOSOS		
Antirretrovirales		
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir/Ritonavir (300 c/24 h/100 c/24 h/300 c/24 h)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% C _{máx} : ↓ 28% C _{mín} : ↓ 26% Tenofovir: AUC: ↑ 37% C _{máx} : ↑ 34% C _{mín} : ↑ 29%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.
Lopinavir/Ritonavir (400 c/12 h/100 c/12 h/300 c/24 h)	Lopinavir/ritonavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↑ 51%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.
Darunavir/Ritonavir (300/100 c/12 h/300 c/24 h)	Darunavir: Ningún efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{mín} : ↑ 37%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir puede potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser estrechamente monitorizada.
Inhibidores de la transcripción inversa análogos de nucleósidos (ITIANs)		
Didanosina	La administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina 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 la didanosina. Se han notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales. La coadministración de tenofovir disoproxil fumarato y didanosina en una dosis de 400 mg al día se ha asociado con una disminución significativa en el recuento de las células CD4, posiblemente debido a una interacción intracelular que incrementa el nivel de didanosina fosforilada (activa). La administración de una dosis menor de didanosina, 250 mg, junto con tenofovir disoproxil fumarato se ha asociado con un elevado número de casos de fallo virológico tras la evaluación de varias combinaciones empleadas en el tratamiento de la infección por VIH-1.	No se recomienda la administración concomitante de tenofovir disoproxil fumarato con didanosina.
Adefovir dipivoxil	AUC: ↔ C _{máx} : ↔	Tenofovir disoproxil fumarato no debe administrarse simultáneamente con adefovir dipivoxil.
Fármacos antivirales contra el virus de la hepatitis C		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg c/24 h) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg c/24 h/100 mg c/24 h) + Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/300 mg c/24 h)1	Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C _{máx} : ↑ 68% C _{mín} : ↑ 118% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ GS-3310072: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↑ 42%	No se recomienda ajuste de dosis. El aumento de la exposición a tenofovir podría potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir disoproxil fumarato, incluyendo alteraciones renales. La función renal debe ser cuidadosamente monitorizada.

Lamivudina

Los datos obtenidos en pacientes con alteración hepática moderada a grave demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática. De acuerdo a estos datos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, a menos que esté acompañada de insuficiencia renal.

Tenofovir disoproxil fumarato

No se han realizado importantes alteraciones en la farmacocinética de tenofovir en pacientes con problemas hepáticos, por lo que no se requiere un ajuste de la dosis.

Empleo en pediatría

Esta combinación sólo puede utilizarse en adultos mayores de 18 años.

Insuficiencia renal

Las guías de tratamiento recomiendan ajuste de dosis tanto para lamivudina como para tenofovir, por lo tanto esta dosis fija combinada debe evaluarse adecuadamente paciente por paciente.

Empleo en ancianos

No se disponen de datos específicos sobre la posología en personas de edad avanzada con VIH; sin embargo, se recomienda tener un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, tales como la disminución de la función renal, hepática, cardíaca y la alteración de los parámetros hematológicos; también deben tenerse en cuenta enfermedades concomitantes y otros tratamientos farmacológicos.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Tenofovir disoproxil fumarato

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los pacientes deben saber que se han notificado mareos durante el tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato.

Raza

Se desconoce la influencia de este de la raza en Lamivudina

Tenofovir disoproxil fumarato

No se ha estudiado la farmacocinética específica en diferentes grupos étnicos.

Género

Se desconoce este efecto con lamivudina

Tenofovir disoproxil fumarato

Lo conocido respecto a la farmacocinética de tenofovir en mujeres no indica un efecto importante asociado al sexo.

REACCIONES ADVERSAS

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento de la enfermedad causada por VIH con lamivudina.

A continuación se presentan las reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento, clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia.

Muy raras: Aplasia eritrocitaria pura.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Dolor de cabeza, insomnio.

Muy raras: Neuropatía periférica (o parestias).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos, síntomas nasales.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea.

Raras: Pancreatitis, aumento de la amilasa en suero.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST,ALT).

Raras: Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea, alopecia.

Raras: Angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Artralgia, alteraciones musculares.

Raras: Rabdomiolisis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, malestar general, fiebre.

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa

Tenofovir disoproxil fumarato

Las siguientes reacciones adversas fueron discutidas en otras secciones:

- Insuficiencia renal.
- Interacción con didanosina.
- Parámetros metabólicos.
- Síndrome de reconstitución inmune.
- Osteonecrosis.

Las reacciones adversas con sospecha (o al menos posibilidad) de estar relacionadas con el tratamiento a partir de la experiencia en ensayos clínicos y postcomercialización, 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 (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) o raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

Tabla 2. Tabla resumen de reacciones adversas asociadas con tenofovir disoproxil fumarato a partir de la experiencia en ensayos clínicos y post-comercialización.

Frecuencia	Tenofovir disoproxil fumarato
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Muy frecuente	Hipofosfatemia
Poco frecuente	Hipopotasemia
Rara	Acidosis láctica
	Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuente	Mareos
	Trastornos gastrointestinales
Muy frecuente	Diarrea, vómitos, náuseas
Frecuente	Flatulencia
Poco frecuente	Pancreatitis
	Trastornos hepatobiliares
Frecuente	Exantema
Rara	Angioedema
	Trastornos hepatobiliares
Frecuente	Incremento de transaminasas

	Emtricitabina: AUC: ↔ Rilpivirina: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↔	
	Tenofovir: AUC: ↑ 40% C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↑ 91%	
Sofosbuvir (400 mg c/24 h) + Efavirenz/Emtricitabina	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{máx} : ↓ 19%	No se requiere ajuste de dosis.
Tenofovir disoproxil fumarato (600 mg/200 mg/300 mg c/24 h)	GS-3310072: AUC: ↔ C _{máx} : ↓ 23%	
	Efavirenz: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↔	
	Emtricitabina: AUC: ↔ C _{máx} : ↔ C _{mín} : ↔	
	Tenofovir: AUC: ↔ C _{máx} : ↑ 25% C _{mín} : ↔	

1 Datos generados a partir de la administración simultánea de ledipasvir/sofosbuvir. La administración escalonada (12 horas de diferencia) proporcionó resultados similares. 2 El metabolito circulante predominante de sofosbuvir.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Lamivudina

La administración de lamivudina en los estudios de toxicidad con animales a dosis elevadas no se asoció con toxicidad en ningún órgano principal. Con las dosis más altas, se observaron efectos menores sobre los indicadores de la función hepática y renal, junto con reducciones ocasionales en el peso del hígado. Los efectos apreciados clínicamente relevantes fueron una reducción en el recuento de eritrocitos y neutropenia. Lamivudina no fue mutagénica en los ensayos con bacterias pero, como muchos análogos de nucleósidos, mostró actividad en un ensayo citogenético *in vitro* y en el ensayo de linfoma en ratón. Lamivudina no fue genotóxica *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas de alrededor de 40-50 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos previstos.

Como la actividad mutagénica *in vitro* de lamivudina no pudo confirmarse en las pruebas *in vivo*, se concluye que lamivudina no constituirá un riesgo de aparición de genotoxicidad en pacientes sometidos a tratamiento.

En un estudio de genotoxicidad transplacentaria realizado en monos se comparó zidovudina administrada sola con zidovudina combinada con lamivudina, con exposiciones equivalentes a las humanas. El estudio demostró que los fetos expuestos *in utero* a la combinación mantuvieron un nivel más elevado de incorporación del análogo de nucleósido al ADN en múltiples órganos fetales, y mostró evidencias de un mayor acortamiento de los telómeros que aquellos expuestos a la zidovudina sola. No está clara la significación clínica de estos hallazgos.

Los resultados de los estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados con ratas y ratones mostraron la ausencia de potencial carcinogénico relevante para el hombre.

Un estudio de fertilidad realizado en ratas, ha mostrado que lamivudina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras.

Tenofovir disoproxil fumarato

Los estudios no clínicos de farmacología de seguridad no muestran riesgos especiales para los seres humanos. Los hallazgos en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, perros y monos con niveles de exposición mayores o iguales a los niveles de exposición clínicos y con posible repercusión en el uso clínico incluyen toxicidad renal y ósea y un descenso en la concentración de fosfato sérico. La toxicidad ósea se diagnosticó como osteomalacia (monos) y reducción de la densidad mineral ósea (DMO) (ratas y perros). La toxicidad ósea en ratas y perros adultos jóvenes se produjo a exposiciones ≥ 5 veces la exposición en los pacientes pediátricos o adultos; se produjo toxicidad ósea en monos infectados jóvenes, a exposiciones muy altas después de la administración por vía subcutánea (≥ 40 veces la exposición en los pacientes).

Los resultados de los estudios en las ratas y monos indicaron que se produjo una disminución en la absorción intestinal de fosfatos atribuible al fármaco, con una posible reducción secundaria de la DMO.

Estudios de genotoxicidad revelaron resultados positivos en el ensayo *in vitro* de linfoma de ratón, resultados equívocos en una de las cepas usadas en el test de Ames y resultados ligeramente positivos en un test de SDA en hepatocitos primarios de rata. Sin embargo, el resultado fue negativo en un ensayo *in vivo* del micronúcleo de la médula ósea de ratón.

Los estudios de carcinogenicidad oral en ratas y ratones sólo revelaron una baja incidencia de tumores duodenales a una dosis extremadamente alta en ratones. Estos tumores no parecen ser de relevancia para humanos.

Los estudios de toxicidad para la reproducción en ratas y conejos no mostraron ningún efecto en los parámetros de apareamiento, fertilidad y embarazo ni en ningún parámetro fetal.

No obstante, el tenofovir disoproxil fumarato redujo el índice de viabilidad y peso de las crías en estudios peri-postnatales de toxicidad a dosis tóxicas para la madre.

El principio activo tenofovir disoproxil fumarato y sus principales productos de transformación persisten en el medio ambiente.

Embarazo

Lamivudina es categoría C y tenofovir categoría B. La seguridad en embarazo humano de esta dosis fija combinada no se ha establecido.

Lactancia

Como lamivudina/tenofovir disoproxil fumarato y los virus pasan a la leche materna, se recomienda que las madres que toman lamivudina no amamenten a sus niños. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus niños bajo ninguna circunstancia, a fin de evitar la transmisión del VIH postnatal y reacciones adversas serias potenciales en lactantes.

Lamivudina

Después de administrarse por vía oral, lamivudina se excretó en la leche materna en concentraciones similares a las halladas en suero.

Las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas para el VIH son muy bajas (< 4% de las concentraciones séricas maternas) y disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan 24 semanas de edad. No existen datos disponibles sobre la seguridad de lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad.

Tenofovir disoproxil fumarato

Se ha observado que tenofovir se excreta en la leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos del tenofovir en recién nacidos/niños. Por tanto, no debe utilizarse durante la lactancia.

Insuficiencia hepática

Rara	Esteatosis hepática, hepatitis
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy frecuente	Exantema
Rara	Angioedema
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco frecuente	Rabdomiolisis ¹ , debilidad muscular ¹
Rara	Osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas) ^{1,2} , miopatía ¹ y urinarios
	Trastornos renales y urinarios
Poco frecuente	Incremento de creatinina, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi)
Rara	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda) ¹ , diabetes insípida nefrogénica.
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuente	Astenia

1 Esta reacción adversa puede ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal. En ausencia de ésta, no se considera que esté causalmente asociada a tenofovir disoproxil fumarato.

2 Esta reacción adversa fue identificada mediante la vigilancia post-comercialización, pero no se observó en los ensayos clínicos aleatorizados controlados o en el programa de accesos expandido de tenofovir disoproxil fumarato. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a tenofovir disoproxil fumarato en ensayos clínicos aleatorizados controlados y en el programa de acceso expandido.

SOBREDOSIFICACIÓN

Lamivudina

La administración de dosis muy elevadas de lamivudina, en estudios de toxicidad aguda con animales, no causó toxicidad en ningún órgano.

Se dispone de datos limitados sobre las consecuencias de la ingestión de sobredosis agudas en humanos. No hubo fallecimientos y los pacientes se recuperaron. No se han identificado síntomas o signos específicos después de dichas sobredosis.

En caso de sobredosis, se vigilará al paciente y se aplicará el tratamiento de soporte estándar que se requiera. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodilísis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque esto no se ha estudiado.

Tenofovir disoproxil fumarato

En caso de sobredosis, debe vigilarse al paciente por si hay evidencia de toxicidad, y administrarse tratamiento de apoyo si fuera necesario.

Tenofovir disoproxil fumarato se puede eliminar mediante la hemodilísis; la media de aclaramiento durante la hemodilísis de tenofovir es 134 ml/min. Se desconoce si el 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 pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN

30 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura no mayor de 30°C. No congelar ni freezezar. Preservar de la humedad.

ADVERTENCIA DE USO

Este producto está envasado en un blister especial para protegerlo de la humedad. No coloque los comprimidos recubiertos en pastilleros, sólo sáqueles del blister al momento de usarlo

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica"
Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.357

Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.,
Calle 3 N° 519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires
Director Técnico: Pablo Da Pos – Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 13/03/17

