

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	TENOFOVIR
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	300 mg
Presentación:	Estuche por un frasco de PEAD con 30 tabletas.
Titular del Registro Sanitario, país:	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba.
Fabricante, país:	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) NOVATEC. Planta NOVATEC.
Número de Registro Sanitario:	M-20-047-J05
Fecha de Inscripción:	25 de junio de 2020
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Tenofovir disoproxilo (eq. a 300 mg de fumarato de tenofovir disoproxilo)	245,0 mg
Lactosa monohidratada	95,0 mg
Plazo de validez:	18 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Infección por VIH-1 en adultos asociado con otros antirretrovirales.

Infección por VIH-1 en adolescentes de 12 a 18 años con resistencia a los ITIAN o toxicidades que impidan uso de fármacos de 1ª línea.

Infección por VIH-1 en combinación otros fármacos antirretrovirales en niños de 6 a 12 años, con p.c. de 17 kg a 35 kg con resistencia a los ITIAN o toxicidades que impidan uso de fármacos de 1ª línea.

Infección por VIH-1 en combinación otros fármacos antirretrovirales en niños de 2 a 6 años con resistencia a los ITIAN o toxicidades que impidan uso de fármacos de 1ª línea (sólo granulado). Elección en pretratados basada en prueba de resistencia viral y/o historial de tratamiento.

Hepatitis B crónica en adultos, adolescentes de 12 a 18 años, niños de 6 a 12 años con p.c. 17 kg a 35 kg y pacientes pediátricos de 2 a 18 años para quienes no sea adecuada una forma farmacéutica sólida con: enfermedad hepática compensada y evidencia de enfermedad inmune activa, es decir, replicación viral activa y niveles séricos de ALT persistentemente elevados o evidencia histológica de inflamación de moderada a grave y/o fibrosis.

Hepatitis B crónica en adultos con enfermedad hepática descompensada.

Hepatitis B crónica en adultos con evidencia de resistencia del virus de la hepatitis B a lamivudina.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de su formulación.

Niños < 2 años.

Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

Sin datos en > 65 años.

No recomendado en niños con I.R. ni en adultos con Clcr < 10 ml/min no sometidos a hemodiálisis.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños < 2 años.

Realizar análisis de anticuerpos a pacientes infectados por VHB.

Tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión sexual.

No administrar con: otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxilo o tenofovir alafenamida, adefovir dipivoxil, didanosina (notificado raramente pancreatitis y acidosis láctica, en algunos casos mortales), fármacos nefrotóxicos (o uso reciente) como aminoglicósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2, si es inevitable.

Control semanal de función renal.

Elevada tasa de fallo virológico y resistencias en estadios tempranos con triple terapia en régimen 1 vez/día: tenofovir/lamivudina + abacavir o didanosina.

Riesgo de: fallo renal, I.R., elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo Síndrome de Fanconi).

Anormalidades óseas (que contribuyen rara vez a fracturas) que pueden asociarse con tubulopatía renal proximal (considerar tratamiento alternativo en pacientes con osteoporosis que presenten un alto riesgo de fracturas); valorar beneficio/riesgo con I.R.; Clcr < 50 ml/min.

Ajustar dosis y monitorizar respuesta clínica y función renal; evaluar función renal (Clcr y fosfato sérico) antes de iniciar tratamiento, tras 2-4 semanas de tratamiento, tras 3 meses de tratamiento y cada 3-6 meses a partir de entonces en los pacientes sin factores de riesgo renal (si hay riesgo de I.R., monitorizar + frecuentemente). Si fosfato sérico es < 1,5 mg/dl o Clcr < 50 ml/min, repetir en 1 semana la evaluación de la función renal (incluyendo la medición de la concentración de glucosa y potasio en sangre y glucosa en orina); considerar suspensión si Clcr < 50 ml/min o fosfato sérico < 1 mg/dl o en caso de descenso progresivo de la función renal cuando no se haya identificado otra causa. En niños se han descrito alteraciones sugestivas de tubulopatía renal proximal (monitorizar como en adultos,

interrumpir tratamiento si aparece I.R. y consultar un nefrólogo en caso de alteraciones óseas. Si fosfato sérico < 3 mg/dl repetir en 1 semana evaluación de función renal).

Riesgo incrementado de fracaso renal agudo si se administra con AINE (en dosis altas o administración múltiple) o en combinación con un IP potenciado con ritonavir o cobicistat (monitorizar).

No recomendado con medicamentos que se eliminan por la misma vía renal (incluyendo proteínas de transporte TAOh 1, TAOh 3, MRP 4).

Coinfección VHB, riesgo mayor de reacciones adversas hepáticas graves (brotes hepáticos graves que a veces pueden provocar la muerte en pacientes con enfermedad hepática descompensada). Coinfectados VHB control mínimo cada 6 meses tras suspensión por riesgo de agudización de hepatitis (no interrumpir con enfermedad hepática avanzada o cirrosis, riesgo de descompensación); sin datos de eficacia en coinfectados con VHC o VHD; seguridad no establecida en tratamiento concomitante con ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir + potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat); valorar riesgo/beneficio en ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir + IP potenciado (atazanavir o darunavir); en I.H. preexistente (incluyendo hepatitis crónica activa), mayor frecuencia de anomalías de función hepática (monitorizar e interrumpir si empeoramiento).

Riesgo de: aumento en peso corporal y en niveles de glucosa y lípidos en sangre. Disfunción mitocondrial en niños expuestos in útero.

Síndrome de reconstitución inmune con inmunodeficiencia grave.

Trastornos autoinmunitarios (p.ej. enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune).

Osteonecrosis (vigilar dolor/rigidez articular y dificultad de movimiento).

Pacientes con diabetes mellitus.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

No procede.

Efectos indeseables:

Frecuentes: Hipofosfatemia, Hipopotasemia¹, mareos, dolor de cabeza, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, incremento de transaminasas, exantema, astenia, cansancio.

Ocasionales: pancreatitis, flatulencia, rabdomiolisis, debilidad muscular, incremento de creatinina.

Raras: acidosis láctica, pancreatitis, esteatosis hepática, hepatitis, angioedema, osteomalacia (manifestada como dolor de huesos y que contribuye rara vez a fracturas), miopatía, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, tubulopatía renal proximal (incluyendo síndrome de Fanconi), nefritis (incluyendo nefritis intersticial aguda), diabetes insípida nefrogénica.

Posología y modo de administración:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 1 tableta una vez al día con o sin alimentos.

Niños mayores de 2 años: 8 mg/kg/día hasta un máximo de 300 mg/día, con o sin alimentos.

La posología debe ajustarse en caso de deterioro renal en base al clearance de creatinina basal < 50 ml/min. Se sugiere el ajuste de dosis de acuerdo a la tabla y la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben monitorearse cuidadosamente en estos pacientes.

Dosis omitida Si un paciente omite una dosis de tenofovir en el plazo de 12 horas desde la hora normal de administración, debe tomar tenofovir lo antes posible con alimentos, y continuar su pauta habitual de administración. Si un paciente omite una dosis de tenofovir

más de 12 horas y es casi la hora de su siguiente dosis, no debe tomar la dosis omitida y simplemente debe continuar la pauta habitual de administración. Si el paciente vomita en el plazo de 1 hora después de tomar tenofovir, debe tomar otro comprimido. Si vomita más de 1 hora después de tomar tenofovir, no es necesario que tome otra dosis

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No recomendado con: otros medicamentos que contengan tenofovir disoproxil o tenofovir alafenamida; adefovir dipivoxil; didanosina; sofosbuvir/velpatasvir con pautas de tratamiento que contengan efavirenz.

Concentración aumentada por: fármacos que reducen función renal o que compiten por secreción tubular activa mediante proteínas de transporte TAOH 1, TAOH 3, MRP 4.

Evitar con: fármacos nefrotóxicos (p.ej. aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, ganciclovir, pentamidina, vancomicina, cidofovir o interleucina-2).

Cuidadoso control de función renal con: tacrolimús.

Exposición aumentada por: atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, sofosbuvir/velpatasvir + raltegravir + emtricitabina/tenofovir disoproxil, sofosbuvir/velpatasvir + emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil. Monitorizar función renal.

Concentración plasmática aumentada y mayor riesgo de reacciones adversas con: ledipasvir/sofosbuvir + potenciador farmacocinético (p.ej. ritonavir o cobicistat), sofosbuvir/velpatasvir + potenciador farmacocinético (p.ej. ritonavir o cobicistat) o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir + potenciador farmacocinético (p.ej. ritonavir o cobicistat). Usar con precaución y monitorizar la función renal.

Precaución y monitorizar función renal con: ledipasvir/sofosbuvir + efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir + emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil, ledipasvir/sofosbuvir + dolutegravir + emtricitabina/tenofovir disoproxil.

Uso en Embarazo y lactancia:

E: Categoría de riesgo B. Indicado en caso de que sea estrictamente necesario.

LM: Se excreta en la leche materna.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitorizado para determinar los síntomas de toxicidad, instaurando un tratamiento de apoyo si fuera necesario. El tenofovir se elimina de manera eficiente por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: J05AF07 Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa reversa

El tenofovir disoproxil es un medicamento antirretroviral que se utiliza para tratar la infección por VIH, o VHB, o ambas. Tenofovir es un nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa que se conoce generalmente como INTI y actúa interfiriendo en la función normal de una enzimas (en el caso de VIH la transcriptasa inversa y en hepatitis B la ADN polimerasa) que son esenciales para que los virus se reproduzcan.

Es un nucleósido diéster fosfonato acíclico análogo del monofosfato de adenosina. 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 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. También es un débil inhibidor del ADN polimerasa alfa de mamíferos y ADN polimerasa mitocondrial.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

El tenofovir disoproxil fumarato es un profármaco éster soluble en agua, el cual se convierte rápidamente *in vivo* en tenofovir y formaldehído. Intracelularmente el tenofovir se convierte en tenofovir monofosfato y en el componente activo tenofovir difosfato. Tras la administración oral de tenofovir disoproxil fumarato en pacientes infectados por VIH, tenofovir disoproxil fumarato es rápidamente absorbido y convertido en tenofovir. La administración de dosis múltiples de tenofovir disoproxil fumarato con una comida en pacientes infectados por VIH ocasionó unos valores de tenofovir de $C_{máx}$, AUC, y C_{min} de 326 ng/ml, 3.324 ng·h/ml y 64,4 ng/ml, respectivamente. 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 fue aproximadamente de 25%. La administración de tenofovir disoproxil fumarato con una comida *grasa* mejoró la biodisponibilidad oral con un incremento del AUC de tenofovir de aproximadamente un 40% y de la $C_{máx}$ de aproximadamente un 14%.

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.

Después de su administración intravenosa el volumen de distribución de tenofovir en estado de equilibrio es de aproximadamente 800 ml/kg. Después de la administración oral del tenofovir, el fármaco se distribuye a la mayoría de los tejidos, alcanzándose las concentraciones más altas en riñón, hígado y contenido intestinal (ensayos preclínicos). El tenofovir se une a las proteínas del plasma en < 7%.

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 0,0 a 25 µg/ml. El volumen de distribución estable es $1,3 \pm 0,6$ L/Kg por vía IV y de $1,2 \pm 0,4$ L/Kg, después de la administración intravenosa de 3,0 mg/kg.

El tenofovir no es sustrato, inhibidor o inductor de las principales isoenzimas hepáticas CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, o CYP1A1/2) y, por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas con y medicamentos metabolizados por CYP450.

El tenofovir es excretado principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, excretándose aproximadamente un 70-80% 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. Después de la administración oral de una dosis única de tenofovir, la vida media de eliminación de tenofovir es de aproximadamente 17 horas. Después de dosis orales múltiples de tenofovir 300 mg una vez al día (con alimentos), $32 \pm 10\%$ de la dosis administrada se recupera en la orina dentro de las 24 horas. Tenofovir es eliminado por combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa.

Toxicología

Se han realizado estudios de carcinogénesis a largo plazo con Fumarato de tenofovir disoproxil oral en ratones y ratas en las que utilizaron exposiciones hasta aproximadamente 16 veces (ratones) y 5 veces (ratas) las observadas en humanos a las dosis terapéuticas para la infección VIH-1. En la dosis más alta en ratones hembra, se incrementaron los adenomas hepáticos. En ratas, el estudio fue negativo en lo que se refiere a resultados cancerígenos a exposiciones de hasta 5 veces en humanos a la dosis terapéutica.

Los hallazgos en los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, perros y monos con niveles de exposición mayores o iguales a los niveles de exposición clínicos 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 (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 ósea.

El Fumarato de tenofovir disoproxil fue mutagénico en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro* negativo en un ensayo *in vitro* de mutagenicidad bacteriana (test de Ames). En un ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*, el Fumarato de tenofovir disoproxil fue negativo cuando se administró a ratones machos.

No se observaron efectos sobre la fertilidad, rendimiento en el apareamiento o el desarrollo embrionario temprano cuando el Fumarato de tenofovir disoproxil se administró a ratas macho a una dosis equivalente a 10 veces la dosis humana, durante 28 días antes del apareamiento y hasta ratas hembras desde 15 días antes del apareamiento hasta el día siete de la gestación. Hubo, sin embargo, una alteración del ciclo estral en las ratas hembras.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 25 de junio de 2020.