

Remivir®

Tenofovir Disoproxil
Fumarato 300 mg
Emtricitabina 200 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula:

Cada comprimido recubierto de Remivir® contiene: Tenofovir Disoproxil Fumarato (equivalente a 245 mg de Tenofovir Disoproxil) 300,00 mg; Emtricitabina 200,00 mg. Excipientes: Almidón pregalactinizado, croscarmelosa sodíca, lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, opadry II 85 F99076 Blue (Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado; dióxido de titanio; macrogol/peg; talco; FD&C azul brillante N°1 lacca aluminica).

Acción Terapéutica:

Antirretroviral para el tratamiento de la infección por VIH-1 (Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1). Combinación fija de dos antirretrovirales inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa. Código ATC: J05AR03.

Indicaciones y uso:

• Infección VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos de ≥12 años:

Remivir®, en combinación con otros agentes antirretrovirales (tales como inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa o inhibidores de la proteasa) está indicado para el tratamiento de la Infección VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos a partir de los 12 años de edad.

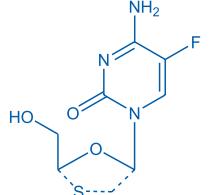
Características farmacológicas / Propiedades:

Los comprimidos recubiertos de Remivir® son comprimidos combinados a dosis fija de Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato, compuestos que exhiben una actividad inhibitoria respecto a la transcriptasa inversa del VIH-1.

Emtricitabina es un análogo sintético del nucleósido citidina. El Tenofovir Disoproxil Fumarato se convierte in vivo en Tenofovir, un análogo nucleósido fosfonato acíclico (nucleófido) de adenosina 5'-monofosfato.

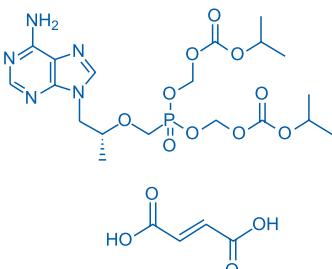
Emtricitabina:
El nombre químico de la Emtricitabina es 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hidroximetilo)-1,3-oxatolano-5-il]citosina. La Emtricitabina es el enantiómero (-) de un tioanálogo de la citidina, que difiere de otros análogos de la citidina en que posee flúor en la posición 5.

La Emtricitabina es un polvo cristalino color blanco a blancuzco con una solubilidad de aproximadamente 112 mg/ml en agua a 25°C. El coeficiente de partición (logaritmo p) de la Emtricitabina es -0,43 y el valor pKa es 2,65. La fórmula molecular es C₈H₁₀FN₃O₃S y el peso molecular 247,24. Su fórmula estructural es la siguiente



La Emtricitabina es fosforilada por enzimas celulares para formar 5'-trifosfato Emtricitabina. Este último compite con el 5'-trifosfato deoxicitidina, sustrato natural de la transcriptasa inversa de VIH-1, inhibiéndola y al ser incorporado al ADN viral incipiente se produce la terminación de la cadena. El 5'-trifosfato de Emtricitabina es un inhibidor débil de las polimerasas α, β y ε (alfa, beta y epsilon) del ADN de los mamíferos y de la polimerasa γ (gamma) del ADN mitocondrial.

Tenofovir Disoproxil Fumarato:
El Tenofovir Disoproxil Fumarato es una sal de óxido fumárico del bis-isopropoxicarboniloximetilester derivado del Tenofovir. El nombre químico de Tenofovir Disoproxil Fumarato es 9-[*(R*)-2-[bis[(isopropoxycarbonil)oxi]-ethoxy]fostinil]metoxi]propil]adenina Fumarato (1:1). Su fórmula molecular es C₁₉H₃₀N₅O₁₀P · C₄H₈O₄ y su peso molecular es 635,52. Su fórmula estructural es la siguiente:



El Tenofovir Disoproxil Fumarato es un polvo cristalino color blanco a blancuzco con una solubilidad de 13,4 mg/ml en agua a 25°C. El coeficiente de partición (logaritmo p) del Tenofovir Disoproxil Fumarato es 1,25 y el valor pKa es 3,75. Todas las dosis se expresan en términos de Tenofovir Disoproxil Fumarato, excepto que se especifique lo contrario.

El Tenofovir Disoproxil Fumarato es un análogo nucleósido fosfonato diéster acíclico del monofosfato de adenosina. El Tenofovir Disoproxil Fumarato requiere una hidrólisis inicial del diéster para convertirse en Tenofovir y sus siguientes fosforilaciones mediante enzimas celulares para formar el Tenofovir Difosfato. El Tenofovir Difosfato inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1 al competir con el sustrato natural dioxadenosina 5'-trifosfato y, luego de su incorporación al ADN, mediante la terminación de la cadena de ADN. Tenofovir Difosfato es un inhibidor débil de las polimerasas α y β del ADN de los mamíferos y de la polimerasa γ del ADN mitocondrial.

Actividad antiviral: Se ha observado actividad antiviral sinérgica de Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato en estudios en cultivos celulares en los que se evaluó la actividad antiviral de ambas drogas combinadas.

Emtricitabina: su actividad antiviral fue evaluada contra cepas aisladas de VIH-1 de laboratorio y

clínicas, en líneas celulares linfoblástoides, línea celular MAGI-CCR5 y células mononucleares de sangre periférica. Los valores de concentración eficaz al 50% (CE₅₀) fueron entre 0,0013 y 0,64 μM (0,0003 y 0,158 μg/ml). Se observaron efectos que variaron entre aditivos y sinérgicos en estudios de asociación con inhibidores nucleosídicos de la retrotranscripción como Abacavir, Lamivudina, Estavudina, Zalcitabina, Zidovudina; inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscripción (Delavirdine, Efavirenz, Nevirapino) e inhibidores de la proteasa como Amprenavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir. La Emtricitabina presentó actividad antiviral in vitro en cultivo celular contra los subtipos del VIH-1 A, B, C, D, E, F, G y O. (CE₅₀ entre 1,6 a 5,5 μM).

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Su actividad antiviral fue evaluada contra cepas de VIH aisladas de laboratorio y clínicas, en líneas celulares linfoblástoides, células primarias monocito-macrófagos, y linfocitos de sangre periférica. Los valores de concentración eficaz al 50% (CE₅₀) estuvieron entre 0,04 y 0,84 μM. Se observaron efectos que variaron entre aditivos y sinérgicos en estudios de asociación de Tenofovir con fármacos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (como Abacavir, Didanosina, Lamivudina, Estavudina, Zalcitabina, Zidovudina), inhibidores no nucleosídicos de la retrotranscripción (por ej. Delavirdine, Efavirenz, Nevirapino) e inhibidores de la proteasa (como por ej. Amprenavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir). El Tenofovir presentó actividad antiviral in vitro en cultivo celular contra los subtipos del VIH-1 A, B, C, D, E, F, G y O. (CE₅₀ entre 0,5 a 2,2 μM) y actividad específica de cepas contra el VIH-2 (con valores de CE₅₀ entre 1,6 y 5,5 μM).

Resistencia: Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato: Fueron seleccionadas de cultivos celulares cepas VIH-1 con una susceptibilidad reducida a la combinación de Emtricitabina y Tenofovir. El análisis genotípico de estas cepas identificó las sustituciones de aminoácido M184 V/I y/o K65R en la transcriptasa inversa viral.

Emtricitabina: se han seleccionado cepas del VIH resistentes a la Emtricitabina tanto in vivo, en pacientes sin tratamiento previo, y falla al tratamiento, como in vitro. La mutación más común detectada fue en el codón 184 del gen de la transcriptasa inversa, por la cual se sustituye la metionina por valina o isoleucina (M184 V/I). Tenofovir Disoproxil Fumarato: Se hallaron en cultivos celulares, cepas de VIH-1 con una susceptibilidad reducida al Tenofovir. Estos virus manifestaron una sustitución K65R en la transcriptasa inversa y señalaron una reducción de 2 a 4 veces en la sensibilidad al Tenofovir. La misma mutación fue encontrada en cepas aisladas de pacientes en ensayos clínicos, ya sea con prevalencia baja, aunque variable.

Resistencia cruzada: Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato: Se ha reconocido la resistencia cruzada entre ciertos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INRT). Las sustituciones M184/V/I y/o K65R halladas en cultivos celulares tratados con combinación de Emtricitabina y Tenofovir también se observaron en algunas cepas aisladas de VIH-1 en pacientes que fracasaron en el tratamiento con Tenofovir en combinación, ya sea con Lamivudina o Emtricitabina, o bien Abacavir o Didanosina. Por lo tanto, la resistencia cruzada entre estas drogas puede ocurrir en pacientes cuyo virus contiene una o ambas sustituciones de aminoácido.

Emtricitabina: Las cepas resistentes a la Emtricitabina (M184V/I) manifiestan una resistencia cruzada con respecto a Lamivudina y Zalcitabina, pero conservan la susceptibilidad en cultivos celulares a Didanosina, Estavudina, Tenofovir, Zidovudina y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (Delavirdina, Efavirenz y Nevirapina). Las cepas de VIH-1 que contienen la mutación K65R seleccionadas in vivo por Abacavir, Didanosina, Tenofovir y Zalcitabina, demuestran una susceptibilidad reducida a la inhibición por Emtricitabina. Los virus con mutaciones que confieren una susceptibilidad reducida a Estavudina y Zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) permanecieron sensibles a la Emtricitabina.

El VIH-1 que contiene la sustitución K103N asociada a la resistencia a los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa fue sensible a la Emtricitabina.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: cepas de VIH-1 aisladas de pacientes que presentaron una media de 3 sustituciones de aminoácidos de transcriptasa inversa asociadas a Zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F o K219Q/E/N) indicaron una disminución de 3,1 veces en la susceptibilidad a Tenofovir.

Sujetos cuyos virus expresan una sustitución en L74V sin resistencia asociada a Zidovudina, tuvieron respuesta reducida a Tenofovir.

Hay pocas datos respecto a los pacientes con respuesta reducida a Tenofovir cuyos virus expresan Y115F o Q151M o inserción T69.

Farmacocinética:

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Luego de la administración oral de Tenofovir, las concentraciones máximas de Tenofovir en suero se lograron después de 1,0 ± 0,4 hora. La unión in vitro del Tenofovir con las proteínas del plasma humano es de <0,7% e independiente de la concentración en el rango de 0,01-25 mg/ml. Aproximadamente un 70-80% de la dosis intravenosa de Tenofovir se recupera en forma de droga no modificada en la orina.

El Tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Luego de una dosis oral simple de Tenofovir, su vida media de eliminación es de 17 horas aproximadamente.

Emtricitabina: Luego de la administración oral de Emtricitabina, la misma se absorbe con rapidez con concentraciones pico de plasma a la hora o a las 2 horas posteriores a la dosis. Su biodisponibilidad es del 92%. Tiene baja unión a proteínas plasmáticas, <4%, y su unión es independiente de la concentración dentro del rango de 0,02-200 mg/ml. Tras la administración de Emtricitabina radiomarcada, un 86% aproximadamente se recupera en la orina y un 13% se recupera en forma de metabolitos. Los metabolitos de la Emtricitabina incluyen 3'-sulfóxido diastereómeros y su conjugado de ácido glucurónico. La Emtricitabina se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Luego de una dosis oral simple de Emtricitabina, la semivida de la Emtricitabina en plasma es de 10 horas aproximadamente.

Efectos de la Alimentación en la Absorción Oral: Remivir® puede administrarse con o sin ingesta de alimentos. Tras la administración oral de comprimidos de Tenofovir Disoproxil Fumarato + Emtricitabina in igual concentración que la contenida en Remivir® luego de una comida con alto contenido de grasas (784 kcal; 49 gramos de grasa) o de una comida liviana (373 kcal; 8 gramos de grasa) retrasó el tiempo de C_{max} de Tenofovir en aproximadamente 0,75 hora. Los aumentos medios en AUC y C_{max} de Tenofovir fueron aproximadamente de 35% y 15%, al ser administrados con una comida con alto contenido de grasas o con una comida liviana, en comparación con la administración en estado de ayuno.

Polimorfismo:

Raza: Se desconoce si hay diferencias farmacocinéticas en diferentes poblaciones con la administración de la combinación de Emtricitabina y Tenofovir.

Género: La farmacocinética de ambos principios activos es similar en pacientes femeninos como masculinos.

Pacientes ancianos: La farmacocinética de la Emtricitabina y Tenofovir en este grupo etáreo no ha sido evaluada adecuadamente.

Pacientes pediátricos: No debe administrarse Remivir® a pacientes pediátricos menores de 12 años ni tampoco en aquellos cuyo peso corporal sea menor a 35 kg.

En pacientes entre 12 y <18 años en los que se evalúo el perfil farmacocinético de ambas drogas por separado (Emtricitabina 200 mg/día y del Tenofovir 300 mg/día) se observaron perfiles similares que los obtenidos en pacientes adultos con similar tratamiento.

Pacientes con Función Renal Alterada: La farmacocinética tanto de Emtricitabina como del Tenofovir se ven alterada en pacientes con insuficiencia renal.

En los pacientes con una depuración de creatinina menor a 50 ml/min, se vieron incrementadas la C_{max} y AUC o-int de Emtricitabina y de Tenofovir. En los pacientes con una depuración de creatinina de 30-49 ml/min se recomienda modificar el intervalo de dosificación de Remivir®. En pacientes con una depuración de creatinina menor a 30 ml/min y en pacientes con una enfermedad renal en su fase final que requiera diálisis no debería utilizarse Remivir®. (ver ADVERTENCIAS, Insuficiencia Renal).

Pacientes con Insuficiencia Hepática: No se ha evaluado la farmacocinética de Remivir® u otros productos con la misma asociación fija de Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato. Tampoco se ha evaluado la farmacocinética de Emtricitabina en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, la Emtricitabina no es metabolizada de manera significativa por las enzimas del hígado, por lo tanto el impacto de la insuficiencia hepática debiera ser limitado.

Actividad antiviral: Se ha observado actividad antiviral sinérgica de Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato en estudios en cultivos celulares en los que se evaluó la actividad antiviral de ambas drogas combinadas.

Emtricitabina: su actividad antiviral fue evaluada contra cepas aisladas de VIH-1 de laboratorio y

los pacientes sin ésta.

Embarazo: (ver PRECAUCIONES, Embarazo).

Madres Lactantes: Tanto la Emtricitabina como el Tenofovir se excretan por leche materna. Se desconocen los riesgos de la exposición de lactantes a esas concentraciones de fármacos. Sin embargo debe instruir a las madres a no amamantar a sus niños mientras estén en tratamiento con Remivir®.

Interacción de Drogas:

No se han realizado estudios de interacción de drogas utilizando comprimidos de Remivir® ni otras asociaciones fijas de Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato.

Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato: La farmacocinética en estado estable de Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato no se ve afectada cuando se administra Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato juntos al contrario de cuando se administra cada agente por separado.

Estudios in vitro y clínicos de interacción farmacocinética droga-droga han demostrado que el potencial para las interacciones mediadas por enzimas del citocromo P450 entre Emtricitabina y Tenofovir con otras medicamentos es bajo.

No se observaron interacciones de drogas clínicamente significativas entre Emtricitabina y Famclovir, Indinavir, Estavudina y Tenofovir Disoproxil Fumarato. La farmacocinética en estado estable de Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato no se ve afectada cuando se administra Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato juntos al contrario de cuando se administra cada agente por separado.

Asimismo, no se observaron interacciones de drogas clínicamente significativas entre Tenofovir Disoproxil Fumarato y Efavirenz, Metadona, Nelfinavir, anticonceptivos orales o Ribavirina en estudios llevados a cabo en voluntarios sanos.

Acilovir y Valaciclovir podrían reducir la excreción de Tenofovir. También Cidofoviro.

Pueden incrementar la concentración de Tenofovir: aminoglucósidos, Atazanavir, Darunavir, Tepravir, asociaciones de Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir.

La coadministración de Tenofovir con didanosina puede aumentar la concentración de la última, y también podría disminuir el efecto terapéutico.

El Tenofovir podría incrementar la concentración sérica de los aminoglucósidos y a la inversa.

El Tenofovir puede disminuir la concentración sérica de Atazanavir y este de Tenofovir. También Tenofovir puede disminuir la concentración de Siméprevir, Tipranavir.

Diclofenac podría incrementar el riesgo de nefrotoxicidad del Tenofovir, también el Lopinavir, AINES.

Inductores de Glucoproteína-p/ABC1 pueden disminuir la concentración de Atazanavir, Dabigatran, Doxorubicina, Linagliptina, Vincristina.

Posología y forma de administración:

La posología habitual es de 1 comprimido diario de Remivir®, sin embargo puede haber situaciones especiales. A continuación se describe el esquema posológico sugerido para la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos de 12 años o mayores con peso corporal mayor o igual a 35kg: 1 comprimido recubierto de Remivir® por día, por vía oral, con o sin alimentos.

Ajuste de Dosis para Insuficiencia Renal:

En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa cuando se administró Emtricitabina o Tenofovir se produjo un aumento significativo de las concentraciones de estas drogas.

Por lo tanto, el intervalo de dosis de Remivir® debe ajustarse en pacientes con una línea de base de depuración de creatinina de 30-49 ml/min, en quienes debe espaciarse el intervalo interdosis a 48hs, y en quienes tengan <30 ml/min de clearance no deberán utilizar Remivir®. (Tabla 1).

La seguridad y la eficacia de estas recomendaciones concernientes al ajuste del intervalo de la dosis no se han evaluado a nivel clínico en pacientes con HIV-1 e insuficiencia renal moderada, por consiguiente, la respuesta clínica al tratamiento y la función renal deben ser controladas rigurosamente en estos pacientes. En los que se sugiere monitoreo frecuentes de depuración de creatinina, fósforo sérico, glucosuria, proteinuria. En pacientes con insuficiencia renal leve (Clearance de creatinina entre 50 y 80 ml/min) no es necesario ajuste de dosis.

No existen datos suficientes para hacer recomendaciones de ajustes de dosis en pacientes pediátricos con compromiso de la función renal.

Tabla 1:
Ajuste de dosis en pacientes adultos según depuración de Creatinina.

	Depuración de Creatinina (ml/min)		
	>49	30-49	<30 (Incluyendo a pacientes que requieren hemodiálisis)
Intervalo de dosis Recomendado	Cada 24 horas	Cada 48 horas	No se debe administrar Remivir®

Dipivoxil, Cidofovir, Ganciclovir, Valaciclovir, Valganciclovir, Aminoglucósidos y altas dosis de AINES) podrían alterar su excreción o la de los componentes de **Remivir®**. Así mismo las drogas que disminuyen la función renal pueden incrementar las concentraciones de Emtricitabina y Tenofovir.

- No coadministrar **Remivir®** con ningún otro tratamiento para VIH que contenga cualquiera de sus principios activos sólo o en asociaciones fijas con otros.
- Debido a las similitudes entre Emtricitabina y Lamivudina no coadministre **Remivir®** con otros medicamentos que contengan Lamivudina sola o en asociaciones fijas.
- No coadministre **Remivir®** con Adefovir.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad:

Emtricitabina:

En estudios de carcinogénesis a largo plazo no se observaron incrementos en la incidencia de tumores en ratones expuestos a dosis de hasta 750 mg/kg/día de Emtricitabina (26 veces la dosis humana de 200 mg/día) ni en ratas expuestas a dosis de hasta 600 mg/kg/día (31 veces la dosis terapéutica de humanos).

La Emtricitabina no resultó genotóxica en los ensayos de prueba bacteriológica de reversión (prueba de Ames), de linfomas de ratones o de micronúcleos de ratones.

No se alteró la fertilidad de ratas macho que recibieron dosis 140 veces mayores a las correspondientes a la dosis humana ni en ratas hembras expuestas a dosis 60 veces superiores a las recomendadas en humanos. La fertilidad no se vio afectada tampoco en los críos de ratas que estuvieron expuestas intra útero y hasta la madurez sexual a dosis hasta 60 veces las correspondientes a la dosis humana recomendada de 200 mg/día.

Tenofovir Disoproxil Fumarato:

En estudios de carcinogénesis a largo plazo se observaron incrementos en la incidencia de adenomas hepáticos en ratones expuestos a dosis comparables con aprox. 16 veces la dosis humana para el tratamiento de VIH-1. No se observó este fenómeno ni otro efecto carcinogénico en ratas hembras expuestas a dosis de hasta 5 veces la dosis humana. Tenofovir fue mutágenico en el ensayo de límpoma de ratones y negativo en el test de mutagenicidad in vitro de Ames. Fue negativo al realizarse in vivo el test del micronúcleo de ratón.

No se alteró la fertilidad, conducto de apareamiento ni en el desarrollo embrionario temprano de ratas macho que recibieron dosis equivalentes a 10 veces la dosis humana, durante los 28 días previos al apareamiento ni en ratas hembras expuestas a dichas dosis durante los 15 días previos al apareamiento y hasta el séptimo día de gestación.

Embarazo:

Categoría B: la combinación de Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato fue evaluada en un número limitado de mujeres durante el embarazo y postparto. Los datos disponibles en humanos y animales no muestran incremento del riesgo de defectos mayores en recién nacidos en comparación con las tasas basales. No se han realizado los adecuados estudios clínicos controlados en mujeres embarazadas por lo tanto **Remivir®** solo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

En reportes retrospectivos del uso de Emtricitabina o Tenofovir como asociación fija se han informado defectos en neonatos que representaron un 2,4% de pacientes expuestos a Emtricitabina y en el caso de Tenofovir un 2,2% de los expuestos tuvieron defectos al nacer. Esto no excedió la tasa de defectos en la población expuesta que era al mismo momento de 2,7%. No hubo asociación entre la Emtricitabina o Tenofovir y los defectos reportados.

Emtricitabina: La incidencia de variaciones y malformaciones fetales no se vio incrementada en los estudios de toxicidad embriofetal llevados a cabo con Emtricitabina en exposiciones (AUC) superiores en 60 veces aproximadamente en ratones y en 120 veces aproximadamente en conejos con respecto a las exposiciones de seres humanos según la dosis diaria recomendada.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Los estudios de reproducción se llevaron a cabo en ratas y conejos con dosis desde 14 y 19 veces las de seres humanos sobre la tomando como comparación la superficie corporal y no señalaron evidencia alguna de trastornos en la fertilidad o daño al feto a causa del Tenofovir.

Lactancia:

Generalmente se recomienda que las madres infectadas con VIH no amamantan a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión post-natal por HIV.

Tanto Emtricitabina como Tenofovir se excretan a través de la leche materna humana. Uno de los riesgos posibles de los niños expuestos a Emtricitabina es el desarrollo de resistencia a la droga. Debido a que se desconocen los riesgos sobre los niños de un bajo nivel de exposición a estas drogas, se sugiere que se instruya a las madres a no amamantar a sus bebés mientras estén en tratamiento con **Remivir®**.

Empleo en pediatría:

Sólo debe administrarse a niños de 12 años o mayores, con peso corporal sea mayor o igual a 35 kg. Como se trata de una asociación a dosis fijas no es posible ajustar la dosis en niños menores o de menor peso.

Empleo en geriatría:

Los estudios clínicos de Tenofovir y Emtricitabina no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de más de 65 años de edad para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En general, la selección de la dosis para los pacientes mayores debe ser cuidadosa, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida y de enfermedades concomitantes o la terapia con otras drogas.

Pacientes con función renal alterada:

En pacientes que tengan indicación de **Remivir®** para el tratamiento de la infección por VIH que tenga una depuración de creatinina entre 30-49 ml/min, debe modificarse la dosis de **Remivir®**, generalmente se sugiere que el intervalo interdosis sea de 48 hs. En aquellos pacientes que presenten una depuración de creatinina <30ml/min o en diálisis no deben utilizar **Remivir®**.

Reacciones adversas:

Tal como se describió en la sección de precauciones se han informado los siguientes eventos:

- Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluso mortales, con el uso de análogos nucleosídicos, incluido Tenofovir Disoproxil Fumarato (uno de los componentes de **Remivir®**), en asociación con otros antirretrovirales. Podrían ser factores de riesgo la obesidad y la exposición prolongada.

- Infección por VHB: Se han observado exacerbaciones graves agudas de la hepatitis B en pacientes con infección concomitante por virus de hepatitis B y virus de inmunodeficiencia humana 1 que suspendieron tratamiento con la asociación de Tenofovir 300 mg + Emtricitabina 200 mg.

- Disfunción renal: se han notificado casos de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave) relacionados a la toma de Tenofovir (uno de los componentes de **Remivir®**).

- Reducción de la densidad mineral ósea: en estudios clínicos llevados a cabo con Tenofovir (uno de los componentes de **Remivir®**) se observó reducción de la DMO en la columna lumbar y cadera. Se notificaron además fracturas clínicamente relevantes, pero no en incidencia mayor que en el grupo control. Así mismo se reportaron aumentos significativos tanto de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo (FAL de tejido óseo, osteocalcina sérica, telopeptido C sérico y telopeptido N urinario) como de hormona paratiroides y vitamina 1,25 viD.

- Síndrome de reconstitución inmunitaria: pacientes tratados con la asociación fija de Emtricitabina 200 mg + Tenofovir 300 mg se reportó una respuesta inflamatoria ante infecciones oportunistas residuales o indolentes.

También se han notificado, en el marco de la reconstitución inmunitaria, algunos casos de trastornos autoinmunitarios como enfermedad de Graves, polimiositis, síndrome de Guillain-Barré, en tiempo variable de aparición, incluso muchos meses después de comenzar el tratamiento.

Los eventos adversos (grados 2 a 4) desarrollados en el 2% o más de los pacientes con infección VIH-1 tratados con la asociación fija de Tenofovir 300 mg + Emtricitabina 200 mg y también Efavirenz fueron (sin considerar la existencia de relación causal con la combinación o de si existiera diferencia significativa respecto al control fueron): diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, cefalea, mareos, depresión, insomnio, sueños anormales, infecciones del tracto respiratorio, sinusitis y nasofaringitis. Las manifestaciones cutáneas fueron rash (ya sea exfoliativo, generalizado, macular, maculopapular, prurífero y vesicular).

Se reportaron decoloración de la piel, manifestada por hiperpigmentación de palmas o plantas generalmente leve y asintomática.

Así mismo se reportaron alteraciones de laboratorio (grado 3 o mayor) en un 30% de los pacientes tratados similares a las observadas en los estudios en los que los pacientes fueron tratados con Tenofovir (uno de los componentes de **Remivir®**). También se haló incremento de colesterol en ayunas, de la creatinofosfato, de la amilasa sérica, de la FAL, ALT, glucemía; hematuria, glucosuria, neutrófilos <750/mm³, aumento de triglicéridos (>750 mg/dL). Además de los eventos previamente descriptos otros de los eventos que ocurrieron en más del 5% de los pacientes que reciben Emtricitabina o Tenofovir junto con otros agentes antirretrovirales en diferentes ensayos clínicos incluyen: ansiedad, artralgia, aumento de la los, dispepsia, fiebre, malestar, dolor, dolor abdominal, dolor lumbar, parestesia, neuropatía periférica, neumonía y rinitis. Respecto a las alteraciones de laboratorio se reportaron adicionalmente en hasta un 3% de los pacientes tratados con cualquiera de ambas drogas: incremento de la bilirrubina (>2,5 x LSN), de la amilasa pancreática (>2 x LSN), de la lipasa sérica (>2 x LSN) alteraciones de glucemia (<40 o >250 mg/dL).

En pacientes pediátricos de 12 años y mayores en los ensayos clínicos llevados a cabo con Emtricitabina se observaron, además de los efectos presentados en adultos anemia(7%) y hiperpigmentación (32%). En esa población los estudios de Tenofovir no demostraron diferencias en cuanto a seguridad y tolerabilidad respecto a los adultos.

Se listan a continuación los eventos reportados en el 2% o más de los pacientes: diarrea, dolor abdominal, faringitis, uretritis, infecciones del tracto urinario, sifilis, sifilis secundaria, verrugas anogenitales, dolor lumbar, cefalea, depresión, ansiedad, úlceras genitales. Se mencionan a continuación las alteraciones de laboratorio reportadas: incremento de creatinina, hipofosfatemia, aumento AST y ALT, disminución de hemoglobina, neutropenia.

En los pacientes sin infección por VIH-1 se observaron disminuciones de la densidad mineral ósea, fracturas óseas 1,4%, sin hallarse correlación entre la DMO y las fracturas.

En otro estudio clínico se reportaron fracturas óseas en 0,8%, porcentaje similar a los controles.

Experiencia Post Marketing

Además de los eventos adversos informados a partir de los ensayos clínicos, los siguientes eventos se han identificado durante el uso de Tenofovir posterior a su aprobación. Debido a que se informaron en forma voluntaria sobre la base de una población de tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia. Estos eventos han sido seleccionados para ser incluidos debido a una combinación de su severidad, frecuencia o potencial conexión causal con Tenofovir.

- DESORDENES DEL SISTEMA INMUNITARIO: Reacciones alérgicas, incluso angioedema.
- DESORDENES EN EL METABOLISMO Y LA NUTRICIÓN: Acidosis láctica, hipokalemia, hipofosfatemia.
- DESORDENES RESPIATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTINICOS: Disnea.
- DESORDENES GASTROINTESTINALES: pancreatitis, aumento de amilasa, dolor abdominal.
- DESORDENES HEPATOBILIARIAS: Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de enzimas hepáticas (AST, ALT, gammal GT).
- ALTERACIONES CUTÁNEAS: Rash o erupción cutánea.
- TRASTORNOS DE TEJIDOS MUSCULOSQUELÉTICOS Y CONECTIVO: rabdomiolisis, osteomalacia (manifestada como dolor óseo que puede contribuir a las fracturas), debilidad muscular, miopatía.
- DESORDENES RENALES Y URINARIOS: Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía proximal, nefritis intersticial, diabetes insipida nefrogénica, aumento de creatinina, falla renal, proteinuria, poliuria.
- TRASTORNOS GENERALES: astenia.

Sobredosis:

Si se produce una sobredosis se debe monitorear al paciente en cuanto a posibles evidencias de toxicidad y se debe aplicar un tratamiento estándar de apoyo en la medida que sea necesario. Los drogas se eliminan por hemodilución.

Se desconocen los efectos clínicos de dosis de Tenofovir superiores a 600 mg y de Emtricitabina superiores a 1200 mg.

El tratamiento con hemodilución elimina aproximadamente un 30% de la dosis de Emtricitabina durante un período de diálisis de 3 horas que empieza dentro de 1,5 hora a partir de la dosis de Emtricitabina (caudal de sangre de 400 ml/min y caudal de dializado de 600 ml/min). Se desconoce si la Emtricitabina puede ser eliminada mediante diálisis peritoneal. Tras una dosis simple de 300 mg de Tenofovir, este se remueve eficientemente por hemodilución con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%. Una sesión de hemodilución de 4 horas elimina aproximadamente el 10% de la dosis de Tenofovir administrada.

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

- HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247
- HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777
- CENTRO NACIONAL DE TOXICOLOGÍA: 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C en envase bien cerrado.

Presentación:

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL alcance DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULE A SU MÉDICO.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.

- Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado a Ud. para su condición clínica actual, no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Ud., ya que puede perjudicarlos.
- No vuelva a utilizarlo sin indicación médica.
- Si tiene más inquietudes sobre el producto, convérselas con su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

¿Qué es Remivir® y para qué se utiliza?

Es un medicamento que asocia dos principios activos antivirales contra el Virus de la Inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

El virus de la Inmunodeficiencia humana es el virus causante del SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida).

Remivir® se utiliza:

- En el tratamiento de pacientes adultos y niños a partir de los 12 años con infección por VIH-1, en conjunto con otros medicamentos antivirales para el VIH-1.

¿Cuál es la composición de Remivir®?

Principios activos: Cada comprimido recubierto de **Remivir®** contiene 300 miligramos de Tenofovir disoproxil fumarato y 200 miligramos de Emtricitabina.

Excipientes (principios no activos): Almidón pregelatinizado, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, opadry II 85 F99076 Blue (Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado; dióxido de titanio; macrogol/peg; talco; FD&C azul brillante Nº 1 laca aluminírica).

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO LEA LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

¿Qué personas no deberían utilizar Remivir®?

No utilice **Remivir®** si ud. es alérgico a alguno de los componentes del producto.

No utilice **Remivir®** si ud. está en tratamiento con otros medicamentos que contengan Tenofovir o Emtricitabina.

Tampoco lo utilice en conjunto con medicamentos que contengan Lamivudina ni Adefovir.

¿Qué cuidados debe tener antes de iniciar el tratamiento con Remivir®?

Antes de iniciar el tratamiento con **Remivir®** Ud. debe conocer

- Que **Remivir®** en el tratamiento de pacientes adultos y niños a partir de los 12 años con infección por VIH-1, produce reducción de la carga viral en sangre y aumento de los linfocitos CD4+ (células de la sangre que contribuyen a defenderse de las infecciones), lo que reduce el riesgo de padecer otras infecciones que pueden suceder cuando el sistema inmune está debilitado.
- Tenofovir Emtricitabina no cura la infección por HIV-1 ni el SIDA.

Se desconoce si este medicamento es seguro en pacientes menores de 12 años o que pesen menos de 35 kilogramos.

Antes de utilizar Remivir® su médico debe conocer:

- Sus antecedentes alérgicos o de hipersensibilidad.
- Su análisis de sangre (serología) de control del virus de HIV-1.
- Si Ud. padece hepatitis B.
- Qué medicamentos está utilizando. Otros antivirales, incluso si consume medicamentos de venta libre, vitaminas, suplementos vitamínicos. Utiliza otros medicamentos que contengan: Emtricitabina, Tenofovir, Lamivudina, Didanosina, Atazanavir, Darunavir, Lopinavir con Ritonavir. Trate de llevar a su visita con el médico una lista con todos los medicamentos que está tomando.
- Si. Si. Ud. está embarazada, está planificando quedar embarazada o está dando el pecho a su bebé.
- Si Ud. tiene problemas de hígado, incluyendo si conoce que padece Hepatitis B.
- Si Ud. tiene problemas renales o ha recibido diálisis.
- Si Ud. padece problemas óseos.
- Si Ud. padece alguna otra afección o dolencia.

Antes de utilizar este medicamento recuerde:

- **Remivir®** es un comprimido recubierto, para ingerir entero por vía oral solamente. No lo parte, no lo utilice por otra vía.
- Este medicamento requiere supervisión médica. Concurra a las visitas programadas con su médico y toda vez que presente algún acontecimiento adverso.
- Utilice este medicamento por el tiempo indicado por su médico: No prolongue ni tampoco corte el tratamiento por decisión propia sin consultar con su médico.
- No debe discontinuar **Remivir®** sin informar primero a su médico.
- Si olvida una dosis puede aplicar la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde.
- Si utiliza **Remivir®** para el tratamiento de VIH-1, su médico puede indicarle hacerlo en conjunto con otros medicamentos para el VIH-1.

- Recuerde solicitar a su médico nueva receta antes de finalizar el envase del medicamento para evitar omitir dosis.

¿Cómo se usa Remivir®?

Siga estrictamente las indicaciones de su médico para su utilización.

La dosis habitual recomendada es de un comprimido por día (Puede haber variaciones en pacientes con insuficiencia renal).

Remivir® debe tomarse por boca y puede ingerirse acompañado con o sin alimentos.

Remivir® se utiliza generalmente una sola toma diaria. Tome **Remivir®** en el mismo horario todos los días, para mantener constante los niveles sanguíneos del medicamento. Pacientes con insuficiencia renal pueden tener variaciones en la dosis (posología), necesitando espaciar las dosis.

No omita ninguna dosis de **Remivir®**.

Si olvida una dosis toma la tan pronto lo recuerde en el día. No tome más de una dosis por día de **Remivir®**. No tome 2 dosis en el mismo momento para reponer la dosis perdida. Comuníquese con su médico si no sabe bien qué hacer.

Recuerde que para el tratamiento de la infección por VIH-1 Ud. debe, además de tomar **Remivir®**, tomar otros medicamentos para el VIH-1. Su médico le indicará qué otros medicamentos tomar y cuál es la mejor forma de tomarlos.

Cada envase de **Remivir®** contiene una cápsula deshum