



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-500-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 4 de Febrero de 2020

Referencia: 1-0047-2001-000080-18-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000080-18-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones APOTEX SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial APO-TENOFOVIR y nombre/s genérico/s TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma APOTEX SA.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 20/01/2020 14:19:03, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 20/01/2020 14:19:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 09/12/2019 13:19:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 09/12/2019 13:19:03 .

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000080-18-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.02.04 10:36:49 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.02.04 10:37:18 -03:00

APO-TENOFOVIR
TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300MG
Comprimidos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Canadiense

FORMULA

Cada comprimido contiene 300 mg de Tenofovir disoproxil fumarato.

Excipientes: lactosa anhidra, crospovidona, estearato de calcio, dióxido de silicio coloidal, alcohol polivinílico, polietilenglicol 8000, talco, dióxido de titanio, indigotina Al laca 12-14% (azul # 2).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antirretroviral, perteneciente al grupo de los análogos de nucleósidos y nucleótidos, inhibidores de la transcriptasa inversa.

Código ATC: J05AF07

INDICACIONES

Infeción por VIH-1

APO-TENOFOVIR/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO comprimidos está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1 en pacientes a partir de los 12 años.

Hepatitis B Crónica

APO-TENOFOVIR/TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO comprimidos está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes a partir de los 18 años, con:

- Enfermedad hepática compensada, con evidencia de replicación vírica activa, con elevados niveles de alanina aminotransferasa (ALT) en suero o evidencia de fibrosis (en base a biopsia de hígado o a un procedimiento no invasivo).
- Evidencia de virus de la hepatitis B resistente a la lamivudina.
- Enfermedad hepática descompensada.

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años no ha sido establecida.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

El tenofovir disoproxil fumarato es un profármaco di éster hidrosoluble del principio activo tenofovir análogo de la adenosina monofosfato. El tenofovir disoproxil fumarato requiere la hidrólisis inicial del di éster (esterasas no específicas en la sangre y los tejidos) para su conversión a tenofovir, y fosforilaciones subsiguientes por medio de enzimas celulares para formar el difosfato de tenofovir (un terminador de cadenas obligado). El difosfato de tenofovir inhibe la actividad de la retrotranscriptasa del VIH y de la polimerasa del VHB al competir con el sustrato natural de 5'trifosfato de desoxiadenosina y, después de la incorporación al ADN, por la terminación de la cadena del mismo.

FARMACODINÁMICA

Actividad en VIH-1

Se evaluó la actividad antivírica *in vitro* del tenofovir contra las cepas aisladas clínicas y de laboratorio del VIH-1 en las líneas celulares linfoblastoides, células monocito-macrofágicas primarias y linfocitos sanguíneos periféricos. Los valores de IC50 del tenofovir estuvieron en el intervalo entre 0,04-8,5 mcM.

El tenofovir desplegó una actividad antivírica *in vitro* contra los subtipos del VIH-1: A, B, C, D, E, F, G y O (valores IC50 de 0,5 a 2,2 mcM).

Los efectos antivíricos del tenofovir disoproxil fumarato como monoterapia en la reducción de la viremia del VIH-1 y la relación con la dosis fueron evaluados en estudios clínicos de fase 1 en pacientes infectados por VIH con y sin experiencia de tratamiento. Las dosis de tenofovir disoproxil fumarato en un rango de 75 mg a 600 mg una vez al día dieron como resultado disminuciones estadísticamente significativas en los niveles de ARN del VIH-1 en plasma en comparación con el placebo. En una población mixta de pacientes con y sin experiencia de tratamiento que recibió 28 días de dosis diarias repetidas con tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día la disminución promedio del nivel de ARN del VIH-1 en plasma fue 1,22 log₁₀ copias/ml.

Actividad en VHB

Se evaluó la actividad antivírica *in vitro* de tenofovir contra el VHB en la línea celular HepG2 2.2.15. Los valores de EC50 del tenofovir estuvieron en el intervalo entre 0,14 y 1,5 mcM, con valores de CC50 (50% concentración citotóxica) >100 mcM. El difosfato de tenofovir inhibe la polimerasa recombinante del VIH-1 con una Ki (constante de inhibición) de 0,18 mcM. En estudios de combinación de fármacos llevados a cabo *in vitro* sobre tenofovir con los inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa anti-VHB, lamivudina, telbivudina y entecavir, se observó actividad anti-VHB adicional. Se observaron otros efectos levemente sinérgicos con la combinación de tenofovir y emtricitabina.

FARMACOCINÉTICA

En un ensayo realizado, se evaluaron las farmacocinéticas del tenofovir administrado por vía intravenosa en (N=16). Tras la administración intravenosa de tenofovir 1,0 y 3,0 mg/kg, la farmacocinética resultaron proporcionales a la dosis, con excepción de la semivida terminal estimada (5,3 y 7,8 horas, respectivamente). Las farmacocinéticas del tenofovir no resultaron afectadas por la repetición de la dosis en el grupo que recibió 1,0 mg/kg/día, con excepción de la semivida (5,3 el día 1 vs. 7,7 el día 14) y el volumen de distribución (763 vs. 1320 mL/kg). Respecto de la dosis de 3,0 mg/kg/día, se observó una disminución aproximada del 27% en la eliminación sérica del tenofovir al cabo de 7 días de un esquema de administración de una vez al día; la eliminación por vía renal y la semivida terminal estimada también fueron significativamente diferentes.

La farmacocinética del tenofovir luego de la administración de tenofovir disoproxil fumarato fue evaluada en ayunas en pacientes infectados por VIH y en voluntarios sanos, y ha dado resultados similares. La semivida terminal estimada en los pacientes infectados por VIH medida a lo largo de 24 horas fue de aproximadamente 12-13 hr y, para pacientes sanos, evaluada a lo largo de 48 horas, fue de aproximadamente 17 horas.

No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de tenofovir en equilibrio con dosis normalizada en un rango de dosis de 75 a 600 mg.
La exposición al tenofovir al cabo de 8 y 28 días fue levemente más alta que las observadas tras la primera dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

-Pacientes pediátricos

Se evaluaron todas las farmacocinéticas del tenofovir en 8 pacientes adolescentes infectados por VIH-1 (12 a <18 años). Todos los pacientes pediátricos estaban recibiendo tenofovir disoproxil fumarato con un inhibidor de proteasa reforzado con ritonavir. La C_{max} y el AUC_{tau} (\pm SD) promedio son: $0,38 \pm 0,13$ mcg/mL y $3,39 \pm 1,22$ mcg•hr/mL, respectivamente. La exposición al tenofovir alcanzada en pacientes adolescentes que recibían dosis orales diarias de tenofovir disoproxil fumarato de 300 mg fue similar a las exposiciones alcanzadas en adultos que recibían la misma dosis diaria vía oral.

- Pacientes geriátricos

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en ancianos.

-Pacientes con deterioro hepático

Las enzimas hepáticas no metabolizan el tenofovir ni el tenofovir disoproxil. No se observan cambios farmacocinéticos clínicamente relevantes en pacientes con enfermedad hepática. En consecuencia, no se requiere ajuste de la dosis en pacientes con este tipo de afección.

-Pacientes con deterioro renal

La farmacocinética del tenofovir se altera en los pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes no infectados por el VIH, no infectados por el VHB, con una eliminación de creatinina <50 mL/min., o con insuficiencia renal terminal (ESRD, por su sigla en inglés) que requirió diálisis, aumentaron la C_{max} y el $AUC_{0-\infty}$ del tenofovir.

Parámetros farmacocinéticos (Promedio \pm SD) del tenofovir* en pacientes con grados variables de función renal

Eliminación de creatinina Valores iniciales (mL/min)	>80 (N=3)	50-80 (N=10)	30-49 (N=8)	12-29 (N=11)
C_{max} (ng/mL)	335,5 + 31,8	330,4 + 61,0	372,1 + 156,1	601,6 + 185,3
AUC_{∞} (ng•hr/mL)	2184,5 + 257,4	3063,8 + 927,0	6008,5 + 2504,7	15984,7 + 7223,0
CL/F (mL/min)	1043,7 + 115,4	807,7 + 279,2	444,4 + 209,8	177,0 + 97,1
CL _{renal} (mL/min)	243,5 + 33,3	168,6 + 27,5	100,6 + 27,5	43,0 + 31,2

* 300 mg, dosis única de tenofovir disoproxil fumarato

Por lo tanto, se recomienda que el intervalo de la dosis para el tenofovir disoproxil fumarato se modifique en los pacientes con una eliminación de creatinina <50 mL/min., o en los pacientes con una ESRD que requiere diálisis.

Las recomendaciones relacionadas con el intervalo de la dosis se basan en la representación de los datos farmacocinéticos de una dosis única en pacientes no infectados por VIH y no infectados por VHB con grados variables de insuficiencia renal, que incluyen la insuficiencia renal terminal, la cual requiere hemodiálisis. La seguridad y eficacia de estas recomendaciones sobre el ajuste del intervalo

de la dosis no han sido clínicamente evaluadas en la insuficiencia renal moderada a intensa. En consecuencia, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser controladas de cerca en estos pacientes.

Recomendación de dosis para pacientes con alteración en la eliminación de creatinina

Eliminación de creatinina (mL/min) ¹	Pacientes en hemodiálisis		
	≥50	30-49	10-29
Intervalo de dosis recomendado – 300 mg	Cada 24 horas	Cada 48 horas	Cada 72 a 96 horas
	Cada 7 días o después de un total de aproximadamente 12 horas de diálisis		

1. Calculada usando un peso corporal ideal (persona delgada).

2. Generalmente una vez por semana asumiendo que se realizan tres sesiones de hemodiálisis por semana de aproximadamente 4 horas de duración. APO-TENOFOVIR se debe administrar luego de completar la diálisis.

No es necesario ajustar la dosis de tenofovir disoproxil fumarato, comprimidos (300 mg), en pacientes con insuficiencia renal leve (eliminación de creatinina: 50–80 mL/min). Se deben realizar controles de rutina respecto de la eliminación de creatinina, del fósforo sérico, de la glucosa en orina y de la proteinuria en pacientes con insuficiencia renal leve.

La farmacocinética del tenofovir no se ha evaluado en pacientes que no requieren diálisis, con una eliminación de creatinina <10 mL/min.; en consecuencia, no se dispone de recomendación para la dosis para estos pacientes.

No se dispone de datos como para realizar recomendaciones de la dosis en pacientes adolescentes con insuficiencia renal.

-Pacientes con deterioro hepático

Se ha estudiado la farmacocinética del tenofovir después de una dosis única de 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato en 8 pacientes no infectados por el VIH, no infectados por el VHB, con insuficiencia hepática moderada y 8 pacientes no infectados por el VIH con insuficiencia hepática grave. No hubo alteraciones importantes en las propiedades farmacocinéticas del tenofovir en pacientes con insuficiencia hepática, en comparación con los pacientes con una función hepática normal. No se requiere cambio alguno en la dosis del tenofovir disoproxil fumarato en pacientes con insuficiencia hepática.

-Raza

No hubo un número suficiente de grupos raciales y étnicos diferentes a la raza blanca como para poder determinar adecuadamente las potenciales diferencias farmacocinéticas entre estas poblaciones.

-Sexo

No existe un efecto importante según el sexo.

Absorción: La biodisponibilidad oral del tenofovir del tenofovir disoproxil fumarato en los pacientes en ayunas es de aproximadamente el 25 %. Después de la administración por vía oral de una dosis única de tenofovir disoproxil fumarato de 300 mg a pacientes infectados por el VIH-1, en ayunas, las concentraciones máximas (C_{max}) en suero se alcanzan en $1,0 \pm 0,4$ horas. Los valores de la C_{max} y del AUC son: 296 ± 90 ng/mL y 2287 ± 685 ng•hr/mL, respectivamente.

Distribución: La unión *in vitro* del tenofovir a las proteínas en el plasma humano o a las proteínas séricas es inferior al 0,7 % y al 7,2 %, respectivamente, en el intervalo de concentración de tenofovir

de 0,01 a 25 mcg/ml. El volumen de distribución en estado de equilibrio es de $1,3 \pm 0,6$ L/kg y de $1,2 \pm 0,4$ L/kg después de una administración intravenosa de tenofovir de 1,0 mg/kg, y 3,0 mg/kg.

Biotransformación/Eliminación: Los estudios *in vitro* indican que ni el tenofovir disoproxil ni el tenofovir son sustratos de las enzimas CYP. Después de la administración intravenosa de tenofovir, aproximadamente entre el 70 y el 80 % de la dosis se recupera en la orina como tenofovir inalterado en las 72 horas siguientes. Después de la administración de múltiples dosis orales de tenofovir disoproxil fumarato de 300 mg una vez al día (con alimentos), el 32 ± 10 % de la dosis administrada se recupera en la orina en el lapso de 24 horas.

El tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Puede haber competencia por la eliminación con otros compuestos que también se eliminan por vía renal.

POSOLÓGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos:

Para el tratamiento del VIH o de la hepatitis B crónica: La dosis de APO-TENOFOVIR (tenofovir disoproxil fumarato) es 300 mg una vez al día, por vía oral, con o sin alimentos.

En el tratamiento de la hepatitis B crónica, se desconoce la duración óptima del tratamiento. APO-TENOFOVIR se puede interrumpir si se observa una pérdida del HBsAg o seroconversión del HBsAg.

Pacientes adolescentes con infección por VIH-1 (12 años y mayores):

Peso corporal ≥ 35 kg: Tomar un comprimido de 300 mg de APO-TENOFOVIR una vez al día por vía oral, con o sin alimentos.

Ajuste de la dosis para la insuficiencia renal:

Se produjeron exposiciones al fármaco significativamente mayores cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato a pacientes con insuficiencia renal moderada a intensa.

En consecuencia, se debería ajustar el intervalo de la dosis de APO-TENOFOVIR en los pacientes con valores de referencia de eliminación de creatinina de < 50 mL/min usando las recomendaciones según la siguiente tabla:

Recomendación de dosis para pacientes con alteración en la eliminación de creatinina

	Eliminación de creatinina (mL/min) ¹			Pacientes en hemodiálisis
	≥ 50	30-49	10-29	
Intervalo de dosis recomendado – 300 mg	Cada 24 horas	Cada 48 horas	Cada 72 a 96 horas	Cada 7 días o después de un total de aproximadamente 12 horas de diálisis

1. Calculada usando un peso corporal ideal (persona delgada).

2. Generalmente una vez por semana asumiendo que se realizan tres sesiones de hemodiálisis por semana de aproximadamente 4 horas de duración. APO-TENOFOVIR se debe administrar luego de completar la diálisis.

Las recomendaciones relacionadas con el intervalo de la dosis se basan en la representación de los datos farmacocinéticos de una dosis única en pacientes no infectados por VIH y no infectados por VHB con grados variables de insuficiencia renal, que incluyen la insuficiencia renal terminal, la cual requiere hemodiálisis. La seguridad y eficacia de estas recomendaciones sobre el ajuste del intervalo de la dosis no han sido clínicamente evaluadas en la insuficiencia renal moderada a intensa. En consecuencia, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser controladas de cerca en estos pacientes.

No es necesario ajustar la dosis de tenofovir disoproxil fumarato, comprimidos (300 mg), en pacientes con insuficiencia renal leve (eliminación de creatinina: 50–80 mL/min). Se deben realizar controles de rutina respecto de la eliminación de creatinina, del fósforo sérico, de la glucosa en orina y de la proteinuria en pacientes con insuficiencia renal leve.

La farmacocinética del tenofovir no se ha evaluado en pacientes que no requieren diálisis, con una eliminación de creatinina <10 mL/min.; en consecuencia, no se dispone de recomendación para la dosis para estos pacientes.

No se dispone de datos como para realizar recomendaciones de la dosis en pacientes adolescentes con insuficiencia renal.

Dosis omitidas:

Si un paciente omite una dosis en su esquema regular de administración, pero luego la recuerda ese mismo día, debe tomar la dosis omitida inmediatamente. La dosis siguiente se deberá tomar según el esquema regular de administración al día siguiente. El paciente no debe tomar 2 dosis de APO-TENOFOVIR al mismo tiempo para compensar la dosis omitida.

MODO DE ADMINISTRACION

Vía oral, una vez al día, con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Contraindicado en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El Tenofovir disoproxil fumarato no se debe usar en combinación con los siguientes fármacos:

- Productos que contienen tenofovir DF (comprimidos de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, comprimidos de emtricitabina/rilpivirina/tenofovir disoproxil fumarato, comprimidos de elvitegravir/cobicistato/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o comprimidos de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato).
- Productos que contienen tenofovir alafenamida (comprimidos de emtricitabina/tenofovir alafenamida o comprimidos de elvitegravir/cobicistato/emtricitabina/tenofovir alafenamida).
- Comprimidos de adefovir dipivoxilo

Los estudios clínicos llevados a cabo en pacientes infectados por VIH han demostrado que ciertos regímenes que solo contienen tres inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa (NRTI, por su sigla en idioma inglés) en general son menos eficaces que los regímenes con tres fármacos que contienen dos NRTI en combinación con un inhibidor de la retrotranscriptasa no nucleosídico o un inhibidor de la proteasa del VIH-1. En particular, se ha informado una precoz insuficiencia vírica y elevadas tasas de mutaciones de resistencia. Los regímenes con tres nucleósidos se deberían usar,

en consecuencia, con precaución. Los pacientes cuyo tratamiento involucra un régimen de tres nucleósidos solamente deben ser atentamente monitorizados y se debe considerar en esos casos la modificación del tratamiento.

IMPORTANTE

Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Se han informado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos nucleosídicos, que incluyen al tenofovir disoproxil fumarato solo o en combinación con otros antirretrovirales. La obesidad y la prolongada exposición a los nucleósidos pueden ser factores de riesgo. El tratamiento debe suspenderse en todo paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran una acidosis láctica o una pronunciada hepatotoxicidad.

Exacerbación post-tratamiento de la hepatitis

Se han informado graves exacerbaciones agudas de la hepatitis en pacientes infectados con VHB que han interrumpido el tratamiento anti-hepatitis B, el cual incluye tenofovir disoproxil fumarato. Se debería controlar de cerca la función hepática mediante un seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses en pacientes que interrumpieron el tratamiento anti-hepatitis y de ser apropiado, se puede garantizar la reanudación del tratamiento anti-hepatitis B.

Nefrotoxicidad

Se han informado casos de alteraciones renales, que incluyen casos de insuficiencia renal aguda y el síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave) con el uso de tenofovir disoproxil fumarato durante la práctica clínica.

Se recomienda calcular la eliminación de creatinina en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y cuando resulte clínicamente apropiado

Efectos endócrinos y sobre el metabolismo

Los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral. Los cambios en el control de la enfermedad y en el estilo de vida también pueden ser factores que contribuyan. Se debería considerar la medición de lípidos en suero y de glucosa en sangre. Los trastornos con los lípidos y las elevaciones de la glucosa en sangre se deben tratar según corresponda clínicamente.

Pancreatitis

Se han producido casos de pancreatitis durante el tratamiento con regímenes combinados que incluyeron tenofovir disoproxil fumarato. Se debe tener especial cuidado al administrar análogos de nucleósidos a pacientes con antecedentes de pancreatitis o factores de riesgo que puedan desencadenar una pancreatitis. Se debe suspender el tratamiento si se sospecha que un paciente padece pancreatitis.

Enfermedad hepática

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con antirretrovirales tienen mayor riesgo de padecer efectos adversos hepáticos graves y potencialmente mortales. En el caso de la

administración de un tratamiento antivírico concomitante para la hepatitis B o C, sírvase también consultar la información importante sobre el producto para estas especialidades farmacéuticas.

Efectos óseos

En pacientes infectados por VIH, tratados con tenofovir disoproxil fumarato se observaron disminuciones en la densidad mineral ósea (BMD, por su sigla en idioma inglés) de referencia en la columna lumbar y en la cadera. Se informaron también fracturas clínicamente relevantes. Se debería considerar una evaluación ósea en pacientes con antecedentes de fracturas óseas patológicas o que están en riesgo de padecer osteopenia, como los pacientes co-infectados con VHB y VIH o los pacientes bajo tratamiento extendido con corticosteroides. Aunque el efecto de la suplementación con calcio y vitamina D no ha sido estudiado, dicha suplementación puede ser beneficiosa para todos los pacientes. Si se sospechan anomalías óseas, se debería realizar la consulta pertinente.

Inmunología

Durante la fase inicial del tratamiento con combinación de antirretrovirales, los pacientes infectados por VIH que responden al tratamiento antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a las infecciones inactivas o residuales oportunistas (como las infecciones por MAC (*Mycobacterium avium*), CMV (citomegalovirus), PCP (*Pneumocystis jirovecii*) y TB (tuberculosis), para la que puede ser necesaria una evaluación y un tratamiento posterior.

Los trastornos autoinmunitarios (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) también han sido informados en la fase inicial de la reconstitución inmunitaria; sin embargo, el tiempo de inicio informado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento; en ocasiones, pueden ser una presentación atípica.

Angioedema

Se han informado casos de angioedema en pacientes que toman tenofovir disoproxil fumarato.

Interacciones con pruebas de laboratorio:

No se han establecido las interacciones del tenofovir disoproxil fumarato con los análisis de laboratorio.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia del tenofovir disoproxil fumarato en pacientes adolescentes de entre 12 y <18 años con VIH se encuentra avalada por datos de un estudio aleatorizado en el que se administró tenofovir disoproxil fumarato a pacientes infectados por VIH-1 con experiencia de tratamiento. En este estudio, el perfil farmacocinético del tenofovir disoproxil fumarato fue similar al hallado seguro y efectivo en poblaciones de adultos.

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años no han sido establecidas.

Pacientes con VIH y coinfección con el virus de la Hepatitis B

Debido al riesgo de desarrollar resistencia al VIH, solo se debe usar este medicamento en pacientes coinfectados por VIH and VHB como parte de un adecuado tratamiento de combinación antirretrovírica.

Antes de iniciar el tratamiento con APO-TENOFOVIR, se debe ofrecer a todos los pacientes infectados por VHB un análisis de anticuerpos para VIH. También se recomienda que todos los pacientes con VIH se sometan a pruebas para detectar la presencia de hepatitis B crónica antes de iniciar el tratamiento con APO-TENOFOVIR.

Carcinogénesis y mutagénesis

El tenofovir disoproxil fumarato no exhibió ningún potencial carcinogénico en un estudio sobre la carcinogénesis oral a largo plazo llevado a cabo en ratas. Un estudio sobre la carcinogénesis oral a largo plazo llevado a cabo en ratones exhibió una baja incidencia/frecuencia de tumores duodenales, los que se consideran probablemente relacionados con altas concentraciones locales en el tubo digestivo, a la dosis elevada de 600 mg/kg/día. Se desconoce el mecanismo de la formación de tumores en ratones y la potencial importancia para los seres humanos.

Tenofovir disoproxil fumarato resultó ser mutagénico en el ensayo *in vitro* sobre el linfoma en ratones y fue negativo en la prueba de mutación bacteriana *in vitro* (prueba de Ames). No se observaron efectos sobre la fertilidad, la capacidad de apareamiento o el desarrollo embrionario precoz cuando se administró tenofovir disoproxil fumarato, a una dosis de 600 mg/kg/día, a ratas macho durante 28 días antes del apareamiento, y a ratas hembra durante 15 días, antes del apareamiento hasta el día siete de la gestación. Sin embargo, hubo una alteración en el ciclo estral en las ratas hembra. Una dosis de 600 mg/kg/día es equivalente a 19 veces la dosis en seres humanos, según las comparaciones del área de la superficie corporal.

Embarazo

No se cuenta con estudios comparativos adecuados que se hayan llevado a cabo en mujeres embarazadas. Se han realizado estudios sobre reproducción en ratas y conejos a dosis de hasta 14 y 19 veces la dosis humana, en base a comparaciones de la superficie corporal y no revelaron evidencia alguna de trastornos de la fertilidad o daño para el feto a causa del tenofovir. En un estudio sobre toxicidad peri y post-natal llevado a cabo en ratas, a dosis maternas tóxicas de 450 y 600 mg/kg (aproximadamente 14 y 19 veces la dosis humana, en base a comparaciones de la superficie corporal), se observó una reducción en el peso corporal de la cría, la supervivencia y el retraso en la maduración sexual. Como los estudios sobre reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, se debe usar tenofovir disoproxil fumarato en mujeres embarazadas únicamente si los potenciales beneficios son mayores que los potenciales riesgos para el feto.

Lactancia

Las mujeres infectadas por VIH y VHB no deben amamantar para evitar el riesgo de transmisión postnatal de VIH-1 y VHB al lactante. En los seres humanos, las muestras de leche materna obtenidas de cinco madres infectadas por VIH-1 muestran que el tenofovir se secreta en la leche humana a niveles bajos (concentraciones neonatales estimadas de 128 a 266 veces más bajas que el tenofovir IC₅₀). Se desconocen los riesgos asociados al tenofovir, incluyendo los riesgos de desarrollar resistencia vírica al tenofovir, en lactantes amamantados por madres que reciben tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato. **Las madres NO deben amamantar si están recibiendo este medicamento debido al riesgo potencial de transmitir el VIH-1 y el VHB, y de que los lactantes padezcan reacciones adversas graves.**

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

A concentraciones sustancialmente más elevadas (~300 veces) que las observadas *in vivo*, tenofovir no inhibió el metabolismo del fármaco *in vitro* mediado por cualquiera de las siguientes isoformas de CYP450 humanos: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 o CYP2E1. Sin embargo, se observó una reducción pequeña (6%) pero estadísticamente significativa en el metabolismo del sustrato CYP1A. En base a los resultados de experimentos *in vitro* y las vías de eliminación conocidas del tenofovir, el potencial

para las interacciones mediadas por el CYP450 que involucran al tenofovir con otras especialidades farmacéuticas es bajo.

Interacciones entre fármacos establecidas y otras interacciones entre fármacos potencialmente importantes

Las interacciones entre fármacos descritas se basan en estudios llevados a cabo con tenofovir disoproxil fumarato como agente individual y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas potenciales que pueden ocurrir con el tenofovir disoproxil fumarato.

Interacciones entre fármacos establecidas y otras interacciones entre fármacos potencialmente importantes^a

Clase de fármaco con administración concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración ^b	Comentario clínico
Agentes antirretrovirales:		
Didanosina	↑ didanosina	<p>Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la co-administración de didanosina y tenofovir disoproxil fumarato da como resultado un aumento del 40-60% en la C_{max} y en el AUC de la didanosina. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Los aumentos de las concentraciones de didanosina de esta magnitud podrían potenciar reacciones adversas asociadas con la didanosina, que incluyen: pancreatitis, acidosis láctica y neuropatía. Además, se ha observado la supresión de la cantidad de CD4 en pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato con didanosina a dosis de 400 mg diaria.</p> <p>Se recomienda una dosis reducida de didanosina cuando se la co-administra con tenofovir disoproxil fumarato. En ese caso, la Monografía del producto de Videx EC[®] recomienda una dosis reducida de 250 mg de didanosina en adultos infectados por VIH con un peso corporal >60 kg y eliminación de creatinina >160 mL/min. Para los pacientes adultos con un peso corporal <60</p>

		<p>kg, y eliminación de creatinina >60 mL/min, la dosis recomendada de didanosina es 200 mg. No se dispone de datos como para recomendar un ajuste de la dosis para aquellos pacientes con una eliminación de creatinina <60 mL/min o para la formulación de didanosina en comprimidos amortiguados.</p> <p>Se deben tomar precauciones cuando se co-administra una dosis reducida de didanosina, tenofovir y un NNRTI en los pacientes sin tratamiento previo con alta viremia de referencia, ya que dicho uso se ha asociado con informes de una elevada tasa de fracaso vírico y aparición de una resistencia a una etapa precoz. Todos los pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato y didanosina concomitantemente deben ser controlados de cerca para detectar la respuesta clínica y las reacciones adversas relacionadas con la didanosina.</p>
<p>Atazanavir/ritonavir Darunavir/ritonavir Lopinavir/ritonavir</p>	<p>↑tenofovir</p>	<p>Se ha demostrado que atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir y lopinavir/ritonavir aumentan las concentraciones de tenofovir (consultar Tabla 13). Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Concentraciones más elevadas de tenofovir podrían potenciar las reacciones adversas relacionadas con el tenofovir disoproxil fumarato, que incluyen trastornos renales. Los pacientes deben ser controlados para detectar reacciones adversas relacionadas con el tenofovir disoproxil fumarato cuando reciben atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o</p>

		lopinavir/ritonavir en combinación con tenofovir disoproxil fumarato.
Atazanavir	↓ atazanavir	El tenofovir reduce las concentraciones de atazanavir. Aunque los datos de la seguridad y eficacia son limitados, se recomienda no co-administrar atazanavir, sin ritonavir, con tenofovir disoproxil fumarato. El régimen recomendado es atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg cuando se usa en combinación con tenofovir disoproxil 300 mg (todo como única dosis diaria con alimentos).
Agentes antivirales contra el virus de la hepatitis C:		
Ledipasvir/sofosbuvir Sofosbuvir/velpatasvir	↑ tenofovir	Se ha demostrado que la co-administración de tenofovir disoproxil fumarato y ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir aumenta la exposición al tenofovir. Los pacientes que reciben tenofovir disoproxil fumarato concomitantemente con ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir/velpatasvir deben ser controlados para detectar reacciones adversas asociadas con el tenofovir disoproxil fumarato.
<p>a Esta tabla no incluye todo.</p> <p>b ↑ = aumento, ↓ = disminución</p>		

Fármacos que afectan la función renal:

El tenofovir se elimina principalmente por los riñones mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. La administración concomitante de APO-TENOFOVIR con fármacos que se eliminan mediante secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones en suero del tenofovir o del fármaco administrado concomitantemente debido a la competencia por esta vía de eliminación. Algunos ejemplos incluyen, aunque no se limitan a: cidofovir, aciclovir, valacyclovir, ganciclovir y valganciclovir. Los fármacos que reducen la función renal pueden también aumentar las concentraciones de tenofovir en suero.

Interacciones entre fármacos y alimentos

APO-TENOFOVIR se puede ingerir con o sin alimentos. La administración de tenofovir disoproxil fumarato después de una comida con elevado contenido graso (~700 a 1000 kcal contienen 40–50%

grasa) aumenta la biodisponibilidad oral, con un incremento en el $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente el 40% y un aumento en la C_{max} de aproximadamente un 14%.

REACCIONES ADVERSAS

Infección por VIH-1

Ensayos clínicos: Más de 12.000 pacientes han sido tratados con tenofovir disoproxil fumarato solo o en combinación con otras especialidades farmacéuticas antirretrovíricas por períodos de 28 días a 215 semanas en ensayos clínicos de fase 1 a 3 y en estudios de acceso expandido. En los ensayos clínicos de fase 1 a 3, un total de 1.544 pacientes recibieron tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día; más de 11.000 pacientes han recibido tenofovir disoproxil fumarato en estudios de acceso expandido.

Reacciones adversas emergentes del tratamiento: Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes que recibieron tenofovir disoproxil fumarato con otros agentes antirretrovirales en ensayos clínicos fueron las siguientes: afecciones gastrointestinales de leves a moderadas, como náuseas, diarrea, vómitos y flatulencia. Menos del 1% de los pacientes interrumpió su participación en los estudios clínicos debido a efectos secundarios gastrointestinales. En la siguiente tabla, se presenta un resumen de las reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron durante las primeras 48 semanas del Estudio 907.

Reacciones adversas emergentes del tratamiento seleccionadas (Grados 2–4) e informadas en \geq 3% en cualquier grupo de tratamiento en el Estudio 907(0-48 semanas)

	Tenofovir disoproxil fumarato (N=368) (Semana 0-24)	Placebo (N=182) (Semana 0-24)	Tenofovir disoproxil fumarato (N=368) (Semana 0-48)	Placebo cruzado con Tenofovir disoproxil fumarato (N=170) (Semana 24-48)
Cuerpo entero				
Astenia	7%	6%	11%	1%
Dolor	7%	7%	12%	4%
Dolor de cabeza	5%	5%	8%	2%
Dolor abdominal	4%	3%	7%	6%
Dolor de espalda	3%	3%	4%	2%
Dolor torácico	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%
Vías respiratorias				
Neumonía	2%	0%	3%	2%
Sistema nervioso				
Depresión	4%	3%	8%	4%

Insomnio	3%	2%	4%	4%
Neuropatía periférica ¹	3%	3%	5%	2%
Mareos	1%	3%	3%	1%
Piel y anejos cutáneos				
Exantema ²	5%	4%	7%	1%
Sudoración	3%	2%	3%	1%
Aparato locomotor				
Mialgia	3%	3%	4%	1%
Metabolismo				
Pérdida de peso	2%	1%	4%	2%

1 La neuropatía periférica incluye neuritis periférica y neuropatía.

2 Exantema incluye: exantema, prurito, exantema maculopapuloso, urticaria, exantema vesiculobullosa y exantema pustular.

Anomalías de laboratorio: Las anomalías de laboratorio observadas en este estudio tuvieron lugar con frecuencia similar en los grupos tratados con tenofovir disoproxil fumarato y con placebo. En la siguiente tabla, se presenta un resumen de las anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4.

Anomalías de laboratorio (Grados 3–4) informadas en \geq 1% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato en el Estudio 907 (0-48 semanas)

	Tenofovir disoproxil fumarato (N=368) (Semana 0-24) (%)	Placebo (N=182) (Semana 0-24) (%)	Tenofovir disoproxil fumarato (N=368) (Semana 0-48) (%)	Placebo cruzado con Tenofovir disoproxil fumarato (N=170) (Semana 24-48) (%)
Toda anomalía de laboratorio \geq Grado 3	25%	38%	35%	34%
Triglicéridos (>750 mg/dL)	8%	13%	11%	9%
Creatina-cinasa (M: >990U/L) (F: >845 U/L)	7%	14%	12%	12%
Amilasa sérica (>175 U/L)	6%	7%	7%	6%
Glucosa en orina (\geq 3+)	3%	3%	3%	2%
AST (M: >180 U/L) (F: >170 U/L)	3%	3%	4%	5%
ALT (M: >215 U/L) (F: >170 U/L)	2%	2%	4%	5%
Glucosa en suero (>250 U/L)	2%	4%	3%	3%
Neutrófilos (<750/mm ³)	1%	1%	2%	1%

Pacientes adultos sin experiencia de tratamiento

Reacciones adversas emergentes del tratamiento: Las reacciones adversas observadas en un estudio doble ciego, controlado por principio activo, en el cual 600 pacientes sin experiencia de tratamiento recibieron tenofovir disoproxil fumarato (N = 299) o estavudina (N = 301) en combinación con lamivudina y efavirenz, durante 144 semanas, resultaron, en general, congruentes (con el agregado de los mareos), con las observadas en los pacientes con experiencia de tratamiento.

Las reacciones adversas leves (Grado 1) resultaron comunes con una incidencia/frecuencia similar en ambos grupos e incluyeron: mareos, diarrea y náuseas.

Reacciones adversas emergentes del tratamiento seleccionadas (Grados 2-4) e informadas en \geq 5% en cualquier grupo de tratamiento en el Estudio 903 (0-144 semanas)

	Tenofovir disoproxil fumarato + Lamivudina + Efavirenz N=299	Estavudina + Lamivudina + Efavirenz N=301
Cuerpo entero		
Dolor de cabeza	14%	17%
Dolor	13%	12%
Dolor de espalda	9%	8%
Fiebre	8%	7%
Dolor abdominal	7%	12%
Astenia	6%	7%
Sistema digestivo		
Diarrea	11%	13%
Náuseas	8%	9%
Vómitos	5%	9%
Dispepsia	4%	5%
Trastornos metabólicos		
Lipodistrofia	1%	8%
Aparato locomotor		
Artralgia	5%	7%
Mialgia	3%	5%
Sistema nervioso		
Depresión	11%	10%
Ansiedad	6%	6%
Insomnio	5%	8%
Mareos	3%	6%
Neuropatía periférica ¹	1%	5%
Vías respiratorias		
Neumonía	5%	5%

Piel y anejos cutáneos Exantema ²	18%	12%
---	-----	-----

1 La neuropatía periférica incluye neuritis periférica y neuropatía.

2 Exantema incluye: exantema, prurito, exantema maculopapuloso, urticaria, exantema vesiculobuloso y exantema pustular.

Anomalías de laboratorio: Con excepción de los aumentos de los triglicéridos, que fueron más comunes en el grupo que recibió estavudina (14%), en comparación con el grupo que recibió tenofovir disoproxil fumarato (3%), las anomalías de laboratorio observadas en este estudio ocurrieron con una frecuencia similar en ambos grupos (tenofovir disoproxil fumarato y estavudina). En la siguiente table, se presenta un resumen de las anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4.

Anomalías de laboratorio (Grados 3/4) informadas en \geq 1% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato en el Estudio 903 (0-144 semanas)

	Tenofovir disoproxil fumarato+ Lamivudina + Efavirenz N=299	Estavudina + Lamivudina + Efavirenz N=301
Toda anomalía de laboratorio \geq Grado 3	36%	42%
Colesterol en ayunas (>240 mg/dL)	19%	40%
Creatina-cinasa (M: >990 U/L) (F: >845 U/L)	12%	12%
Amilasa sérica (>175 U/L)	9%	8%
AST (M: >180 U/L) (F: >170 U/L)	5%	7%
ALT (M: >215 U/L) (F: >170 U/L)	4%	5%
Hematuria (>100 RBC/HPF)	7%	7%
Neutrófilos (<750/mm ³)	3%	1%
Triglicéridos en ayunas (>750 mg/dL)	1%	9%

En el Estudio 903, de 144 semanas, las disminuciones respecto de los valores de referencia en la densidad mineral ósea (BMD) se observaron en la columna lumbar y en la cadera en ambos grupos de estudio. A la semana 144, se observó una disminución del porcentaje promedio significativamente mayor respecto de los valores de referencia en la BMD en la columna lumbar en pacientes del grupo que recibió tenofovir disoproxil fumarato, en comparación con los pacientes que recibieron estavudina. En ambos grupos, la mayor parte de esta reducción en la BMD en la columna lumbar se produjo en las primeras 24-48 semanas del estudio y esta reducción se mantuvo hasta la semana 144. El 28% de los pacientes tratados con tenofovir disoproxil fumarato vs. el 21% de los pacientes tratados con estavudina perdieron al menos el 5% de la BMD en la columna o el 7%

de la BMD en la cadera. Se informaron fracturas clínicamente relevantes (de las que se excluyen los dedos de las manos y de los pies) en 4 pacientes del grupo que recibió tenofovir disoproxil fumarato y en 6 pacientes del grupo que recibió estavudina. Además, se observaron incrementos significativos en los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina específica del tejido óseo sérica, osteocalcina sérica, telopéptido C sérico y telopéptido N urinario) en el grupo correspondiente al tenofovir disoproxil fumarato en relación con el grupo correspondiente a la estavudina, lo que sugiere un aumento de recambio óseo. Los niveles de la hormona paratiroidea en suero y los niveles de Vitamina D 1,25 también fueron más elevados en el grupo que recibió tenofovir disoproxil fumarato. Con excepción de la fosfatasa alcalina específica del tejido óseo, estos cambios se mantuvieron dentro del rango normal. Se desconocen los efectos de los cambios asociados con el tenofovir disoproxil fumarato en la BMD y los marcadores bioquímicos sobre la salud ósea a largo plazo y sobre el riesgo de fracturas futuras.

Cambios en la Densidad Mineral Ósea en el Estudio 903

	Cambio del porcentaje promedio (\pm SD) hasta la semana 144 en la BMD	
	Tenofovir disoproxil fumarato + Lamivudina + Efavirenz	Estavudina + Lamivudina + Efavirenz
Columna lumbar	-2,2% \pm 3,9	-1,0% \pm 4,6
Cadera	-2,8% \pm 3,5	-2,4% \pm 4,5

Reacciones adversas emergentes del tratamiento: El estudio 934 se llevó a cabo bajo la modalidad de estudio sin anonimato, controlado por principio activo, en el cual 511 pacientes sin experiencia de tratamiento antirretroviral recibieron tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina administrados en combinación con efavirenz (N=257) o lamivudina/zidovudina administrados en combinación con efavirenz (N=254). Las reacciones adversas observadas en este estudio fueron generalmente coincidentes con las observadas en otros estudios llevados a cabo en pacientes con experiencia de tratamiento y en pacientes sin dicha experiencia.

Reacciones adversas emergentes del tratamiento (Grados 2–4) seleccionadas e informadas en $\geq 3\%$ en cualquier grupo de tratamiento del Estudio 934(0-48 semanas)

	Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina + Efavirenz N=257	Lamivudina/ Zidovudina + Efavirenz N=254
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	< 1%	5%
Trastornos gastrointestinales		
Diarea	7%	4%
Náuseas	8%	6%
Vómitos	1%	4%