

# 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 pregelatinizado; croscarmelosa sódica; lactosa monohidratado; 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 laca 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 que pesen al menos 35 kg:**

Remivir® en combinación con otros agentes antirretrovirales (tales como inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa o inhibidores de la proteasa) está indicado para el tratamiento de la infección VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 35 kg.

•  **Profilaxis pre-exposición en adultos de alto riesgo**

Remivir® en combinación con prácticas de sexo seguro está indicado en la profilaxis preexposición (PrEP) para reducir el riesgo de adquirir VIH-1 sexualmente en adultos. Si se considera Remivir® para la profilaxis preexposición, los siguientes factores colaboran para identificar a las personas de alto riesgo:

- pareja sexual que se conoce infectada con VIH-1.
- participar en actividades sexuales dentro de sitios o de redes sociales de alta prevalencia de infección por VIH-1 como:
  - o uso inconsistente o no uso de preservativos.
  - o diagnóstico de enfermedades de transmisión sexual.
  - o intercambio de sexo por dinero, comida, vivienda o drogas ilícitas.
  - o uso de drogas ilícitas y/o uso de alcohol en condiciones de abuso y dependencia.
- una población carcelaria privada de su libertad.

o pareja con cualquiera de los factores listados arriba de la que se desconoce el estatus con respecto al VIH-1. Al prescribir Remivir® en profilaxis preexposición, los profesionales de la salud deben:

- indicar Remivir® dentro de una estrategia global preventiva, teniendo en cuenta que Remivir® no es siempre efectivo en prevenir la infección por VIH-1.
- aconsejar a todos los pacientes no infectados adherir estrictamente a la posología de Remivir® recomendada ya que la efectividad en reducir el riesgo de la infección por VIH-1 está estrictamente correlacionada con la adherencia como se demostró por el monitoreo terapéutico de drogas en los ensayos clínicos.
- confirmar seronegatividad con un test de VIH-1 inmediatamente antes de iniciar Remivir® en la indicación de profilaxis preexposición. Si se presentan síntomas clínicos consistentes con infección viral aguda y/o se sospecha exposición reciente (menos de 1 mes), se debe demorar el inicio de la profilaxis preexposición por lo menos 1 mes y reconfirmar el status acerca del VIH-1 o utilizar un test aprobado para confirmar el diagnóstico de infección por VIH-1 incluyendo a la infección aguda o primaria.
- realizar un test para detectar infección por VIH-1 al menos una vez cada 3 meses cuando se esté bajo tratamiento con Remivir® en la indicación de profilaxis preexposición.

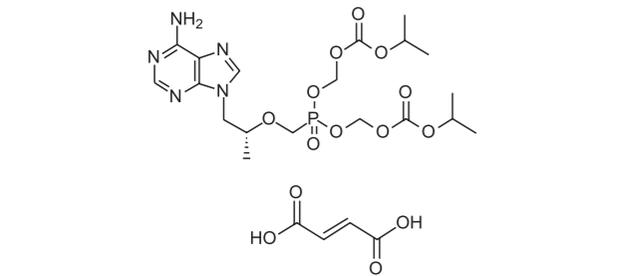
Cada envase de Remivir® contiene una capsula deshidrumidificada que no se debe ingerir.

**Características farmacológicas / Propiedades:**

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

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

**Tenofovir Disoproxil Fumarato:** el Tenofovir Disoproxil Fumarato es una sal de ácido fumaríco del bis-isopropoxycarboniloximetiléster derivado del Tenofovir. El nombre químico de Tenofovir Disoproxil Fumarato es 9-[(R)-2-[[bis[[[diisopropoxicarbonil] oxil]-etoxil]fosfinil]metoxil]propil]adenina fumarato (1:1:1). Su fórmula molecular es C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub> P y su peso molecular es 635,52. Su fórmula estructural es la siguiente:



El Tenofovir Disoproxil Fumarato es un polvo cristalino color blanco a blanquezo 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.

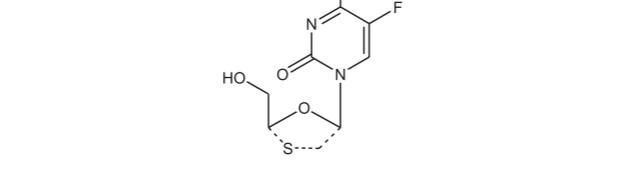
Cada comprimido recubierto de Remivir® contiene 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato (equivalente a 245 mg de Tenofovir Disoproxil) y 200 mg de Emtricitabina como ingredientes activos.

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 subsiguientes 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 deoxiadenosina 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.

**Emtricitabina:** el nombre químico de la Emtricitabina es 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxalotiano-5-il]citosina. La Emtricitabina es el enantiómero (-) de un tio análogo de la citidina, que difiere de otros análogos de la citidina en que posee fluor en la posición 5.

La Emtricitabina es un polvo cristalino color blanco a blanquezo 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 C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 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 cumple con el 5'-trifosfato deoxicitidina, sustrato natural de la transcriptasa reversa 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 épsilon) del ADN de los mamíferos y de la polimerasa γ (gamma) del ADN mitocondrial.

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

Tenofovir Disoproxil Fumarato: su actividad antiviral fue evaluada contra cepas de VIH aisladas de laboratorio y clínicas, en líneas celulares linfoblastoides, células primarias monocito-macrófagos, y linfocitos de sangre periférica. Los valores de concentración eficaz al 50% (CE<sub>50</sub>) estuvieron entre 0,04 y 8,5 µM. Se observaron efectos que variaron entre aditivos y sinérgicos en estudios de asociación de Tenofovir con fármacos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (como abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina), inhibidores no nucleosídicos de la retrorranscriptasa (por ej. delavirdina, efavirenz, nevirapino) e inhibidores de la proteasa (como por ej. amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir). El Tenofovir presentó actividad antiviral en cultivo celular contra los subtipos del VIH-1 A, B, C, D, E, F, G y O. (CE<sub>50</sub> entre 0,5 a 2,2 µM) y actividad específica de cepas contra el VIH-2 (con valores de CE<sub>50</sub> entre 1, 6 y 5,5 µM).

Emtricitabina: su actividad antiviral fue evaluada contra cepas aisladas de VIH-1 de laboratorio y clínicas, en líneas celulares linfoblastoides, línea celular MAGI-CR95 y células mononucleares de sangre periférica. Los valores de concentración eficaz al 50% (CE<sub>50</sub>) fueron entre 0,0013 y 0,64 µM (0,0003 a 0,158 µg/ml). Se observaron efectos que variaron entre aditivos y sinérgicos en estudios de asociación con inhibidores nucleosídicos de la retroranscriptasa (como abacavir, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina; inhibidos no nucleosídicos de la retroranscriptasa (delavirdina, efavirenz, nevirapino) e inhibidores de la proteasa como amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir. La Emtricitabina presentó actividad antiviral en cultivo celular contra los subtipos del VIH-1 A, B, C, D, E, F, G y O. (CE<sub>50</sub> entre 1,6 a 5,5 µM).

**Actividad en profilaxis en un modelo no humano de transmisión de VIH-1:** la combinación de Tenofovir Disoproxil Fumarato y Emtricitabina fue evaluada en el marco de la profilaxis en un estudio controlado de macacos a los que se inoculó por vía intrarectal con el virus quimérico VIS/VIH-1 (SHIV). De los 18 animales del grupo control, 17 se infectaron luego de una mediana de tiempo de 2 semanas a la exposición viral. En contraste, 4 de 6 animales tratados con una dosis oral de ambos antirretrovirales se mantuvieron sin infección y los dos que se infectaron, lo hicieron tardíamente, entre la semana 9 y 12 y mostraron viremia reducida. En uno de estos dos animales, luego de la tercer semana de continua exposición a la droga, apareció una mutante resistente a la Emtricitabina (M184I).

**Resistencia:** Tenofovir Disoproxil Fumarato y Emtricitabina: 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.

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.

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 reversa, por la cual se sustituye la metionina por valina o isoleucina (M184 V).

En otro ensayo clínico de pacientes en profilaxis pre exposición se encontraron algunas cepas resistentes con la misma mutación mencionada y además con D67N y K70R, pero no quedó claro si fue transmitida o generada por el tratamiento.

**Resistencia cruzada:** Tenofovir Disoproxil Fumarato y Emtricitabina: se ha reconocido la resistencia cruzada entre ciertos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI). Los sustituciones M184V/I y/o K65R hallados 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 aminoácidos.

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, T215V/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 pocos datos respecto a los pacientes con respuesta reducida a Tenofovir cuyos virus expresan Y115F o Q151M o inserción T69.

Emtricitabina: las cepas resistentes a la Emtricitabina (M184V/I) manifestaron una resistencia cruzada con respecto a lamivudina y zalcitabina, pero conservaron la susceptibilidad en cultivos celulares a didanosina, estavudina, Tenofovir, zidovudina y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (delavirdina, efavirenz y nevirapino). Las cepas de HIV-1 que contienen la mutación K65R seleccionadas in vivo por abacavir, didanosina, Tenofovir y zalcitabina, demostraron 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, T215V/F, K219Q/E) o a didanosina (L74V) 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.

**Farmacocinética:**

**Tenofovir Disoproxil Fumarato:** 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 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, de ~ 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'-sulfoxido 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 en 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 Cmax de Tenofovir en aproximadamente 0,75 hora. Los aumentos medios en AUC y C<sub>max</sub> 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.

**Poblaciones especiales:**

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

**Género:** la farmacocinética de ambos principios activos es similar en pacientes femeninos como masculinos. **Pacientes ancianos:** la farmacocinética de Tenofovir y Emtricitabina en este grupo etáreo no ha sido evaluada adecuadamente.

**Pacientes pediátricos:** no debe administrarse Remivir® a pacientes con peso corporal menor a 35 kg. No se realizaron estudios farmacocinéticos en pacientes pediátricos con la combinación fija de Remivir®. En pacientes entre 12 y < 18 años en los que se evaluó el perfil farmacocinético de ambas drogas por separado (Tenofovir 300 mg/día y Emtricitabina 200 mg) se observaron perfiles similares que a los obtenidos en pacientes adultos con similar tratamiento y de las recomendaciones de cada una de las drogas que lo componen surge la posología de esta combinación fija.

Tampoco hay información farmacocinética de adolescentes no infectados que pesen 35 kg o más. Las recomendaciones de dosis para el VIH-1 PrEP en esta población se basan en los datos de seguridad y adherencia del ensayo ATN113 y en la información farmacocinética conocida en adolescentes infectados con VIH que toman TDF y FTC para el tratamiento.

**Pacientes con Función Renal Alterada:** la farmacocinética tanto de Tenofovir como de Emtricitabina 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<sub>max</sub> y AUC de Tenofovir y de Emtricitabina. En los pacientes con una depuración de creatinina de 30-49 mL/min se recomendó 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).

En profilaxis preexposición no debería utilizarse en pacientes que tengan un clearance de creatinina < 60 mL/min. Si durante el tratamiento de profilaxis preexposición se observa un cambio en la depuración de creatinina deberán evaluarse las posibles causas y ponderar riesgos potenciales y beneficios de continuar con el tratamiento.

No hay datos disponibles para hacer recomendaciones en pacientes pediátricos con insuficiencia renal. **Pacientes con Insuficiencia Hepática:** no se ha evaluado la farmacocinética de Remivir® u otros productos con la misma asociación fija de Tenofovir Disoproxil Fumarato y Emtricitabina. 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.

En pacientes no infectados por el VIH-1 con insuficiencia hepática leve a moderada se evaluó la farmacocinética de una dosis de 300 mg Tenofovir. En este grupo no se observaron alteraciones sustanciales en la farmacocinética del Tenofovir en comparación con la farmacocinética de los pacientes sin esta. **Embarazo:** (ver precauciones, Embarazo). Madres lactantes: tanto el Tenofovir como la Emtricitabina 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 Tenofovir Disoproxil Fumarato y Emtricitabina.

Tenofovir Disoproxil Fumarato y Emtricitabina: la farmacocinética en estado estable de Tenofovir Disoproxil Fumarato y Emtricitabina no se vio afectada cuando se administraron juntos versus cuando se administró 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 CYP entre Tenofovir y Emtricitabina con otros medicamentos es baja.

No se observaron interacciones de drogas clínicamente significativas entre Emtricitabina y famciclovir, indinavir, estavudina y Tenofovir Disoproxil Fumarato ni zidovudina. El TDF es un sustrato de los transportadores de la P-glicoproteína (P-gp) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Cuando el TDF se administra conjuntamente con un inhibidor de estos transportadores, se puede observar un aumento en la absorción.

No se observaron interacciones de drogas clínicamente significativas entre Tenofovir Disoproxil Fumarato y, efavirenz, meladona, nelfinavir, anticonceptivos orales, ribavirina o sofosbuvir en estudios llevados a cabo en voluntarios sanos.

Dada la excreción renal tubular de ambas drogas, el uso conjunto con otras drogas de similar vía de eliminación (como aciclovir, valaciclovir, adefovir, ganciclovir, aminogluósidos) podría incrementar las concentraciones de Tenofovir o Emtricitabina.

Pueden incrementar la concentración de Tenofovir: aminogluósidos, atazanavir, darunavir, telaprevir, asociaciones de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir.

La coadministración de Tenofovir con didanosina puede aumentar la concentración de la última, incrementando su toxicidad.

El Tenofovir podría incrementar la concentración sérica de los aminogluósidos y a la inversa. El Tenofovir puede disminuir la concentración sérica de Atazanavir y éste la de Tenofovir. También Tenofovir puede disminuir la concentración de Tiplranavir.

**Posología y forma de administración:**

Test previos al inicio de tratamiento:

Se recomienda antes de iniciar Remivir® hacer análisis para detectar

- la infección por virus de hepatitis B
- creatinina sérica
- clearance de creatinina
- glucosuria
- proteinuria

- fósforo en pacientes con IRC

En pacientes que iniciarán PrEP se sugiere realizar test de detección de VIH-1 al menos un mes antes del inicio del tratamiento y luego, una vez iniciado el tratamiento, cada tres meses.

**Posología:**

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 cada indicación:

**Tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos que pesan más de 35 kg:** En adultos y pacientes pediátricos con peso corporal mayor o igual a 35 kg: 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 Tenofovir o Emtricitabina se produjo un aumento significativo de las concentraciones de estos 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 48 horas, y en quienes tengan < 30 mL/min de clearance no deberían utilizar Remivir® (Tabla 1). En pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina entre 50 y 80 mL/min) no es necesario ajuste de dosis.

La seguridad y la eficacia de estas recomendaciones concuerman al ajuste del intervalo de la dosis no se han evaluado a nivel clínico en pacientes con VIH-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 monitores frecuentes de depuración de creatinina, fósforo sérico, glucosuria, proteinuria. 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/minuto)		
	>49	30-49	>30 (Incluyendo a pacientes que requieren hemodíalisis)
Intervalo de dosis recomendado	Cada 24 horas	Cada 48 horas	No se debe administrar Remivir®

**Profilaxis preexposición (PrEP):** en adultos de alto riesgo no infectados por VIH-1: 1 comprimido recubierto de Remivir® por día, con o sin alimentos

No debe utilizarse Remivir® en pacientes no infectados por VIH-1 con indicación de profilaxis preexposición cuya depuración de creatinina sea menor a 60 mL/min.

Si se observa una disminución en el alarmamiento de creatinina estimado en individuos no infectados mientras usa Remivir® para la PrEP del VIH-1, evalúe las causas potenciales y vuelvo a evaluar los riesgos y beneficios potenciales del uso continuo.

**Contraindicaciones:** Remivir® no se recomienda a pacientes con una hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto que se haya manifestado previamente. No utilizar Remivir® para profilaxis pre exposición en individuos VIH-1 positivos o en quienes se desconozca si está infectado por VIH-1.

**Advertencias y precauciones:**

**Exacerbación aguda severa de virus de hepatitis B:** se recomienda que todos los pacientes con VIH sean examinados en cuanto a la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) antes de iniciar la terapia antirretroviral con Remivir®.

Remivir® no se recomendó para el tratamiento de la infección crónica por VHB, ya que no fueron establecidas la seguridad y eficacia de Remivir® en pacientes infectados conjuntamente con VHB y VIH. Se han observado exacerbaciones agudas severas de la hepatitis B en algunos pacientes coinfectados con VHB y VIH luego de la iniciación del uso de la asociación de Tenofovir y Emtricitabina. En algunos pacientes tratados sólo con Emtricitabina, las exacerbaciones de la hepatitis B se asociaron con descompensación hepática e insuficiencia hepática. En pacientes con VHB que suspenden el tratamiento con Remivir® deberá controlarse rigurosamente la función hepática mediante seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses. De ser necesario, podrá instaurarse terapia anti-hepatitis B. Deberá ofrecerse inmunización contra la hepatitis B a todos los pacientes no infectados por este virus.

**Uso de Remivir® en la reducción del riesgo de contraer VIH-1:** utilizar Remivir® en profilaxis preexposición sólo como una de las partes de un plan integral de cuidado y estrategias preventivas que incluya otros métodos como práctica de sexo seguro puesto que este medicamento no es siempre eficaz para la prevención del contagio de VIH-1. El consejo a las personas no infectadas por VIH-1 sobre los práctcos de sexo seguro incluye usar correctamente el preservativo, concierne al estado de salud sexual con respecto al VIH-1, conocimiento del estado infeológico de su pareja sexual con respecto al VIH-1, testear regularmente otras enfermedades de transmisión sexual que puedan facilitar la exposición al VIH-1 como sífilis y gonorrea. Informe a las personas no infectadas y apoyar los esfuerzos para reducir los comportamientos sexuales de riesgo.

Sólo se debe utilizar Remivir® para reducir el riesgo de contraer VIH-1 en sujetos en los que se haya confirmado que son VIH-1 negativos. Podría surgir resistencia al VIH-1 en individuos infectados con VIH-1 que no fueron detectados previamente y que están recibiendo Remivir® puesto que Remivir® por sí solo no constituye un tratamiento integral para el tratamiento del VIH-1. Es fundamental minimizar la exposición de este medicamento en personas infectadas por el VIH-1.

Test serológicos para la detección del VIH-1 detectan anticuerpos contra el virus y pueden no identificarlo durante la fase aguda de la infección. Antes de iniciar un tratamiento para la profilaxis preexposición con Remivir® es conveniente evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas actuales o recientes con infección viral aguda (por ejemplo: fiebre, fatiga, mialgias, erupciones en la piel, entre otras) e indagar sobre posibles conductas de riesgo para el contagio (por ejemplo relaciones sexuales sin protección, relaciones sexuales con una pareja infectada con VIH-1, ruptura de preservativo, entre otras) que pudieron haber ocurrido dentro del último mes.

Si hay síntomas clínicos consistentes con una infección viral aguda y se sospecha de exposiciones de riesgo recientes (menores a un mes), retrasar el inicio de la profilaxis preexposición por lo menos un mes hasta reconfirmar la situación infeológica o utilizar un test que permita la detección del VIH-1 incluido la infección aguda.

Al utilizar Remivir® para la indicación de profilaxis preexposición los test serológicos de detección de VIH-1 durante las medidas cada 3 meses en el momento del diagnóstico de infección de transmisión sexual. Algunos personas como los adolescentes pueden beneficiarse de visitas y asesoramiento más frecuentes. Si el test de screening indica posible infección, o el individuo presenta síntomas consistentes con infección aguda por VIH-1 luego de una situación de exposición de riesgo, convierta el tratamiento en un régimen de tratamiento de VIH hasta que se confirme el estado negativo de la infección mediante un test adecuado.

Aconsejar a las personas no infectadas que realizan la profilaxis preexposición que adhieran de manera estricta a la dosis y periodicidad indicada. La eficacia de Remivir® para reducir el riesgo de contagio de VIH-1 está fuertemente relacionado con la adherencia a la profilaxis; que se demostró a través de la medición de los niveles de los activos farmacológicos durante los estudios clínicos.

**Insuficiencia Renal:** Tenofovir y Emtricitabina son eliminados principalmente por los riñones. Con el uso de Tenofovir se han reportado casos de insuficiencia renal, incluyendo los casos de falla renal aguda y síndrome de Fanconi (dño tubular renal con hipofosfatemia severa).

Antes de que cualquier paciente inicie el tratamiento con Remivir® y durante el mismo se sugiere evaluar y monitorizar: creatinina, depuración (clearance) de creatinina, glucosuria y proteinuria. Adicionalmente en pacientes con enfermedad renal crónica se recomienda volver fosforémia.

Debe evitarse el uso concurrente o reciente de un agente nefrotóxico (como altas dosis de AINES) con Remivir®. En pacientes VIH+, tratados con Tenofovir, que tenían factores de riesgo para disfunción renal, se observaron casos de insuficiencia renal aguda luego de iniciar altas dosis o múltiples AINES. Algunos de estos necesitaron hospitalización y reemplazo renal. En caso de pacientes con riesgo renal, considerar alternativas de reemplazo de AINES ante necesidad.

Dolor óseo persistente o empeoramiento de dolor óseo, dolor de extremidades, dolor muscular o fracturas o debilidad podrían ser manifestaciones de tubulopatía proximal renal y deben evaluarse rápidamente en pacientes en riesgo.

En el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1 se recomendán ajuste del intervalo de las dosis de Tenofovir y Emtricitabina y el estrecho monitoreo de la función renal para todos los pacientes con una depuración de creatinina de 30-49 mL/min (ver "posología y forma de administración"). No existe información de seguridad o eficacia en pacientes con insuficiencia renal que recibieron la asociación fija de Tenofovir-Emtricitabina utilizando estos esquemas de dosis, por lo que el profesional deberá evaluar la indicación en función del potencial beneficio y del riesgo potencial de toxicidad renal.

No debe administrarse Remivir® a pacientes con una depuración de creatinina de < 30 mL/min o a pacientes que requieran hemodíalisis. Los pacientes que reciben Remivir® como profilaxis preexposición podrán recibirlo si la depuración de la creatinina es mayor o igual a 60 mL/min. No debieran utilizar Remivir® pacientes con depuración de creatinina menor a 60 mL/min. Si se observa un descenso de este valor mientras utilizan Remivir®, se deberán evaluar las causas potenciales y reconsiderar los potenciales riesgos y beneficios de la continuación de la terapia.

**Acidosis láctica/ Hepatomegalia severa con esteatosis:** acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis (incluidos casos mortales) se han informado con el uso de antirretrovirales incluyendo Tenofovir y Emtricitabina (solas o en combinación con otros antirretrovirales). El tratamiento con Remivir® debe suspenderse en cualquier paciente o persona no infectada que desarrolle hallazgos clínicos de laboratorio sugestivo de acidosis láctica o severa hepatotoxicidad (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de elevaciones importantes de transaminasas).

Considere la posibilidad de interacciones farmacológicas antes y durante la terapia con **Remivir®**. Recuerde revisar los medicamentos concomitantes durante el tratamiento y también controlar las reacciones adversas asociadas con los fármacos concomitantes.

La información de las interacciones se ha hecho con Emtricitabina y Tenofovir por separado, evaluando su interacción con otros fármacos.

Las interacciones de mayor relevancia clínica se dan con:

● **Didanosina:** el Tenofovir incrementa la concentración máxima de didanosina y el área bajo la curva, y podrían desarrollarse eventos adversos relacionados con la didanosina incluso pancreatitis y neuropatía y disminución del recuento de CD4+. Por lo tanto debería controlarse rigurosamente a los pacientes a los que se les administre en conjunto **Remivir®** y didanosina, por los eventos adversos asociados a ésta última. El uso de didanosina debería interrumpirse en los pacientes que desarrollen eventos adversos asociados a ésta. En pacientes que pesen más de 60 kg se sugiere reducir la dosis de didanosina a 250 mg si la reciben junto a Remivir®.

La administración conjunta de Remivir® y un comprimido tamponado de didanosina debe ocurrir en ayunas o con una comida liviana (< 400 kcal).

● **Inhibidores de la proteasa:** la coadministración con atazanavir podría disminuir la concentración de este y aumentar la de Tenofovir.

Se ha demostrado que atazanavir y lopinavir/ritonavir aumentan las concentraciones de Tenofovir. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. En caso de coadministración agregar también ritonavir. El atazanavir 300, debería administrarse con ritonavir 100.

Lopinavir o darunavir junto a ritonavir y Remivir®, podrían incrementar la concentración de Tenofovir. Por lo tanto se deberían controlar los eventos adversos y discontinuar Remivir® en caso de presentar eventos adversos relacionados a Tenofovir DF. Como el Tenofovir Disoproxil Fumarato es un sustrato de los transportadores de glicoproteína p (Pgp) y de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). Cuando el Tenofovir es administrado en conjunto a un inhibidor de los anteriores, podría observarse un incremento en su concentración.
● **Medicamentos que afectan la función renal:** tener presente que el Tenofovir y la Emtricitabina son principalmente excretados por orina a través de la filtración glomerular y la secreción tubular activa. Tener presente que drogas que se eliminen por secreción tubular (como aciclovir, adefovir, dipivoxil, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglicosíodos 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 Tenofovir y Emtricitabina.

● **Antivirales para el tratamiento de la hepatitis C podrían incrementar la exposición al Tenofovir DF:** controle a los pacientes que reciben Remivir® de forma concomitante con asociaciones fijas como sofosbuvir+velpatasvir o sofosbuvir+velpatasvir+daclatasvir para detectar reacciones adversas asociadas con el TDF. En los pacientes que reciben concomitantemente con ledipasvir/sofosbuvir y también la combinación con de un inhibidor de la proteasa del VIH-1/ritonavir o un inhibidor de la proteasa del VIH-1/cobicistat debe considerarse la posibilidad de administrar un tratamiento antiviral o alternativo contra el virus de hepatitis C ya que no está establecida la seguridad de de un incremento en las concentraciones de Tenofovir DF en este contexto clínico. Si la coadministración es necesaria debe controlarse la presencia de eventos adversos relacionados al Tenofovir.

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:**

*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 mutagénico en el ensayo de linfoma 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, conducta de apareamiento ni el desarrollo embrional 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 16 días previos al apareamiento y hasta el séptimo día de gestación. Hubo sin embargo una alteración del ciclo.

*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 ratos 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 los 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 tampoo en las crías 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.

**Toxicología en animales:**

Tenofovir y TDF administrados en estudios toxicológicos a ratas, perros y monos a dosis de exposición (basadas en AUC) mayores o igual a 6 veces las observadas en humanos causaron toxicidad ósea. En monos la toxicidad ósea fue diagnosticada como osteomalacia. La osteomalacia observada en monos pareció ser reversible tras la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Tenofovir. En ratas y perros, la toxicidad ósea se manifiesta como una densidad mineral ósea reducida. El mecanismo (s) subyacente a la toxicidad ósea es desconocido.

Se observó evidencia de toxicidad renal en cuatro especies animales. Se observaron aumentos en la creatinina sérica, BUN, glucosuria, proteinuria, fosfatúria y/o calciuria y disminuciones en el fosfato sérico de diversos grupos. Estas toxicidades se observaron en las exposiciones (basadas en AUC) 2 a 20 veces más altas que las observadas en humanos. Se desconoce la relación de las anomalías renales, particularmente la fosfatúria, con la toxicidad ósea.

**Embarazo:**

*Categoría B:* la combinación de Tenofovir Disoproxil Fumarato y Emtricitabina 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® sólo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

En reportes retrospectivos del uso de Tenofovir o Emtricitabina 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 2,1% 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.

En estudios de reproducción animal, no se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando los componentes de Remivir® (Emtricitabina y Tenofovir) se administraron por separado en dosis diarias de exposición ≥ 60 (FTC), ≥14 (TDF) y 2,7 (Tenofovir) a las dosis diarias recomendadas en seres humanos.

**Riesgo materno y / o embrionario / fetal asociado a la enfermedad**

*PrEP VIH-1:* los estudios publicados indican un mayor riesgo de infección por VIH-1 durante el embarazo y un mayor riesgo de transmisión de madre a hijo durante la infección aguda por VIH-1. En mujeres en riesgo de contraer VIH-1, se deben considerar los métodos para prevenir la adquisición del VIH, incluida la continuación o el inicio de Remivir® como PrEP, durante el embarazo.

En un estudio observacional (Remivir® en informes prospectivos) de 78 mujeres seronegativas con PrEP expuestas durante el embarazo a Tenofovir DF/Emtricitabina dieron a luz bebés nacidos vivos sin malformaciones importantes. Todos, excepto uno, fueron exposiciones en el primer trimestre, con una duración media de exposición de 10,5 semanas. No observándose hallazgos en eventos de seguridad en esas mujeres en comparación con las mujeres infectadas con VIH-1 tratadas con otros medicamentos antirretrovirales.

**Lactancia:**

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

Tanto Tenofovir como Emtricitabina 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 instituya a las madres a no amamantar a sus bebés mientras estén en tratamiento con Remivir®. PrEP en las mujeres no infectadas por el VIH, los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna y la necesidad clínica de la madre de Remivir® como PrEP para VIH-1 deben considerarse junto con los posibles efectos adversos para el niño amamantado y el riesgo de adquisición del VIH-1 debido a la posible no adherencia y posterior transmisión madre a hijo.

Las mujeres no deben amamantar si se sospecha una infección aguda por VIH-1 debido al riesgo de transmisión del VIH-1 al bebé.

En un estudio PrEP en 50 madres lactantes que recibieron Tenofovir/Emtricitabina entre 1 y 24 semanas después del parto (media de 13 semanas) luego de 7 días de tratamiento, Tenofovir fue indetectable en plasma de los bebés, mientras que se detectó FTC en la mayoría de ellos. En estos niños la concentración plasmática promedio de FTC fue inferior al 1% de la Cmax de FTC observada en niños infectados por VIH (hasta 3 meses de edad) que recibieron la dosis terapéutica de FTC (3 mg/kg/día).

No hubo eventos adversos graves. Dos bebés (4%) tuvieron un evento adverso de diarrea leve que se resolvió.

**Empleo en pediatría:**

Sólo debe administrarse Remivir® como tratamiento de VIH a niños con peso ≥ 35 kg. Como se trata de una asociación a dosis fijas no es posible ajustar la dosis de Remivir® en niños de menos 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 interdosia sea de 48 hs. en Aquellos pacientes que presenten una depuración de creatinina < 30 mL/min o en diálisis no deben utilizar Remivir®.

Tampoco debe utilizarse Remivir® en los pacientes con depuración de creatinina menor a 60 mL/min si tienen indicación para profilaxis preexposición.

En estos pacientes que hacen profilaxis preexposición, si se observa una disminución del clearance de creatinina deberán evaluarse el balance riesgo beneficio de continuar con la medicación.

**Reacciones adversas:**

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

- 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.

- Distensión renal: se han notificados 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 Disoproxil Fumarato (uno de los componentes de Remivir®) se observó reducción de la DMO en la columna lumbar y coadera. 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 paratiroidea y vitamina 1,25 vitamina D.

- 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.

- 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.

Los eventos adversos (grados 2 a 4) desarrollados en el 2% o más de los pacientes adultos 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 exfoliativa, generalizado, macular, maculopapular, prurítico 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 o a las observadas en estudios en los que los pacientes fueron tratados con Tenofovir y Emtricitabina en asociación con otros antirretrovirales (7% e hiperpigmentación (32%). En esa población los estudios de Tenofovir no demostraron diferencias en cuanto a seguridad y tolerabilidad respecto a los adultos. El crecimiento esquelético, en altura, no se vio afectado.

Así mismo se reportaron alteraciones de laboratorio (grado 3 o mayor) en un 30% de los pacientes tratados similares o a las observadas en estudios en los que los pacientes fueron tratados con Tenofovir y Emtricitabina en asociación con otros antirretrovirales (7% e hiperpigmentación (32%). En esa población los estudios de Tenofovir no demostraron diferencias en cuanto a seguridad y tolerabilidad respecto a los adultos. El crecimiento esquelético, en altura, no se vio afectado. 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 en los ensayos clínicos llevados a cabo con Emtricitabina se observaron, además de los efectos presentados en adultos anemia (7%) e hiperpigmentación (32%). En esa población los estudios de Tenofovir no demostraron diferencias en cuanto a seguridad y tolerabilidad respecto a los adultos. El crecimiento esquelético, en altura, no se vio afectado.

En los pacientes sin infección por VIH-1 que recibieron en estudios clínicos la combinación a dosis fijas de Tenofovir + Emtricitabina como profilaxis preexposición no se observaron eventos adversos nuevos. Los eventos presentados en el 2% o más de los pacientes y en similar proporción que en el grupo que recibió placebo fueron cefalea, dolor abdominal, descenso de peso.

Respecto a las anomalías de laboratorio sólo 6 sujetos en los brazos que contenían TDF de uno de los ensayos de la rama en tratamiento con combinación antirretroviral (con más de 1500 individuos) abandonaron el estudio debido a un aumento de la creatinina sérica en comparación con ninguna interacción en el grupo de placebo. Un sujeto de 125 l en el brazo de la combinación TDF/FTC de otro de los estudios más grandes llevados a cabo en esta población de riesgo abandonó el ensayo debido a un aumento en la creatinina sérica y otro sujeto suspendió debido a hipofosfatemia. Se reportó proteinuria de grado 2–3 (2-4 +) y / o glucosuria (3+) en menos de 1% de los sujetos tratados con la combinación en los ensayos clínicos.

Se mencionan a continuación las alteraciones de laboratorio reportadas: incremento de la creatinina, hipofosfatemia, aumento AST y ALT, disminución de hemoglobina, neutropenia. En esta población, sin infección por VIH-1, con PrEP se observaron disminuciones de la densidad mineral ósea, que regresó al nivel basal una vez suspendido el tratamiento, fracturas óseas sin hallarse correlación entre la DMO y las fracturas.

En otro estudio clínico se reportaron fracturas óseas 0,8%, porcentaje similar a los controles. En estos estudios sin infección por VIH-1 de hombres con hombrón sexo con hormonas, que recibieron combinación fija de Tenofovir 300 mg + Emtricitabina 200 mg como profilaxis preexposición el perfil de seguridad de la combinación fue similar a la observada en adultos.

La DMO media se incrementó a la semana 48 con +2,58% para columna lumbar y 0.72% la corporal total. Un sujeto tuvo en la semana 24 una pérdida en la DMO corporal total significativa (mayor o igual al 4%). La mediana de los cambios de los puntuaciones Z iniciales de DMO fue 0.0 para la columna lumbar y –0.2 para el cuerpo total en la semana 48. Tres sujetos mostraron un empeoramiento (cambio de > –2 a ≤ –2) desde la línea de base en su columna lumbar o en las puntuaciones Z de la DMO corporal total en la semana 24 o 48. Sin embargo, la interpretación de estos datos puede estar limitada por la baja tasa de adherencia a la combinación en la semana 48.

**Experiencia post comercialización**

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 autorización comercial. 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.

- Desórdenes del sistema inmunitario:* reacciones alérgicas, incluso angioedema.
- Desórdenes en el metabolismo y la nutrición:* acidosis láctica, hipokalemia, hipofosfatemia.
- Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos:* disnea.
- Desórdenes gastrointestinales:* pancreatitis, aumento de amilasa, dolor abdominal.
- Desórdenes hepatobiliares:* esteatosis hepática, hepatitis, aumento de enzimas hepáticas (AST, ALT gamma GT).
- Alteraciones cutáneas:* rash o erupción cutánea.
- Trastornos del tejido muscular, esqueléticos y del tejido conectivo:* rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada como dolor óseo que puede contribuir a las fracturas), debilidad muscular, miofascia.
- Desórdenes 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:* osteia.

Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir como consecuencia de una tubulopatía renal proximal: rabdomiólisis, osteomalacia, hipokalemia, debilidad muscular, miopatía, hipofosfatemia.

**Sobredosificación:**

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. Las drogas se eliminan por hemodilísis. Se desconocen los efectos clínicos de dosis de Tenofovir superiores a 600 mg

y de Emtricitabina superiores a 1200 mg.

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

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

- **HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ:** Tel.: (011) 4962-6666/2247.

- **HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS:** (011): Tel.: 4654-6648/4658-7777.

- **CENTRO NACIONAL DE TOXICOLOGIA:** Tel.: 0800-333-0160.

**Para otros consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.**



Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento. Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

- Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico de cabecera.
- Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aún cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

- No deje de utilizarlo a menos que su médico se lo indique. Intente tener una nueva receta del producto antes de que se termine.

- Si tiene inquietudes adicionales sobre este medicamento conérselas con su médico.

- Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto colateral que no esté documentado en este prospecto, por favor hágaselo saber a su médico.

**Contenido del prospecto**

- ¿Qué es Remivir® y para qué se utiliza?
- ¿Qué debe conocer antes de tomar Remivir®?
- ¿Cómo tomar Remivir®?
- ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Remivir®?
- ¿Cómo conservar Remivir®?
- Contenido del envase e información adicional

**1. ¿Qué es Remivir® y para qué su 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 con más de 35 kg con infección por VIH-1, en conjunto con otros medicamentos antivirales para el VIH-1.
- Para reducir la posibilidad de contraer la infección por VIH-1 en adultos, en situación de riesgo, en conjunto con prácticas de sexo seguro.
- Remivir® funciona mejor para reducir el riesgo de contraer VIH-1 cuando se inició tratamiento previamente a exponerse al VIH-1.

**2. ¿Qué debe conocer antes de tomar Remivir®?**

**¿Qué personas no deberían utilizar Remivir®?**

No utilice Remivir® si Ud. es alérgico a alguno de los componentes de este medicamento.

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

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

**Si padece o no VIH-1:**

- No utilice Remivir® como profilaxis previa a la exposición al VIH-1 si Ud. no conoce si está infectado por ese virus o si ya sabe que padece el virus.
- Remivir® sólo puede ayudarlo a reducir el riesgo de contraer VIH-1 si Ud. no tiene VIH-1. Sobre todo si los componentes ya están en su sistema sanguíneo antes que Ud. esté expuesto al virus.
- En el caso que Ud. esté ya infectado por VIH-1, Ud. necesitará tomar medicamentos adicionales Remivir®.

Muchas pruebas del VIH pueden no detectar una infección reciente.

Si contrae una enfermedad similar a la gripe, podría significar que usted se ha infectado recientemente con el VIH. Estos pueden ser signos de infección por VIH:

- cansancio
- fiebre o dolor articular o muscular
- dolor de cabeza
- vómitos o diarrea
- erupción
- sudores nocturnos
- tomafo agrandado de los ganglios linfáticos del cuello o la ingle.

Informe a su médico sobre cualquier enfermedad similar a la gripe, ya sea en el mes anterior al inicio del tratamiento con Remivir® o en cualquier momento mientras esté tomando Remivir®.

Debe continuar utilizando prácticas de sexo seguro mientras toma Remivir® para reducir su riesgo de contraer VIH-1. Debe seguir siendo VIH negativo para seguir tomando Remivir® para reducir su riesgo de infección.

Remivir® no cura la infección por VIH-1 ni el SIDA, sino que junto a otros antivirales controla la enfermedad a reduce la cantidad de virus que hay en sangre y mejora las defensas (aumentando los linfocitos CD4+), lo que reduce el riesgo de padecer otras infecciones que pueden suceder cuando el sistema inmune está debilitado. Se desconoce si este medicamento es seguro en niños que pesen menos de 35 kg.

**ANTES DE UTILIZAR REMIVIR SU MEDICO DEBE CONOCER:**

- Sus antecedentes alérgicos o de hipersensibilidad.
- Su serología para VIH-1.
- Si Ud. padece hepatitis B.
- Qué medicamentos si está utilizando otros antivirales, incluso si consume medicamentos de venta libre, vitaminas, suplementos vitamínicos. Si utiliza otros medicamentos que contengan: Emtricitabina, Tenofovir, lamivudina, didanosina, atazanavir, darunavir, lopinavir con ritonavir. Trote de llevar a su visita con el médico una lista con todos los medicamentos que está tomando.
- Si Ud. está embarazada, está planeando 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 USAR ESTE MEDICAMENTO RECUERDE:**

- Remivir® es un comprimido recubierto, para ingerir entero por vía oral solamente. No lo parta, 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 evento adverso.
- Utilice este medicamento por el tiempo indicado por su médico: no prolongue ni tampoco suspenda el tratamiento por decisión propia sin consultar con el profesional.
- No debe discontinuar Remivir® sin informar primero a su médico.
- Si olvidó una dosis puede aplicar la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde.
- Si utiliza Remivir® para el tratamiento de VIH-1 debe hacerlo en conjunto con otros medicamentos para el VIH-1.
- En caso de que utilice Remivir® para reducir el riesgo de infección de VIH-1 recuerde que debe hacerlo en el marco de adecuadas prácticas de sexo seguro, y mientras tenga serología negativa.
- Es importante que conozca si está infectado por VIH-1, y cuál es la condición de sus parejas.
- Practique sexo seguro utilizando un condón de látex o poliuretano para disminuir la posibilidad de contacto sexual con semen, fluidos vaginales o sangre.
- Pregunte a sus parejas con VIH-1 si están tomando medicamentos anti-VIH-1 y tienen una carga viral indetectable. Una carga viral indetectable es cuando la cantidad de virus en la sangre es demasiado baja para ser medida en una prueba de laboratorio. Para mantener una carga viral indetectable, sus parejas deben seguir tomando medicamentos contra el VIH-1 todos los días. Su riesgo de contraer VIH-1 es menor

si sus parejas con VIH-1 están recibiendo un tratamiento eficaz.

- Hágase una prueba de VIH-1 al menos cada 3 meses o cuando su proveedor de atención médica se lo indique.
- Hágase la prueba de detección de otras infecciones de transmisión sexual, como la sífilis, la clamidia y la gonorrea. Estas infecciones facilitan la infección del VIH-1.
- Si cree que estuvo expuesto al VIH-1, informe a su proveedor de atención médica de inmediato. Es posible que deseen realizar más pruebas para asegurarse de que usted todavía es VIH-negativo.
- Informese y busque apoyo que lo ayude a reducir el comportamiento sexual de riesgo.
- Tenga menos parejas sexuales.
- No pierda (omita) ninguna dosis de Remivir®. La falta de dosis puede aumentar su riesgo de contraer una infección por VIH-1.
- Si se vuelve VIH positivo, necesitará medicamentos adicionales a Remivir® para tratar el VIH-1
- Si Ud. tiene VIH-1 y sólo toma Remivir®, con el tiempo su VIH-1 puede volverse más difícil de tratar.
- Recuerde solicitar a su médico nueva receta antes de finalizar el envase del medicamento para evitar omitir dosis.

**3. ¿Cómo tomar 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 personas que tienen problemas del funcionamiento del riñón).

Remivir® debe tomarse por boca, con o sin alimentos. El medicamento debe ingerirse, acompañado o no de alimentos.

Remivir® se utiliza generalmente en una sola toma diaria. Tome Remivir® en el mismo horario todos los días, para mantener constante los niveles sanguíneos del medicamento. Los pacientes con problemas del riñón (insuficiencia renal) pueden tener variaciones en cómo tomarlo, necesitando espaciar las dosis.

No omita ninguna dosis de Remivir®.

Si olvidó una dosis tómela 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 o farmacéutico 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 deshumidificadora que no se debe ingerir.

**4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Remivir®?**

Al igual que todos los medicamentos Remivir® puede producir eventos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Durante el tratamiento con Tenofovir y Emtricitabina se reportaron los siguientes eventos adversos serios:

- Aparición de problemas en los riñones o empeoramiento de existentes, incluyendo insuficiencia renal. Su médico seguirá el funcionamiento de sus riñones con análisis de sangre y orina.
- Problemas óseos que incluyen disminución de la densidad ósea, lo que podría producir fracturas.
  - Exceso de ácido láctico en sangre (acidosis láctica) constituyendo una emergencia médica que puede ser tratada pero puede llevar a la muerte. Ante la presencia de algunos de los siguientes síntomas consulte a su médico: debilidad o mayor cansancio que el habitual, dolor muscular inusual, dificultad para respirar o respiración rápida, náuseas, vómitos, dolor de estómago o panza, frío o manos y pies azules, sensación de mareo, latidos cardíacos rápidos o anómalos.
- Problemas hepáticos severos que pueden comprometer la vida. Si Ud. nota, piel o partes blandas que toman color amarillo, orina oscura, materia fecal clara, pérdida de apetito por varios días, náuseas, dolor abdominal, consulte inmediatamente a su médico, sobre todo si es mujer, tiene sobrepeso, y está tomando el medicamento desde hace tiempo