



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-52809853-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-52809853-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRIVENZ / EFAVIRENZ – EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / EFAVIRENZ 600 mg – EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg; aprobada por Certificado N° 58304.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TRIVENZ / EFAVIRENZ – EMTRICITABINA - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / EFAVIRENZ 600 mg – EMTRICITABINA 200 mg - TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO 300 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-30811589-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-30812127-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-30812898-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58304, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-52809853-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.05.22 17:29:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.05.22 17:30:04 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

Trivenz®
Efavirenz 600 mg-Emtricitabina 200 mg-Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene:

Principios activos	Cantidad
Efavirenz	600,00 mg
Emtricitabina	200,00 mg
Tenofovir disoproxil fumarato	300,00 mg
Excipientes	
Povidona	37,00 mg
Esferas de azúcar	37,75 mg
Hidroxipropilcelulosa tipo LF	9,60 mg
Hidroxipropilcelulosa LH 32	1,65 mg
Lauril sulfato de sodio	12,00 mg
Croscarmelosa sódica	48,00 mg
Celulosa microcristalina	178,60 mg
Hidroxipropilcelulosa EF	38,40 mg
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	8,00 mg
Crospovidona	129,00 mg
Estearato de magnesio	8,00 mg
Talco	10,60 mg
Hipromelosa 2910/5	16,20 mg
Polietilenglicol 8000	4,35 mg
Dióxido de titanio	10,85 mg
Lactosa monohidrato micronizada	8,00 mg

Posología

Ver prospecto adjunto.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar en su envase original, entre 15 °C a 30 °C.

Presentación

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social
de la Nación
Certificado N° 58.304**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires
D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.**

**Elaborado y acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.**

Fecha de la última revisión:/...../.....



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-52809853 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.08 12:06:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.08 12:05:09 -03:00



Laboratorios
RICHMOND



TRIVENZ®



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Trivenz®

**Efavirenz 600 mg-Emtricitabina 200 mg-Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

Fórmula cualitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Principios activos: Efavirenz 600,00 mg, Emtricitabina 200,00 mg, Tenofovir disoproxil fumarato 300,00 mg.


Excipientes: Povidona, Esferas de azúcar, Hidroxipropilcelulosa tipo LF, Hidroxipropilcelulosa LH 32, Lauril sulfato de sodio, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa EF, Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200), Crospovidona, Estearato de magnesio, Talco, Hipromelosa 2910/5, Polietilenglicol 8000, Dióxido de titanio, Lactosa monohidrato micronizada c.s.


Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar Trivenz®, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado)

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

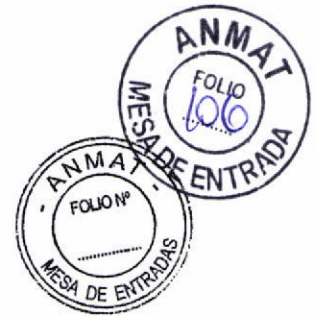
Trivenz® debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica archivada.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



TRIVENZ®

Contenido del prospecto:

1. ¿Cuál es la información más importante que debe saber sobre Trivenz®?

Trivenz® puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:

- Empeoramiento de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Su médico lo examinará para detectar el VHB antes de comenzar el tratamiento con Trivenz®. Si tiene infección por VHB y toma Trivenz®, su VHB puede empeorar (brote), si deja de tomar Trivenz®. Un "brote" es cuando su infección por el VHB de repente regresa de una manera peor que antes.
- No deje de tomar Trivenz® sin hablar primero con su médico.
- No se quede sin Trivenz®. Vuelva a solicitar su receta o hable con su médico antes de quedarse sin comprimidos de Trivenz®.
- Si deja de tomar Trivenz®, su médico deberá controlar su salud con frecuencia y le realizarán análisis de sangre regularmente durante varios meses para controlar su infección de VHB o darle un medicamento para tratar la hepatitis B. Informe a su médico sobre cualquier nuevo o inusual síntomas que pueda tener después de que deje de tomar Trivenz®.

Para obtener más información sobre los efectos secundarios, consulte la sección "¿Cuáles son los posibles efectos secundarios que puede tener Trivenz®?"

2. ¿Qué es Trivenz® y para qué se utiliza?

Trivenz® es un medicamento recetado que contiene efavirenz, emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato combinados en 1 comprimido. Trivenz® se usa solo como un régimen completo, o en combinación con otros medicamentos anti-VIH-1 para tratar a las personas con infección por VIH-1 que pesan al menos 40 kg. No se sabe si Trivenz® es seguro y efectivo para usar en niños con infección por VIH-1 que pesan menos de 40 kg.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



TRIVENZ®

¿Qué es lo que debería saber antes de tomar Trivenz® y durante el tratamiento?


¿Quién no deben tomar Trivenz®?


No tome Trivenz® si usted:

- Es alérgico a efavirenz
- Toma un medicamento llamado voriconazol, elbasvir o grazoprevir
- Consulte a su médico si no está seguro de tomar alguno de estos medicamentos.
- ¿Qué debe informar a mi médico antes de tomar Trivenz®?

Antes de tomar Trivenz®, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

- Tiene problemas hepáticos, incluida la infección por el virus de la hepatitis B o C
- Tiene problemas cardíacos
- Tiene o ha tenido trastornos psicológicos
- Tiene un historial de abuso de drogas o alcohol
- Tiene problemas del sistema nervioso
- Tiene problemas renales o recibe tratamiento de diálisis renal
- Tiene problemas en los huesos
- Ha tenido convulsiones o toma medicinas usadas para tratar las convulsiones
- Está embarazada o planean quedarse embarazada. Trivenz® puede dañar a su bebé por nacer. Si puede quedar embarazada, su médico debe hacerle una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con Trivenz®. No debe quedar embarazada durante el tratamiento con Trivenz® y por 12 semanas después de suspender el tratamiento. Informe a su médico si queda embarazada o cree que puede estar embarazada durante el tratamiento con Trivenz®.
- Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar 2 métodos efectivos de control de la natalidad (anticoncepción) durante el tratamiento con Trivenz® y durante 12 semanas después de suspender el tratamiento.
- Un método de barrera de control de la natalidad siempre debe usarse junto con otro tipo de control de la natalidad. Los métodos de control de la natalidad


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



TRIVENZ®

pueden incluir preservativos, pastillas anticonceptivas, diafragma con espermicida y capuchón cervical.

- Los métodos anticonceptivos que contienen la hormona progesterona, como las píldoras anticonceptivas, las inyecciones, los anillos vaginales o los implantes, pueden no funcionar tan bien mientras toma Trivenz®.
- Hable con su médico sobre los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted durante el tratamiento con Trivenz®.
- Está amamantando o planea amamantar. Trivenz® puede pasar a su leche materna. No amamante debido al riesgo de transmitir el VIH-1 a su bebé.

¿Puede tomar Trivenz® con otros medicamentos?

- Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con y sin receta, las vitaminas y los suplementos de hierbas.
- Mantenga una lista de sus medicamentos y muéstresela a su médico cuando obtenga un nuevo medicamento.
- Trivenz® y algunos medicamentos pueden interactuar entre sí y causar efectos secundarios graves.
- Puede solicitarle a su médico una lista de medicamentos que interactúan con Trivenz®. No comience un nuevo medicamento sin decirle a su médico. Su médico puede decirle si es seguro tomar Trivenz® con otros medicamentos.

3. ¿Cómo debe tomar Trivenz®?

- La vía de administración de Trivenz® es oral (por boca).
- Tome Trivenz® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas de día que correspondan respetando la dosis y duración del tratamiento.
- Si toma Trivenz® con otros medicamentos utilizados para tratar el VIH-1, su médico le dirá qué medicamentos tomar y cómo tomarlos.
- Tome Trivenz® con el estómago vacío. Debe tomar Trivenz® a la misma hora todos los días.
- Tome Trivenz® a la hora de acostarse, esto puede hacer que algunos efectos secundarios sean menos molestos.
- No cambie su dosis de Trivenz® ni deje de tomar Trivenz® sin hablar primero con su médico. Permanezca bajo atención de un médico durante el tratamiento con Trivenz®.
- No se pierda una dosis de Trivenz®. Perder una dosis disminuye la cantidad de medicamento en su sangre. Solicite su receta Trivenz® antes de que se quede sin medicamento.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



TRIVENZ®

¿Qué debe hacer en caso de sobredosis?

- Si toma más de la dosis recetada de Trivenz®, consulte a su médico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666**

- **Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648**

¿Qué debe evitar mientras toma Trivenz®?

- Trivenz® puede causar mareos, problemas de concentración y somnolencia. Si tiene estos síntomas, no conduzca un automóvil, no use maquinaria pesada ni haga nada que requiera que esté alerta.

¿Qué debe hacer si deja de tomar (olvida) una dosis?

- Es importante que usted no olvide una dosis de Trivenz®.
- Si usted olvida una dosis de Trivenz® en el plazo de 12 horas desde el horario de toma habitual, tómela tan pronto como pueda, y luego tome la dosis siguiente a la hora habitual.
- Si es casi el momento de su siguiente dosis (menos de 12 horas), no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.
- Si usted vomita el comprimido (en el plazo de 1 hora después de haber tomado Trivenz®), debe tomar otro comprimido. No espere hasta el momento de tomar la siguiente dosis. Usted no necesita tomar otro comprimido si vomitó más de una hora después de la toma de Trivenz®.

4. **¿Cuáles son los posibles efectos secundarios que puede tener Trivenz®?**

- **Erupción.** La erupción es un efecto secundario grave, pero también puede ser común. Las erupciones usualmente desaparecerán sin ningún cambio en su tratamiento. Informe a su médico de inmediato si presenta una erupción durante el tratamiento con Trivenz®.
- **Problemas hepáticos severos.** En casos raros, pueden ocurrir problemas hepáticos graves que pueden conducir a la muerte. Informe a su médico de

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



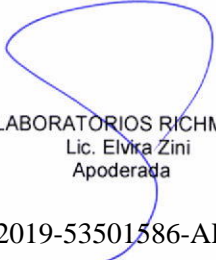
TRIVENZ®



inmediato si presenta estos síntomas: la piel o la parte blanca de los ojos se pone amarilla, orina oscura de color "té", heces claras, pérdida de apetito durante varios días o más, náuseas o dolor de estómago o dolor en el área estomacal.

- **Trastornos psicológicos.** Se han producido serios trastornos psicológicos que incluyen depresión severa, pensamientos y acciones suicidas, comportamiento agresivo, delirios, catatonía y reacciones paranoicas y maníacas en personas que toman Trivenz®. Estos problemas de salud pueden ocurrir más a menudo en personas que presentan antecedentes de trastornos psicológicos o uso de drogas, o tratados con medicamentos para trastornos psicológicos. Informe a su médico de inmediato si presenta trastornos psicológicos graves durante el tratamiento con Trivenz®.
- **Problemas del sistema nervioso.** Los problemas del sistema nervioso pueden volverse más graves si toma alcohol o toma drogas que alteran el estado de ánimo (drogas ilegales) mientras toma Trivenz®. Los síntomas de los problemas del sistema nervioso pueden incluir:
 - ❖ Mareos
 - ❖ Problemas para dormir
 - ❖ Problemas para concentrarse
 - ❖ Cansancio
 - ❖ Sueños anormales
 - ❖ Ver o escuchar cosas que no son reales (alucinaciones)
 - ❖ Confusión
 - ❖ Humor inusualmente feliz
 - ❖ Agitación
 - ❖ Problemas de memoria
 - ❖ Problemas para razonar
- **Problemas renales nuevos o que empeoraron, incluida la insuficiencia renal.** Su médico debe hacer análisis de sangre y orina para controlar sus riñones antes de comenzar y durante el tratamiento con Trivenz®. Su médico puede pedirle que deje de tomar Trivenz® si desarrolla problemas renales nuevos o empeoran los existentes previo al tratamiento, durante el tratamiento con Trivenz®.
- **Problemas óseos.** Los problemas óseos pueden ocurrir en algunas personas que toman Trivenz®. Los problemas óseos incluyen dolor óseo o ablandamiento o adelgazamiento de los huesos, lo que puede provocar fracturas. Es posible que su médico deba realizar pruebas para controlar sus huesos.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



TRIVENZ®

- **Convulsiones.** Su médico puede realizar análisis de sangre durante el tratamiento con Trivenz® si toma ciertos medicamentos que se usan para prevenir las convulsiones
- **Demasiado ácido láctico en su sangre (acidosis láctica).** Presentar demasiado ácido láctico es una emergencia médica grave pero rara que puede causar la muerte. Informe a su médico de inmediato si desarrolla alguno de estos síntomas:
 - ❖ Debilidad o se siente más cansado de lo normal
 - ❖ Dolor muscular inusual
 - ❖ Falta de aliento o respiración agitada
 - ❖ Dolor de estómago con náuseas y vómitos
 - ❖ Manos y pies fríos o azules
 - ❖ Se siente mareado o aturdido
 - ❖ Latidos cardíacos rápidos o anormales
 - ❖ Cambios en su sistema inmune (Síndrome de Reconstitución Inmune) pueden ocurrir cuando una persona infectada con VIH-1 comienza a tomar medicamentos contra el VIH-1. Su sistema inmune puede fortalecerse y comenzar a combatir las infecciones que han estado ocultas en su cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su médico de inmediato si presenta nuevos síntomas después de comenzar el tratamiento con Trivenz®.
 - ❖ Cambios en la grasa corporal. Se han producido cambios en la distribución o acumulación de grasa en algunas personas que toman medicamentos contra el VIH-1, incluida una mayor cantidad de grasa en la parte superior de la espalda y el cuello ("joroba de búfalo"), también puede ocurrir en los senos y alrededor del tronco. La pérdida de grasa de las piernas, los brazos y la cara. Se desconocen la causa y los efectos a largo plazo para la salud de estos cambios en la grasa corporal.

Los efectos secundarios más comunes de Trivenz® incluyen:

- Diarrea
- Náuseas
- Cansancio
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Depresión
- Problemas para dormir
- Sueños anormales

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



TRIVENZ®

- Erupción

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Trivenz®. Consulte también "¿Cuál es la información más importante que debe saber sobre Trivenz®?"

Llame a su médico para obtener información detallada sobre los efectos secundarios.

5. ¿Cómo debe conservar Trivenz®?


- Almacene Trivenz® desde 15 °C hasta 30 °C.
- Mantenga Trivenz® en su envase original, bien cerrado.
- No guarde el medicamento que está vencido o que ya no necesita. Si tira cualquier medicamento, asegúrese de que los niños no los encuentren.
- Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes.
- No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.


6. Información adicional:

- Trivenz® contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.
- A veces, se recetan medicamentos para afecciones que no se mencionan en el prospecto de información del paciente. No use Trivenz® para una condición para la cual no fue prescrito.
- No recomiende o administre Trivenz® a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted, ya que puede dañarlos.
- Este prospecto resume la información más importante sobre Trivenz®. Si desea obtener más información y ante cualquier duda, CONSULTE CON SU MÉDICO. Puede solicitarle a su médico información sobre Trivenz® escrita para profesionales de la salud.
- No use Trivenz® si el estuche o el blíster que contiene los comprimidos está roto.

Presentación

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos (5 blísters de 6 comprimidos cada uno).


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



TRIVENZ®



Este folleto resume la información más importante de Trivenz®, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación
Certificado N° 58.304**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires**

D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.

**Elaborado y acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.**

Fecha de revisión última..."


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-52809853 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.08 12:09:21 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.08 12:09:22 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Trivenz®
Efavirenz 600 mg-Emtricitabina 200 mg-Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Principios activos	Cantidad
Efavirenz	600,00 mg
Emtricitabina	200,00 mg
Tenofovir disoproxil fumarato	300,00 mg
Excipientes	
Povidona	37,00 mg
Esferas de azúcar	37,75 mg
Hidroxipropilcelulosa tipo LF	9,60 mg
Hidroxipropilcelulosa LH 32	1,65 mg
Lauril sulfato de sodio	12,00 mg
Croscarmelosa sódica	48,00 mg
Celulosa microcristalina	178,60 mg
Hidroxipropilcelulosa EF	38,40 mg
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	8,00 mg
Crospovidona	129,00 mg
Estearato de magnesio	8,00 mg
Talco	10,60 mg
Hipromelosa 2910/5	16,20 mg
Polietilenglicol 8000	4,35 mg
Dióxido de titanio	10,85 mg
Lactosa monohidrato micronizada	8,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Trivenz® es una asociación de dosis fija de los antirretrovirales Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato.

INDICACIONES

Trivenz® es indicado solo como un régimen completo o en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección de VIH-1 en adultos y pacientes pediátricos con peso igual o mayor 40 Kg.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Clasificación terapéutica ATC: J05AR06.

Mecanismo de acción

Trivenz® es una combinación a dosis fija de las drogas antivirales Efavirenz, Emtricitabina y disoproxil fumarato.

Efavirenz: Es un inhibidor no nucleosídico de transcriptasa reversa (TR) del VIH-1. La actividad de Efavirenz es mediada predominantemente por la inhibición no competitiva de la transcriptasa reversa del VIH-1. La transcriptasa inversa del VIH-2 y las ADN polimerasas humanas α , β , γ y δ no son inhibidas por Efavirenz.

Emtricitabina: Es un análogo nucleosido de citidina, es fosforilada por las enzimas celulares para formar Emtricitabina trifosfato. Emtricitabina trifosfato inhibe la actividad de la transcriptasa reversa del HIV-1, compitiendo con el sustrato natural desoxicitidina 5´trifosfato y mediante su incorporación en el ADN viral incipiente que da lugar a la terminación de la cadena de ADN. Emtricitabina 5´-trifosfato es un inhibidor de la ADN polimerasa de mamíferos α , β , ϵ , y la polimerasa γ y del ADN mitocondrial.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Es un nucleosido acíclico diéster fosfonato, análogo de la adenosina monofosfato. Tenofovir Disoproxil Fumarato requiere una hidrólisis diéster inicial para la conversión a Tenofovir y posterior fosforilaciones por enzimas celulares para formar Tenofovir difosfato. Tenofovir difosfato inhibe la actividad de la TR del VIH-1 compitiendo con el sustrato natural deoxiadenosina 5´-trifosfato y luego de la incorporación al ADN, por la terminación de la cadena de ADN. Tenofovir difosfato es un inhibidor débil de las polimerasas de mamíferos α , β y la polimerasa γ y del ADN mitocondrial.

Actividad antiviral

Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato: Según la bibliografía consultada, se llevaron a cabo estudios combinados que evaluaron la actividad antiviral en el cultivo celular de Emtricitabina y Efavirenz juntos, Efavirenz y Tenofovir juntos, y Emtricitabina y Tenofovir juntos. Se observaron efectos antivirales aditivos a sinérgicos.

Efavirenz: La concentración de Efavirenz que inhibe la replicación de las cepas adaptadas en laboratorio de tipo salvaje y aislados clínicos en cultivo celular en 90-95% oscila entre 1,7-25 nM en líneas celulares linfoblastoides, células mononucleares periféricas y cultivos macrófagos/monocitos. Efavirenz exhibe actividad antiviral aditiva contra VIH-1 en cultivo celular cuando se combina con inhibidores no nucleosidos de transcriptasa inversa (delavirdina y nevirapina), inhibidores nucleosidos de la transcriptasa inversa (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina), inhibidores de proteasa (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir), y el inhibidor de fusión enfuvirtida. Efavirenz demuestra ser un aditivo a la actividad antiviral antagonista en cultivo celular con atazanavir. Efavirenz demuestra actividad antiviral contra la mayoría de aislados B no revestidos (subtipos A, AE, AG, C, D, F, G, J y N) pero tiene menor actividad antiviral contra los virus grupo O. Efavirenz no es activo contra VIH-2.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

Emtricitabina: Se llevaron a cabo estudios para evaluar la actividad antiviral en el cultivo celular de Emtricitabina frente a los aislados de laboratorio y clínicos de VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, la línea celular MAGI-CCR5 y células mononucleares de sangre periférica.

El 50% de los valores de concentración efectiva (EC50) de Emtricitabina contra aislados de laboratorio y clínicos de VIH están en el rango de 0,0013-0,64 μM (0,0003-0,158 $\mu\text{g/mL}$). La combinación de Emtricitabina con INTRs (abacavir, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina), INNTRs (delavirdina, Efavirenz y nevirapina) y IPs (amprenavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir) presenta efectos sinérgicos adicionales. Emtricitabina exhibe actividad antiviral en cultivo celular contra revestimientos A, B, C, D, E, F y G de VIH-1 (los valores EC50 oscilan entre 0,007-0,075 μM) y muestra actividad específica contra VIH-2 (los valores EC50 oscilan entre 0,007-1,5 μM).

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Se llevaron a cabo estudios para evaluar la actividad antiviral en el cultivo celular de Tenofovir frente a los aislados de laboratorio y clínicos de VIH-1 en líneas celulares linfoblastoides, células primarias de monocitos/macrófagos y linfocitos de sangre periférica. Los valores EC50 para Tenofovir contra aislados de laboratorio y clínicos del VIH-1 están en el rango de 0,04-8,5 μM .

Para la combinación de Tenofovir con INTRs (abacavir, didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina y zidovudina), INNTRs (delavirdina, Efavirenz, y nevirapina), e IPs (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir), se observan efectos adicionales sinérgicos. Tenofovir exhibe actividad antiviral en cultivo celular contra clados A, B, C, D, E, F, G y O de VIH-1 (los valores EC50 oscilan entre 0,5–2,2 μM) y muestra actividad específica de la cepa contra VIH-2 (los valores EC50 oscilan entre 1,6 μM y 5,5 μM).

Resistencia

Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato: Aislados de VIH-1 con menor susceptibilidad a la combinación de Emtricitabina y Tenofovir han sido seleccionados en cultivo celular. Los análisis genotípicos de estos aislados identificaron las sustituciones de aminoácidos M18V/I y/o K65R en el RT viral. Además, Tenofovir ha seleccionado una sustitución de K70E en la transcriptasa inversa del VIH-1 y reduce la susceptibilidad al Tenofovir.

En aislados de VIH-1 la resistencia genotípica a Efavirenz, predominantemente la sustitución de K103N, fue la forma más común de resistencia que se desarrolló. La resistencia a Efavirenz ocurrió en 13/19 pacientes analizados en tratamiento con Emtricitabina + Tenofovir DF y en 21/29 pacientes analizados en tratamiento con combinación de dosis fija de zidovudina/lamivudina. La sustitución del aminoácido M184V, asociada con la resistencia a Emtricitabina y lamivudina, se observó en 2/19 de aislados de pacientes tratados con Emtricitabina + Tenofovir DF y en 10/29 de aislados de pacientes tratados con zidovudina/lamivudina. Durante las 48 semanas, ningún paciente desarrolló una mutación de K65R detectable en su VIH según fue analizado mediante análisis genotípico estándar.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

Los aislados entre 8 y 47 pacientes que recibieron Tenofovir desarrollaron la sustitución de K65R durante 144 semanas de terapia, 7 de estos ocurrieron en las primeras 48 semanas de tratamiento y uno en la Semana 96. En pacientes que recibieron tratamiento, 14/304 (5%) de pacientes tratados con Tenofovir DF con falla virológica hasta la semana 96 mostraron >1,4 veces (promedio 2,7) de reducción de la susceptibilidad a Tenofovir. Los análisis genotípicos de los aislados resistentes exhibieron una mutación en el gen VIH-1 RT dando como resultado la sustitución del aminoácido K65R.

Efavirenz: Se han obtenido aislados clínicos con reducción de la susceptibilidad en cultivo celular a Efavirenz. La sustitución del aminoácido observada frecuentemente en estudios clínicos con Efavirenz es K103N (54%). Se observó una o más sustituciones de RT en las posiciones del aminoácido 98, 100, 101, 103, 106, 108, 188, 190, 225, 227 y 230 en pacientes que no respondieron al tratamiento con Efavirenz en combinación con otros antirretrovirales. Otras mutaciones de resistencia observadas por resultar comúnmente incluyeron L100I (7%), K101E/Q/R (14%), V108I (11%), G190S/T/A (7%), P225H (18%) y M230I/L (11%).

Los aislados de VIH-1 con susceptibilidad reducida a Efavirenz emergieron rápidamente bajo selección en cultivo celular (aumento en más de 380 veces en el valor de EC90). La caracterización genotípica de estos virus identificó sustituciones que resultan en sustituciones de aminoácidos individuales L100I o V179D, sustituciones dobles L100I/V108I y sustituciones triples L100I/V179D/Y181C en RT.

Emtricitabina: Han sido seleccionados aislados de VIH resistentes a Emtricitabina en cultivo y estudios clínicos. Los análisis genotípicos de estos aislados mostraron que la susceptibilidad reducida a Emtricitabina estaba asociada con una sustitución en el gen RT de VIH-1 en el codón 184 que dio como resultado con una sustitución del aminoácido de metionina por valina o isoleucina (M184V/I).

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Han sido seleccionados aislados de VIH-1 con susceptibilidad reducida a Tenofovir en cultivos celulares. Estos virus expresaron una mutación de K65R en RT y mostraron una reducción 2-4 veces en la susceptibilidad a Tenofovir.

Resistencia Cruzada

Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato: Se ha observado resistencia cruzada entre INNTRs. También se ha observado resistencia cruzada entre ciertos INTRs. Las sustituciones M184V/I y/o K65R seleccionadas en cultivo celular mediante la combinación de Emtricitabina y Tenofovir también se observaron en algunos aislados de VIH-1 en pacientes que no respondieron al tratamiento con Tenofovir en combinación con lamivudina o Emtricitabina, o ya sea abacavir o didanosina. Por lo tanto, la resistencia cruzada entre estos fármacos puede ocurrir en pacientes cuyo virus alberga alguna o ambas de estas sustituciones de aminoácidos.

Efavirenz: Los aislados clínicos caracterizados previamente como resistentes a Efavirenz también fueron fenotípicamente resistentes en cultivo celular a delavirdina y nevirapina en comparación con el basal. Los aislados virales clínicos resistentes a delavirdina y/o nevirapina con sustituciones asociadas con la resistencia a NNRTI (A98G, L100I, K101E/P, K103N/S, V106A, Y181X, Y188X, G190X, P225H, F227L, o



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

M230L) mostraron reducción de la susceptibilidad a Efavirenz en cultivo celular. Más del 90% de aislados resistentes a NRTI probados en cultivo celular mantuvieron la susceptibilidad a Efavirenz.

Emtricitabina: Los aislados resistentes a Emtricitabina (M184V/I) tuvieron resistencia cruzada a lamivudina y zalcitabina pero mantuvieron la susceptibilidad en cultivo celular a didanosina, estavudina, Tenofovir, zidovudina, y NNRTIs (delavirdina, Efavirenz, y nevirapina). Los aislados de VIH-1 que contenían la sustitución de K65R, seleccionados *in vivo* mediante abacavir, didanosina, Tenofovir y zalcitabina, demostraron reducción de la susceptibilidad a la inhibición mediante Emtricitabina. Los virus que albergaban mutaciones que propiciaban reducción de la susceptibilidad a estavudina y zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, y K219Q/E) o didanosina (L74V) permanecieron sensibles a Emtricitabina.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: La mutación K65R seleccionada mediante Tenofovir también se selecciona en algunos pacientes infectados con VIH-1 tratados con abacavir, didanosina, o zalcitabina. Los aislados de VIH-1 con la mutación K65R también mostraron reducción de la susceptibilidad a Emtricitabina y lamivudina. Por lo tanto, la resistencia cruzada entre fármacos puede ocurrir en pacientes cuyo virus alberga la mutación K65R. La sustitución K70E seleccionado clínicamente por Tenofovir DF presentó susceptibilidad reducida a abacavir, didanosina, Emtricitabina, y lamivudina.

Los aislados de VIH-1 de pacientes cuyo VIH-1 expresó una media de 3 sustituciones de aminoácido de RT asociado con zidovudina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, o K219Q/E/N) mostraron una disminución 3,1 veces en la susceptibilidad a Tenofovir. Los pacientes cuyos virus expresaron una sustitución L74V sin sustituciones asociadas resistentes a zidovudina tuvieron una respuesta reducida a los principios activos de Trivenz®. Hay información limitada para pacientes cuyos virus expresaron una sustitución Y115F, sustitución Q151, o inserción doble de T69S, los cuales tuvieron una respuesta reducida.

Propiedades farmacodinámicas

Electrofisiología cardíaca

Efavirenz: Se realizó un estudio en sujetos con genotipo CYP2B6 * 6 / * 6. Luego de la administración de 600 mg de dosis diaria durante 14 días, se observó una relación positiva entre la concentración de efavirenz y la prolongación del QTc.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Efavirenz: En pacientes infectados por el VIH, los picos de las concentraciones plasmáticas de Efavirenz se lograron entre las 3-5 horas y se alcanzaron concentraciones plasmáticas en equilibrio estacionario entre 6 a 10 días. Con la administración de 600 mg de Efavirenz una vez al día, el pico de la concentración en



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

estado estacionario ($C_{m\acute{a}x}$) fue de $12,9 \pm 3,7 \mu\text{M}$, la $C_{m\acute{i}n}$ $5,6 \pm 3,2 \mu\text{M}$ y el AUC fue de $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$.

Emtricitabina: Se absorbe rápidamente con picos de concentraciones plasmáticas de 1 a 2 horas post-dosis. Después de la administración oral de varias dosis de Emtricitabina a pacientes infectados por el VIH, la $C_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario fue $1,8 \pm 0,7 \mu\text{g}/\text{ml}$ (media \pm DE). La concentración mínima plasmática media en estado estacionario a las 24 horas después de la dosis fue de $0,09 \mu\text{g}/\text{ml}$ y la AUC fue $10,0 \pm 3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ durante un intervalo de dosificación de 24 horas. La biodisponibilidad media absoluta fue del 93%.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Después de la administración oral de una dosis única de 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato a pacientes infectados por el VIH en ayunas, las concentraciones máximas de Tenofovir se alcanzaron en una hora \pm 0,4 horas (media \pm DE) y los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC fueron $296 \pm 90 \text{ ng}/\text{ml}$ y $2.287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$, respectivamente. La biodisponibilidad oral de Tenofovir a partir de Tenofovir Disoproxil Fumarato en pacientes en ayunas fue aproximadamente del 25 %.

Efectos de los alimentos en la absorción oral

La asociación Emtricitabina + Efavirenz + Tenofovir Disoproxil Fumarato no ha sido evaluada en presencia de alimentos.

La administración de comprimidos de Efavirenz con una comida rica en grasas incrementó la media de AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de Efavirenz en 28% y 79%, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. En comparación con la administración en ayunas, la dosificación de Tenofovir Disoproxil Fumarato y Emtricitabina en combinación ya sea con una comida rica en grasas o ligera incrementó la media de AUC y $C_{m\acute{a}x}$ media de Tenofovir en un 35% y 15%, respectivamente, sin afectar a las exposiciones a Emtricitabina.

Distribución

Efavirenz presenta una alta unión (aproximadamente 99,5-99,75%) a proteínas plasmáticas humanas, en especial a albúmina.

La unión *in vitro* de Emtricitabina a proteínas plasmáticas humanas es $< 4\%$ y resultó independiente de las concentración en el intervalo de 0,02 a 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

La unión *in vitro* de Tenofovir a proteínas plasmáticas humanas es $< 0,7\%$ y es independiente de la concentración sobre un rango de 0,01 a 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Biotransformación

Estudios *in vitro* sugieren que CYP3A4 y CYP2B6 son las principales isoenzimas responsables de metabolizar Efavirenz. Efavirenz ha demostrado inducir enzimas CYP, lo que resulta en la inducción de su propio metabolismo.

Los metabolitos de Emtricitabina incluyen los diastereoisómeros 3'-sulfóxido y su ácido glucurónico conjugado.

Eliminación

Efavirenz posee una semivida relativamente larga, de 52-76 horas tras dosis únicas, y de 40 a 55 horas tras dosis múltiples. Aproximadamente un 14 a 34% de la dosis de



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

Efavirenz marcada radiactivamente se recupera en la orina (mayormente como metabolitos) y entre 16-61% en heces (mayormente como droga inalterada).

Emtricitabina Tras la administración de emtricitabina radiomarcada, aproximadamente el 86% se recupera en la orina y el 13% se recupera como metabolitos. Después de la administración oral, la semivida de eliminación de Emtricitabina es de aproximadamente 10 horas.

Tenofovir se elimina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, con una clearance renal en adultos con función renal normal de 243 ± 33 ml/min (media \pm DE). Después de una dosis oral única, la vida media de eliminación del Tenofovir es de aproximadamente 17 horas.

Poblaciones especiales

Efavirenz: La farmacocinética de Efavirenz en sujetos infectados con VIH-1 parece ser similar entre los grupos raciales estudiados.

Emtricitabina: No se han identificado diferencias farmacocinéticas debido a la raza después de la administración de Emtricitabina.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Se contaba con números insuficientes de grupos raciales y étnicos distintos del caucásico para determinar adecuadamente las posibles diferencias farmacocinéticas entre estas poblaciones después de la administración de Tenofovir DF.

Género

La farmacocinética de Emtricitabina y Tenofovir y Efavirenz es similar en pacientes masculinos y femeninos.

Pacientes pediátricos

Trivenz® sólo debe administrarse a pacientes pediátricos a partir de 12 años y con un peso igual o mayor a los 40 kg.

Ancianos

La farmacocinética de Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir no ha sido evaluada en ancianos (mayores de 65 años de edad).

Pacientes con insuficiencia renal

Efavirenz: La farmacocinética de Efavirenz no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, menos del 1% de Efavirenz se excreta inalterado en orina, por lo tanto el impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de Efavirenz debería ser mínimo.

Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato: La farmacocinética de Emtricitabina y Tenofovir DF están alteradas en pacientes con insuficiencia renal. En individuos con



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

un clearance de creatinina menor a 50 mL/min, la $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{0-\infty}$ de Emtricitabina y Tenofovir aumentaron.

Pacientes con insuficiencia hepática

Efavirenz: La farmacocinética de Efavirenz no se ve afectada en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child-Pugh). No hay información suficiente para determinar si la insuficiencia hepática moderada o severa (Clase B o C de Child-Pugh) afecta la farmacocinética de Efavirenz.

Emtricitabina: La farmacocinética de Emtricitabina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática, sin embargo, Emtricitabina no es metabolizada de manera significativa por las enzimas hepáticas, por lo tanto el impacto de la insuficiencia hepática será limitado.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: La farmacocinética de Tenofovir después de una dosis de 300 mg de Tenofovir DF se ha estudiado en sujetos no infectados por el VIH con insuficiencia hepática de moderada a grave. La insuficiencia hepática no afecta de forma significativa la farmacocinética de Tenofovir.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Pruebas previas a la iniciación, y durante el tratamiento con Trivenz®

Antes o al inicio del tratamiento con Trivenz®, los pacientes deben ser examinados para detectar la infección por el virus de la hepatitis B.

Se debe evaluar la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina estimado, la glucosa en la orina y la proteína en orina en todos los pacientes, previo al inicio y durante el uso de Trivenz®, en un horario clínicamente apropiado. En pacientes con enfermedad renal crónica, también se debe evaluar fósforo en suero.

Controle la función hepática antes y durante el tratamiento con Trivenz®.

Se deben realizar pruebas de embarazo, previo al inicio del tratamiento con Trivenz® en adolescentes y adultos en edad fértil.

Dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos que pesen como mínimo 40 kg

Trivenz® es un producto de combinación de tres dosis fijas que contiene 600 mg de Efavirenz (EFV), 200 mg de Emtricitabina (FTC) y 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF). La dosis recomendada de Trivenz® en adultos y pacientes pediátricos que pesan como mínimo 40 kg es de un comprimido una vez al día, tomada por vía oral con el estómago vacío. La dosificación a la hora de acostarse puede mejorar la tolerabilidad de los síntomas del sistema nervioso.

POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes con insuficiencia renal moderada o grave

Trivenz® no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración estimada de creatinina por debajo de 50 ml/min).



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

Pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave

No se recomienda Trivenz® en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (Child Pugh B o C).

Ajuste de la dosis con rifampicina

Si Trivenz® se coadministra con rifampicina en pacientes que pesan 50 kg o más, tome un comprimido de Trivenz® una vez al día, seguida de una dosis adicional de 200 mg por día.

Vía de administración: Oral

CONTRAINDICACIONES

Trivenz® está contraindicado en pacientes en los que se ha demostrado previamente hipersensibilidad clínica significativa, (ej. Síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, o erupciones tóxicas de la piel) a Efavirenz, un componente de Trivenz®.

La coadministración de Trivenz® con voriconazol o elbasvir/grazoprevir está contraindicada.

ADVERTENCIAS

Post-tratamiento de exacerbación aguda de la hepatitis b

Se han informado exacerbaciones agudas graves del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que están coinfectados con VIH-1 y VHB y han descontinuado productos que contienen Emtricitabina (FTC) y/o Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF), que son componentes de Trivenz®.

Monitoree estrechamente la función hepática con seguimiento clínico y de laboratorio por al menos varios meses en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB y se debe discontinuar Trivenz®. En caso de ser apropiado, puede justificarse la iniciación de la terapia antihepatitis B.

Acidosis láctica, hepatomegalia severa con esteatosis

Se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis incluyendo casos fatales, con el uso de análogos nucleósidos incluyendo Tenofovir Disoproxil Fumarato y Emtricitabina, dos componentes de Trivenz®, solos o en combinación con otros antirretrovirales.

El tratamiento con Trivenz® debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad (lo que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones marcadas de transaminasas)

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de hepatitis, incluida la hepatitis fulminante que progresa a insuficiencia hepática que requirió un trasplante o la muerte, en pacientes tratados con Efavirenz, un componente de Trivenz®. Los



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

informes han incluido pacientes con enfermedad hepática subyacente, incluida la coinfección con hepatitis B o C, y pacientes sin enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables.

Trivenz® no se recomienda para pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se recomienda una monitorización cuidadosa para pacientes con insuficiencia hepática leve que reciben Trivenz®.

Se recomienda el control de las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento para todos los pacientes. Considere discontinuar Trivenz® en pacientes con elevaciones persistentes de transaminasas séricas mayores de cinco veces el límite superior del rango normal.

Se debe interrumpir Trivenz® si la elevación de las transaminasas séricas va acompañada de signos o síntomas clínicos de hepatitis o descompensación hepática.

Riesgo de reacciones adversas o pérdida de respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas

El uso concomitante de Trivenz® y otros medicamentos puede resultar en interacciones medicamentosas potencialmente significativas, algunas de las cuales puede conducir a:

- Pérdida del efecto terapéutico del fármaco concomitante o Trivenz® y posible desarrollo de resistencia.
- Posible reacción adversa clínicamente significativa ante el aumento de la exposición a Trivenz® o al fármaco concomitante.

Se ha observado prolongación de QTc con el uso de EFV. Considere alternativas a Trivenz® cuando se administra conjuntamente con un medicamento con riesgo conocido de Torsade de Pointes o cuando se administra a pacientes con alto riesgo de Torsade de Pointes.

Consulte la Tabla 1: Interacciones de drogas establecidas y otras potencialmente significativas para conocer los pasos para prevenir o administrar estas posibles y conocidas interacciones significativas de drogas, incluyendo las recomendaciones. Considere el potencial de interacciones drogas antes y durante la terapia con Trivenz® y revise los medicamentos concomitantes durante la terapia con Trivenz®.

Exacerbación aguda grave de la hepatitis B en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB

Se recomienda que todos los pacientes con VIH-1 sean evaluados por la presencia de VHB crónico antes o al iniciar la terapia antirretroviral. Se han reportado exacerbaciones severas de hepatitis B (ej. descompensación o insuficiencia hepática) en pacientes coinfectados con VHB y HIV-1 y han discontinuado Emtricitabina o Tenofovir DF, dos componentes de Trivenz®. Los pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB deben ser cuidadosamente monitoreados con seguimiento clínico y de laboratorio por al menos varios meses luego de suspender el tratamiento con Trivenz®. En caso de ser apropiado, puede justificarse la iniciación de un tratamiento antihepatitis B, especialmente en pacientes con enfermedades del hígado o cirrosis, ya que las



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

exacerbaciones de la hepatitis post-tratamiento, puede impulsar la descompensación y la falla hepática.

Rash

Según la bibliografía consultada, se ha presentado erupción cutánea de nueva aparición en pacientes tratados con 600 mg de efavirenz. Se ha reportado en pacientes adultos tratados con efavirenz, erupción asociada con ampollas, descamación húmeda o ulceración, erupción de grado 4 (por ejemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson). Se produjeron erupciones cutáneas maculopapulares de leves a moderadas, dentro de las primeras 2 semanas de iniciar el tratamiento con EFV (el tiempo medio para el inicio de la erupción en adultos fue de 11 días) y, en la mayoría de los sujetos que continuaron el tratamiento con EFV, la erupción se resolvió dentro de 1 mes (duración media, 16 días).

Puede reiniciarse el tratamiento con Trivenz® en pacientes que hayan interrumpido el mismo debido a rash. Trivenz® debe discontinuarse en pacientes que desarrollen rash severo asociado con formación de ampollas, descamación, afectación de las mucosas o fiebre. Antihistamínicos apropiados y/o corticoesteroides pueden mejorar la tolerancia y acelerar la curación de la erupción. Se debe considerar una terapia alternativa para pacientes que han tenido reacciones cutáneas potencialmente mortales (ej. síndrome de Stevens-Johnson).

La experiencia con efavirenz en sujetos que discontinuaron otros agentes antirretrovirales de la clase NNRTI es limitada. Se han tratado con efavirenz, diecinueve pacientes que discontinuaron nevirapina debido a rash. Nueve de estos pacientes desarrollaron rash leve a moderado mientras recibían terapia con efavirenz, y dos de estos pacientes discontinuaron el tratamiento debido a rash.

Según la bibliografía consultada, se ha reportado rash en pacientes pediátricos tratados con efavirenz. Dos pacientes pediátricos experimentaron rash Grado 3 (rash confluyente con fiebre, erupción generalizada), y cuatro pacientes tuvieron rash Grado 4 (eritema multiforme). El tiempo promedio para la aparición de la erupción fue de 28 días. Se debe considerar la profilaxis con antihistamínicos apropiados antes de comenzar el tratamiento con Trivenz® en pacientes pediátricos.

Síntomas psiquiátricos

Se han descrito reacciones adversas psiquiátricas en pacientes tratados con Efavirenz: depresión severa, ideación suicida, intentos de suicidio, conducta agresiva, reacciones paranoicas, reacciones maníacas. Otros factores que se asocian con un aumento en la ocurrencia de estos síntomas son antecedentes de uso de drogas inyectables, antecedentes psiquiátricos y recepción de medicación psiquiátrica al momento del tratamiento con Efavirenz.

Luego de la comercialización se reportaron casos de muerte por suicidio, delirios, comportamiento similar a la psicosis, aunque no se puede determinar una relación causal con el uso de Efavirenz a partir de estos informes. También se reportaron casos de catatonia posteriores a la comercialización que pueden estar asociados con una mayor exposición a Efavirenz. Los pacientes con experiencias adversas psiquiátricas graves deben buscar asistencia médica inmediata para evaluar la posibilidad de que los síntomas puedan estar relacionados con el uso de Efavirenz y, de ser así, determinar si los riesgos de la terapia superan los beneficios.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

Síntomas del sistema nervioso

Estos síntomas incluyen: mareos, insomnio, problemas de concentración, somnolencia, sueños anormales, alucinaciones, euforia, confusión, agitación, amnesia, estupor, pensamiento anormal y despersonalización. Estos síntomas en general se desarrollan durante la primer o segunda semana de tratamiento y se resuelven luego de la segunda a cuarta semana. Debe informarse a los pacientes que estos síntomas comunes tienden a mejorar con la continuación del tratamiento y no son predictivos de la posterior aparición de síntomas psiquiátricos menos frecuentes. La administración a la hora de dormir puede mejorar la tolerancia a estos síntomas del sistema nervioso.

Meses o años después de comenzar la terapia con efavirenz puede ocurrir neurotoxicidad tardía, que incluye ataxia y encefalopatía (alteración de la consciencia, confusión, enlentecimiento psicomotor, psicosis, delirio).

Se han producido eventos de neurotoxicidad tardía asociados a niveles elevados de efavirenz, en pacientes con polimorfismos genético CYP2B6, a pesar de haber sido administrados con la dosificación estándar de efavirenz. Los pacientes que presenten signos y síntomas de eventos adversos neurológicos graves deben ser evaluados de inmediato con el fin de determinar si los eventos adversos pueden estar relacionados al uso de efavirenz, y si justifica la discontinuación del tratamiento con Trivenz®.

Los pacientes deben ser advertidos sobre el potencial de efectos aditivos del SNC cuando Trivenz® se utiliza de manera concomitante a la ingesta de alcohol y otras drogas psicoactivas.

Los pacientes que experimentan síntomas del sistema nervioso central como mareos, problemas de concentración y/o somnolencia deben evitar tareas potencialmente peligrosas, como conducir o manejar maquinaria.

Convulsiones

Se han observado convulsiones en pacientes adultos y pediátricos que reciben Efavirenz, generalmente en pacientes con historial médico conocido de convulsiones. Se debe tener precaución para pacientes con antecedentes de convulsiones.

Los pacientes que reciben medicación anticonvulsivante concomitante que se metabolizan principalmente por el hígado, como fenitoína y fenobarbital, pueden necesitar un seguimiento periódico de los niveles plasmáticos.

Nueva aparición o deterioro de la insuficiencia renal

Emtricitabina y Tenofovir se eliminan principalmente por el riñón, mientras que Efavirenz no es eliminado por vía renal.

Hay evidencia sobre reportes de insuficiencia renal, incluidos los casos insuficiencia renal severa y síndrome de Fanconi (lesión tubular renal con hipofosfatemia grave) con el uso de Tenofovir DF, un componente de Trivenz®.

Se recomienda evaluar antes y durante el tratamiento con Trivenz®, en un calendario clínico apropiado, la creatinina sérica, el clearance de creatinina estimado, la glucosa y proteína en orina en todos los pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica, también valorar fosforo en suero. Trivenz® no está recomendado en pacientes con



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina estimado por debajo de 50 ml / min).

Debe evitarse el uso de Trivenz® con la administración reciente o concomitante de un agente nefrotóxico (por ejemplo, dosis altas o múltiples de fármacos antiinflamatorios no esteroides –AINEs). Se han reportado casos de insuficiencia renal severa, luego del comienzo de dosis altas o múltiples de AINEs, en pacientes infectados con VIH con factores de riesgo para la insuficiencia renal, que parecieron estables con el uso de Tenofovir. Algunos pacientes requirieron hospitalización y terapia de reemplazo renal. Deben considerarse alternativas a AINEs, de ser necesario, en pacientes con riesgo de disfunción renal.

La persistencia o empeoramiento del dolor óseo, dolor en las extremidades, fracturas y/o dolor muscular o debilidad pueden ser manifestaciones de la tubulopatía renal proximal y requieren una pronta evaluación de la función renal para pacientes en riesgo.

Se debe discontinuar Trivenz® en pacientes que desarrollen descensos clínicamente significativos de la función renal o evidencia de síndrome de Fanconi.

Toxicidad embrio-fetal

Efavirenz puede causar daño fetal cuando se administra durante el primer trimestre de embarazo. Los adultos y adolescentes en edad fértil tratados con Trivenz®, deben recibir asesoramiento para evitar el embarazo durante la terapia e incluso 12 semanas después de la discontinuar la misma.

Defectos de pérdida ósea y mineralización

Densidad mineral ósea

Tenofovir está asociado con una mayor disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y el aumento de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo en pacientes infectados con VIH, lo que sugiere un aumento de la reabsorción en relación a los comparadores.

Los niveles séricos de la hormona paratiroidea y de vitamina D también son mayores en pacientes en tratamiento con Tenofovir DF.

Según la bibliografía consultada se llevaron a cabo estudios clínicos evaluando Tenofovir DF en pacientes pediátricos y adolescentes. Bajo circunstancias normales, la DMO aumenta rápidamente en pacientes pediátricos. En pacientes infectados por VIH de 2 hasta 18 años de edad, los efectos óseos fueron similares a aquellos observados en pacientes adultos y sugieren un aumento de la reabsorción. La ganancia total de BMD corporal fue menor en los sujetos pediátricos infectados con VIH-1 tratados con Tenofovir DF en comparación con los grupos de control. Se observan tendencias similares en pacientes adolescentes con hepatitis B crónica de 12 a 18 años de edad. En los pacientes pediátricos, el crecimiento del esqueleto (altura) parece no estar afectado. Para más información consultar el prospecto de Tenofovir Disoproxil Fumarato.

Los efectos de los cambios en la DMO y marcadores bioquímicos asociados a Tenofovir DF en la salud ósea a largo plazo y el riesgo futuro de fractura se desconocen. Deben considerarse evaluaciones de la DMO para pacientes adultos y pediátricos que tienen antecedentes de fractura ósea patológica y otros factores de



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

riesgo para osteoporosis o pérdida de masa ósea. Aunque el efecto de la coadministración con calcio y vitamina D no ha sido estudiado, pueden ser beneficiosos para los pacientes. Si se sospecha de anormalidades óseas se debe realizar una consulta adecuada.

Defectos de mineralización

En asociación con el uso de Tenofovir Disoproxil Fumarato ha habido casos de osteomalacia asociados a tubulopatía renal proximal, que se manifiesta como dolor de huesos o dolor en las extremidades y que puede contribuir a fracturas. También se han reportado artralgia y dolor muscular o debilidad en casos de tubulopatía proximal. Hipofosfatemia y osteomalacia secundarias a la tubulopatía renal proximal deben considerarse en pacientes con riesgo para insuficiencia renal que presenten persistencia o empeoramiento de síntomas óseos o musculares mientras están en tratamiento con Tenofovir DF.

Según la bibliografía consultada, se llevaron a cabo ensayos en adultos que fueron tratados con 600 mg de Efavirenz, los cuales experimentaron erupción cutánea de inicio repentino, sarpullido asociado con ampollas, descamación húmeda o ulceración, erupción de Grado 4 (p. ej., Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson), Erupciones leves a moderadas erupciones maculopapulares de la piel que se producen en las primeras 2 semanas de iniciar el tratamiento con Efavirenz (tiempo medio de aparición de erupciones en adultos fue de 11 días) y, en la mayoría de los sujetos del tratamiento que continuaron el tratamiento con Efavirenz, la erupción se resolvió en 1 mes (duración mediana, 16 días). La tasa de interrupción de la erupción en ensayos clínicos en adultos fue del 1,7% (17/1008). Trivenz® puede reiniciarse en pacientes que interrumpieron la terapia debido a erupción.

Trivenz® debe suspenderse en pacientes que desarrollen sarpullido grave asociado con ampollas, descamación, afectación de la mucosa o fiebre. Los antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados pueden mejorar la tolerabilidad y acelerar la resolución de la erupción.

Para pacientes que han tenido una reacción cutánea potencialmente mortal (p. ej. Síndrome de Stevens-Johnson), se debe considerar una terapia alternativa.

La experiencia con Efavirenz en sujetos que suspendieron otros agentes antirretrovirales de la clase NNRTI es limitada. Diecinueve sujetos que interrumpieron la nevirapina debido a la erupción se trataron con Efavirenz. Nueve de estos sujetos desarrollaron sarpullido leve a moderado mientras recibían tratamiento con Efavirenz, y dos de estos sujetos se suspendieron debido a la erupción.

Según la bibliografía consultada, se informó erupción en 59 de 182 pacientes pediátricos (32%) tratados con Efavirenz. Dos sujetos pediátricos experimentaron erupción de grado 3 (erupción confluyente con fiebre, erupción generalizada) y cuatro sujetos tuvieron erupción de grado 4 (eritema multiforme). La mediana del tiempo hasta la aparición de la erupción en sujetos pediátricos fue de 28 días (rango 3-1642 días). Se debe considerar la profilaxis con antihistamínicos apropiados antes de iniciar el tratamiento con Trivenz® en pacientes pediátricos.

Redistribución de grasa

La terapia antirretroviral combinada se asocia con una redistribución o acumulación de la grasa corporal, que incluye obesidad central, agrandamiento de la grasa



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, emaciación facial, agrandamiento de las mamas y apariencia “cushingoide”. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos se desconocen. No se ha establecido una relación causal.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmune en pacientes tratados con terapia antirretroviral de combinación, incluyendo los componentes de Trivenz®. Durante la fase inicial del tratamiento, aquellos pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones indolentes o residuales oportunistas (tales como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) o tuberculosis), que pueden requerir evaluación y tratamiento.

También se han reportado trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis, síndrome de Guillain-Barré y hepatitis autoinmune) que ocurren al comienzo de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de inicio es variable, y puede desarrollarse luego de varios meses de iniciado el tratamiento.

PRECAUCIONES

Interacciones debido al empleo concomitante de otras sustancias

Efavirenz

Efavirenz induce las enzimas CYP3A Y CYP2B6. Otros compuestos que son sustratos de CYP3A o CYP2B6 pueden resultar en una alteración (disminución) de las concentraciones plasmáticas de la droga coadministrada junto con Efavirenz.

Efavirenz induce las enzimas hepáticas, lo que aumenta la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por CYP3A y CYP2B6.

Se espera que aquellas drogas que inducen la actividad de CYP3A (ej. fenobarbital, Rifampina, rifabutina) y CYP2B6, aumenten el clearance de Efavirenz resultando en una disminución de la concentración plasmática.

Se dispone de información limitada sobre la interacción farmacodinámica entre Efavirenz y las drogas que prolongan el intervalo QTc. Se ha observado prolongación del QTc con el uso de Efavirenz. Considere alternativas a Trivenz® cuando se coadministra con alguna droga de riesgo conocido para Torsade de Pointes.

Drogas que afectan la función renal

Emtricitabina y Tenofovir se eliminan primariamente por los riñones. La coadministración de Trivenz® con otras drogas que se eliminan por secreción tubular activa pueden aumentar las concentraciones de Emtricitabina, Tenofovir y/o otras drogas coadministradas. Algunos ejemplos incluyen, pero no están limitados a, aciclovir, adefovir dipivoxil, cidofovir, ganciclovir, valganciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (ej. gentamicina), y una dosis alta o múltiple de antiinflamatorios no esteroideos. Las drogas que disminuyen la función renal pueden incrementar las concentraciones de Emtricitabina y/o de Tenofovir.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

Interacciones establecidas y otras potencialmente significativas

Se resume en la tabla 1 información importante de interacciones con otras drogas para Trivenz®. Las interacciones con la droga son descritas en base a ensayos conducidos con la combinación de drogas fija (Efavirenz, Emtricitabina, Tenofovir Disoproxil Fumarato), como agentes individuales, o potenciales interacciones con drogas.

Tabla 1: Interacciones de drogas establecidas y potencialmente significativas

Droga concomitante: Nombre de la droga	Efecto	Comentario clínico
Agentes antivirales para VIH		
Inhibidor de la proteasa: atazanavir fosamprenavir cálcico	↓ atazanavir: ↑ Tenofovir ↓ amprenavir	La coadministración de atazanavir con Efavirenz o Tenofovir DF disminuye las concentraciones plasmáticas de atazanavir. No hay suficiente información que respalde las recomendaciones sobre dosificación para atazanavir o atazanavir/ritonavir en combinación con Trivenz®. Fosamprenavir (sin booster): no se han establecido dosis apropiadas de fosamprenavir y Trivenz® con respecto a seguridad y eficacia. Fosamprenavir/ritonavir: Se recomienda un adicional de 100 mg/día (300 mg totales) de ritonavir cuando Trivenz® se administra con fosamprenavir/ritonavir una vez al día. No se requiere cambios en la dosis de ritonavir cuando Trivenz® se administra con fosamprenavir más ritonavir dos veces al día.
indinavir	↓ indinavir	Se desconoce la dosis óptima de indinavir, cuando se administra en combinación con Efavirenz. Un aumento en la dosis de indinavir a 1000 mg cada 8 horas no compensa el aumento en el metabolismo de esta droga debido a Efavirenz.
lopinavir/ritonavir	↓ lopinavir ↑ Tenofovir	No utilizar una única dosis diaria de lopinavir/ritonavir. Se recomienda un ajuste en la dosis de lopinavir/ritonavir cuando se coadministran con Efavirenz o Tenofovir. Los pacientes deben ser monitoreados por posibles reacciones adversas asociadas con Tenofovir.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

darunavir/ritonavir	↑ Tenofovir	<p>Consulte toda la información de prescripción de lopinavir/ritonavir para informarse sobre la correcta coadministración con Tenofovir Disoproxil Fumarato o Tenofovir, como es el caso para Trivenz®.</p> <p>Trivenz® debe ser discontinuado en pacientes que desarrollen reacciones adversas asociadas a Tenofovir Disoproxil Fumarato.</p> <p>Monitoree a los pacientes que reciben Trivenz® concomitantemente con darunavir con booster de ritonavir para reacciones adversas asociadas a Tenofovir Disoproxil Fumarato. Se debe discontinuar Trivenz® en pacientes que desarrollen reacciones adversas asociadas a Tenofovir Disoproxil Fumarato.</p>
ritonavir	↑ ritonavir ↑ Efavirenz	<p>La combinación de ritonavir 500 mg administrados cada 12 horas con Efavirenz 600 mg una vez al día está asociada con una mayor frecuencia de reacciones adversas (ej. mareos, náusea, parestesia) y anormalidades de laboratorio (aumento de enzimas hepáticas). Se recomienda un seguimiento de los valores de las enzimas hepáticas cuando Trivenz® se usa en combinación con ritonavir.</p>
saquinavir	↓ saquinavir	<p>No se han establecido dosis apropiadas de la combinación de Efavirenz y saquinavir/ritonavir con respecto a la seguridad y eficacia.</p>
CCR5 correceptor antagonista: maraviroc	↓ maraviroc	<p>Consultar el prospecto de maraviroc para más información.</p>

INTR: didanosina	↑ didanosina	Los pacientes que reciben Trivenz® y didanosina deben ser monitoreados estrechamente para reacciones adversas asociadas a didanosina. Se debe discontinuar didanosina en pacientes que desarrollen reacciones adversas asociadas a didanosina. Las concentraciones altas de didanosina pueden potenciar las reacciones adversas asociadas a didanosina, incluyendo pancreatitis, y neuropatía. La supresión de recuentos de células CD4+ se observó en pacientes que recibieron Tenofovir Disoproxil Fumarato con didanosina 400 mg a diario. En pacientes con peso mayor a 60 kg, se debe reducir la dosis de didanosina a 250 mg cuando se coadministra con Trivenz®. En pacientes con peso menor a 60 kg, se debe reducir la dosis de didanosina a 200 mg, cuando se coadministra con Trivenz®. Cuando se coadministra Trivenz® con didanosina, se deben administrar bajo condiciones de ayuno o con comida liviana (menos de 400 Kcal, 20% de grasa).
Otros INNTRs	↑ o ↓ Efavirenz y/o INNTR	La combinación de dos INNTR no es beneficiosa. Trivenz® contiene Efavirenz y no debe coadministrarse con otros INNTRs.
Inhibidor de la transferencia de las hebras de la integrasa: raltegravir	↓ raltegravir	La importancia clínica de esta interacción no ha sido completamente evaluada.
Agentes antivirales para Hepatitis C		
Inhibidores de la proteasa		
boceprevir	↓ boceprevir	La concentración plasmática de boceprevir disminuye cuando se coadministra con Efavirenz, lo cual puede resultar en un pérdida del efecto terapéutico. Debe evitarse esta combinación.
elbasvir/grazoprevir	↓ elbasvir ↓ grazoprevir	La coadministración de Trivenz® con elbasvir/grazoprevir está contraindicada, debido a que puede generar pérdida de la respuesta virológica de elbasvir/grazoprevir.
glecaprevir/pibrentasvir	↓ pibrentasvir ↓ glecaprevir	La coadministración de Trivenz® con elbasvir/grazoprevir está contraindicada, debido a que puede generar pérdida de la respuesta virológica de glecaprevir/pibrentasvir.
ledipasvir/sofosbuvir	↑ Tenofovir	Los pacientes que reciben Trivenz® en forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir, deben ser monitorizados para reacciones adversas asociadas a Tenofovir Disoproxil Fumarato.

simeprevir	↓ simeprevir ↔ Efavirenz	No se recomienda la administración concomitante de simeprevir junto con Efavirenz, debido a que puede producirse DISMINUCIÓN del efecto terapéutico de simeprevir.
sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	↑ Tenofovir ↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir	No se recomienda la coadministración de Efavirenz con regímenes que contienen sofosbuvir/velpatasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
Otros agentes		
Anticoagulantes		
warfarina	↑ o ↓ warfarina	Efavirenz aumenta o disminuye los efectos y concentraciones plasmáticas.
Anticonvulsivantes		
carbamazepina	↓ carbamazepina ↓ Efavirenz	No hay suficiente información para realizar una recomendación sobre la dosis de Trivenz®. Se debe usar tratamiento anticonvulsivante alternativo.
fenitoína fenobarbital	↓ anticonvulsivante ↓ Efavirenz	Posible reducción de los niveles plasmáticos de Efavirenz y/o anticonvulsivante; se debe llevar a cabo un seguimiento periódico de los niveles plasmáticos del anticonvulsivante.
Antidepresivos		
bupropion	↓ bupropion	Se cree que el efecto de Efavirenz sobre la exposición a bupropion se debe a la inducción del metabolismo de bupropion. El aumento de la dosis de bupropion debe guiarse por la respuesta clínica, pero no debe excederse la dosis máxima recomendada de bupropion.
sertralina	↓ sertralina	Los aumentos de la dosis de sertralina deben guiarse por la respuesta clínica.
Antifúngicos		
itraconazol	↓ itraconazol ↓ hidroxi-itraconazol	Debido a que no se puede realizar una recomendación sobre la dosis de itraconazol, debe considerarse un tratamiento antifúngico alternativo.
ketoconazol	↓ ketoconazol	No se realizaron ensayos de interacción de drogas entre Efavirenz - Emtricitabina - Tenofovir Disoproxil Fumarato y ketoconazol. Efavirenz tiene el potencial de reducir las concentraciones plasmáticas de ketoconazol.
posaconazol	↓ posaconazol	Evitar el uso concomitante a menos que el beneficio supere el riesgo.

voriconazol	↓ voriconazol ↑ Efavirenz	La coadministración de Trivenz® junto con voriconazol está contraindicada, debido a que puede impulsar la reducción del efecto terapéutico de voriconazol y aumentar el riesgo de reacciones adversas asociadas a Efavirenz
Antiinfecciosos		
claritromicina	↓ claritromicina ↑ metabolito 14-OH	Considere alternativas a los antibióticos macrólidos debido al riesgo de prolongación del intervalo QT.
Antimcobacterial		
rifabutina	↓ rifabutina	Aumentar la dosis diaria de rifabutina un 50%. Considerar aumentar al doble la dosis de rifabutina en regímenes donde rifabutina se administra dos o tres veces a la semana.
rifampina	↓ Efavirenz	Si Trivenz® se coadministra con Rifampina a pacientes con un peso igual o mayor a 50 kg, se recomienda una dosis adicional de 200 mg/día de Efavirenz.
Antimaláricos		
artemeter/lumefantrina	↓ artemeter ↓ dihidroartemisinina ↓ lumefantrina	Considere alternativas a artemeter/lumefantrina debido al riesgo de prolongación del intervalo QT.
atovacuona/proguanil	↓ atovacuona ↓ proguanil	No se recomienda la administración concomitante de Atovacuona/proguanil con Trivenz®
Bloqueadores de canales de calcio		
diltiazem	↓ diltiazem ↓ desacetil diltiazem ↓ N-monodesmetil diltiazem	Los ajustes en la dosis de Diltiazem deben guiarse por la respuesta clínica (referirse al prospecto de diltiazem). No es necesario un ajuste en la dosis de Trivenz® cuando se coadministra con diltiazem.
Otros (ej. felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)	↓ bloqueadores de calcio	No hay información disponible sobre las posibles interacciones de Efavirenz con otros bloqueadores de canales de calcio que son sustratos de CYP3A4. Existe la posibilidad de una reducción en las concentraciones plasmáticas del bloqueador de canal de calcio. Los ajustes en la dosis deben realizarse en base a la respuesta clínica (referirse al prospecto del bloqueador de canal de calcio).

Inhibidores de la reductasa HMG-CoA		
atorvastatina		Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, pravastatina y simvastatina disminuyen con Efavirenz. Consultar el prospecto del inhibidor de la reductasa HMG-CoA para orientarse sobre la individualización de la dosis.
pravastatina	↓ atorvastatina	
simvastatina	↓ pravastatina ↓ simvastatina	
Anticonceptivos		
Hormonales orales: etinilestradiol/norgestimato	↓ metabolitos activos de norgestimato	Además de los anticonceptivos orales debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera confiable. Efavirenz no tiene efecto sobre la concentración de etinilestradiol pero disminuye los niveles de progestina (levonorgestrel y norelgestromina). No se observan efectos de etinilestradiol/norgestimato sobre las concentraciones plasmáticas de Efavirenz.
Implante: etonogestrel	↓ etonogestrel	Además de los anticonceptivos orales debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera confiable. Se esperan exposiciones disminuidas de etonogestrel. Existen reportes de falla anticonceptiva con etonogestrel en pacientes expuestos a Efavirenz.

Ensayo de interferencia con Efavirenz

Efavirenz no se une a receptores cannabinoides. Se ha informado sobre casos de resultados de test de cannabinoides en orina falso positivo con algunos test de detección para cannabinoides, por lo que se recomienda métodos de detección más específicos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Efavirenz

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratones y ratas se llevaron a cabo con Efavirenz. Los ratones recibieron dosis con 0, 25, 75, 150, o 300 mg/kg/día por 2 años. Las incidencias de adenomas hepatocelulares y carcinomas y adenomas alveolares/pulmonares/bronquiolares aumentaron respecto de la información de referencia en hembras. No se observó aumentos en la incidencia tumoral respecto de la información de referencia en machos. En estudios en donde a las ratas se les administró Efavirenz a dosis de 0, 25, 50, o 100 mg/kg/día por 2 años, no se observó ningún incremento en la incidencia tumoral respecto de la información de referencia. La exposición sistémica (en base a AUCs) en ratones fue de aproximadamente 1,7 veces que en humanos que reciben la dosis de 600-mg/día. La exposición en ratas fue menor que en humanos. Se desconoce el mecanismo del potencial carcinogénico. Sin embargo, en ensayos de toxicología genética, Efavirenz no mostró evidencia de



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

actividad mutagénica o clastogénica en un grupo de estudios *in vitro* e *in vivo*. Estos incluyen ensayos de mutación bacteriana en *S. typhimurium* y *E. coli*, ensayos de mutación de mamíferos en células de ovario de hámster chino, ensayos de aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana o células de ovario de hámster chino, y un ensayo de micronúcleo de médula ósea de ratón. Dada la falta de actividad genotóxica de Efavirenz, se desconoce la importancia para humanos que posean las mismas neoplasias que ratones tratados con Efavirenz.

Efavirenz no perjudicó el apareamiento o fertilidad de las ratas machos o hembras, y no afectó el esperma de las ratas machos tratados. No se vio afectado el desempeño reproductor de las crías nacidas de ratas hembras que recibieron Efavirenz. Como resultado de la rápida depuración de Efavirenz en ratas, las exposiciones sistémicas del fármaco alcanzadas en estos estudios fueron equivalentes o inferiores a las alcanzadas en humanos que recibieron dosis terapéuticas de Efavirenz.

Emtricitabina

En estudios de carcinogenicidad a largo plazo de Emtricitabina, no se encontró aumentos relacionados con el fármaco en la incidencia tumoral en ratones a dosis de hasta 750 mg/kg/día (26 veces la exposición sistémica humana a la dosis terapéutica de 200 mg/día) o en ratas a dosis de hasta 600 mg/día (31 veces la exposición sistémica humana a la dosis terapéutica).

Emtricitabina no fue genotóxica en la prueba bacteriana de mutación inversa (prueba de Ames), los ensayos de linfoma de ratón o micronúcleo de ratón.

Emtricitabina no afectó la fertilidad en ratas machos en aproximadamente 140 veces o en ratones machos y hembras en aproximadamente 60 veces más de exposiciones (AUC) que en humanos que recibieron la dosis diaria recomendada de 200 mg. La fertilidad fue normal en las crías de ratones expuestos diariamente desde antes de nacer (en el útero) durante la madurez sexual a exposiciones diarias (AUC) de aproximadamente 60 veces más que las exposiciones humanas a la dosis diaria recomendada de 200 mg.

Tenofovir Disoproxil Fumarato

Los estudios de carcinogenicidad oral a largo plazo de Tenofovir DF en ratones y ratas se llevaron a cabo a exposiciones de hasta aproximadamente 16 veces (ratones) y 5 veces (ratas) de aquellas observadas en humanos a la dosis terapéutica para la infección del VIH. A dosis alta en ratas, los adenomas hepáticos aumentaron a exposiciones de 16 veces que en humanos. En ratas, el estudio fue negativo para los hallazgos carcinogénicos a exposiciones de hasta 5 veces de las observadas en humanos a la dosis terapéutica.

Tenofovir Disoproxil Fumarato fue mutagénico en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro* y negativo en una prueba de mutagenicidad bacteriana *in vitro* (prueba Ames). En un ensayo de micronúcleo de ratón *in vivo*, Tenofovir DF fue negativo cuando se administró a ratones machos.

No hubieron efectos en la fertilidad, desempeño del apareamiento o desarrollo embrionario temprano cuando se administró Tenofovir DF a ratas machos a una dosis equivalente a 10 veces la dosis humana en base a las comparaciones del área de superficie corporal por 28 días antes del apareamiento y en ratas hembras por 15 días antes del apareamiento hasta el día siete de gestación. Sin embargo, hubo una alteración del ciclo estral en ratas hembras.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

Resumen de riesgo

Existen informes de casos retrospectivos de defectos del tubo neural en bebés cuyas madres estuvieron expuestas a regímenes que contienen Efavirenz en el primer trimestre del embarazo.

Los datos prospectivos obtenidos en los registros de embarazo bajo tratamiento antirretroviral en EE. UU. no son suficientes para evaluar adecuadamente este riesgo. Aunque no se ha establecido una relación causal entre la exposición a Efavirenz en el primer trimestre y defectos del tubo neural, se han observado malformaciones similares en estudios realizados en monos a dosis similares a la dosis en humanos. Además, las toxicidades fetales y embrionarias se produjeron en ratas en una dosis 10 veces menor que la exposición en humanos a la dosis humana clínica recomendada (RHD) de Efavirenz. Debido al posible riesgo de defectos del tubo neural, no se recomienda el uso de Efavirenz en el primer trimestre del embarazo. Evite el embarazo mientras recibe Trivenz® y durante 12 semanas después de la interrupción. Aconseje a las pacientes embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Los datos disponibles en los registros mencionados no muestran un aumento en el riesgo general de defectos congénitos mayores para Efavirenz, Emtricitabina o Tenofovir Disoproxil Fumarato en comparación con la tasa de fondo para defectos congénitos mayores del 2,7% en una población de referencia del Programa Metropolitana de Defectos Congénitos de Atlanta, Estados Unidos.

La tasa de aborto espontáneo no se informa en los registros de embarazo bajo tratamiento antirretroviral en Estados Unidos. La tasa de antecedentes estimada de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos en la población general de EE. UU. es del 15-20%. Se desconoce el riesgo de fondo de los principales defectos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. En los registros mencionados se utiliza como población de referencia la registrada en el Programa Metropolitana de Defectos Congénitos de Atlanta, Estados Unidos, para defectos de nacimiento en la población general. Este programa evaluó a las madres y los bebés de un área geográfica limitada y no incluye los resultados de los nacimientos que ocurrieron con menos de 20 semanas de gestación.

En los estudios de reproducción animal, no se observaron efectos adversos del desarrollo cuando se administraron Emtricitabina y Tenofovir Disoproxil Fumarato por separado en dosis/exposiciones ≥ 60 (FTC), ≥ 14 (TDF) y 2,7 (Tenofovir) por el RHD de la combinación de Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir DF a dosis fija.

Datos de humanos

Efavirenz: En informes retrospectivos posteriores a la comercialización se encontraron indicios consistentes con defectos del tubo neural, incluido meningomielocelo, en bebés de madres expuestas a regímenes que contienen Efavirenz en el primer trimestre.

Según los informes prospectivos obtenidos de los registros de embarazo bajo tratamiento antirretroviral en EE. UU. de 1.217 exposiciones a regímenes que contienen Efavirenz durante el embarazo, resultantes en nacimientos vivos (incluidos más de 1.023 nacidos vivos expuestos en el primer trimestre y 194 expuestos en el



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

segundo/tercer trimestre), no hubo aumento en los defectos de nacimiento en general con Efavirenz en comparación con la tasa de defectos de nacimiento de fondo del 2,7% en la población de referencia de EE. UU. del Programa Metropolitano de Defectos Congénitos de Atlanta. La prevalencia de defectos congénitos en los nacidos vivos fue del 2,3% (IC 95%: 1,5% a 3,5%) con la exposición al primer trimestre de regímenes que contienen Efavirenz, y 1,5% (IC 95%: 0,3% a 4,5%) con la segunda exposición en el tercer trimestre a regímenes que contienen Efavirenz. Uno de estos defectos reportados prospectivamente con la exposición al primer trimestre fue un defecto del tubo neural. También se informó prospectivamente de un caso único de anoftalmia con exposición al Efavirenz en el primer trimestre. Este caso también incluyó hendiduras faciales oblicuas severas y bandas amnióticas, que tienen una asociación conocida con anoftalmia.

Emtricitabina: En base a los informes prospectivos obtenidos en los registros de embarazo bajo tratamiento antirretroviral en EE. UU. de 4.005 exposiciones a regímenes que contienen Emtricitabina durante el embarazo, resultantes en nacimientos vivos (incluidos 2.785 expuestos en el primer trimestre y 1.220 expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo aumento en los defectos nacimiento con Emtricitabina en comparación con la tasa de defectos de nacimiento de fondo de 2,7% en la población de referencia de EE. UU. del Programa Metropolitano de Defectos Congénitos de Atlanta. La prevalencia de defectos congénitos en los nacidos vivos fue del 2,4% (IC 95%: 1,9% a 3,1%) con la exposición al primer trimestre a regímenes que contienen Emtricitabina y 2,3% (IC 95%: 1,5% a 3,3%) con la segunda/tercera exposición trimestral a regímenes que contienen Emtricitabina.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Según los informes prospectivos obtenidos en los registros de embarazo bajo tratamiento antirretroviral en EE. UU. de 5.105 exposiciones a regímenes que contienen Tenofovir Disoproxil Fumarato durante el embarazo, resultantes en nacimientos vivos (incluidos 3.535 expuestos en el primer trimestre y 1.570 expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo un aumento en los principales defectos de nacimiento con Tenofovir Disoproxil Fumarato en comparación con la tasa de fondo de defectos de nacimientos del 2,7% en la población de referencia de EE. UU. del Programa Metropolitano de Defectos Congénitos de Atlanta. La prevalencia de defectos de nacimiento en los nacidos vivos fue del 2,3% (IC 95%: 1,8% a 2,9%) con la exposición al primer trimestre a regímenes que contienen Tenofovir Disoproxil Fumarato y 2,2% (IC 95%: 1,6% a 3,1%) con la segunda exposición en el tercer trimestre a regímenes que contienen Tenofovir Disoproxil Fumarato.

Datos de animales:

Efavirenz: Se han estudiado los efectos del Efavirenz sobre el desarrollo embrionfetal en tres especies no clínicas (monos cynomolgus, ratas y conejos). En monos, se administró 60 mg/kg/día de Efavirenz a hembras embarazadas durante (día 20 a 150 de gestación). Las exposiciones sistémicas a fármacos (AUC) de la hembra fueron 1,3 veces mayores que las exposiciones en el RHD, con concentraciones de fármaco venoso umbilical fetal aproximadamente 0,7 veces los valores maternos. Tres de 20 fetos/infantes tenían una o más malformaciones; no hubo fetos mal formados o infantes de hembras tratadas con placebo. Las malformaciones que ocurrieron en estos tres fetos de mono incluyeron anencefalia y anoftalmia unilateral en el feto, microftalmia en un segundo y paladar hendido en el tercero. No se estableció NOAEL.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

(nivel de efecto adverso observable) para este estudio porque solo se evaluó una dosis. En ratas, se administró Efavirenz durante la organogénesis (días 7 a 18 de gestación) o desde el día 7 de gestación hasta el día 21 de lactancia a 50, 100 o 200 mg/kg/día. La administración de 200 mg/kg/día en ratas se asoció con un aumento en la incidencia de resorciones tempranas, y las dosis de 100 mg/kg/día y mayores se asociaron con mortalidad neonatal temprana. El AUC en el NOAEL (50 mg/kg/día) en este estudio de ratas fue 0,1 veces mayor que en humanos en el RHD. Las concentraciones de drogas en la leche en la lactancia el día 10 fueron aproximadamente 8 veces más altas que en el plasma materno. En las conejas preñadas, el Efavirenz no fue ni embrionario ni teratogénico cuando se administró en dosis de 25, 50 y 75 mg/kg/día durante el período de organogénesis (días de gestación 6 a 18). El AUC en el NOAEL (75 mg/kg/día) en conejos fue 0,4 veces mayor que en humanos en el RHD.

Emtricitabina: Se administró Emtricitabina por vía oral a ratones preñados (a 0, 250, 500 o 1.000 mg/kg/día) y conejos (a 0, 100, 300 o 1.000 mg/kg/día) a través de organogénesis (en los días de gestación 6 a 15 y de 7 a 19, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embrionofetal realizados con Emtricitabina en ratones a exposiciones (AUC) aproximadamente 60 veces más altas y en conejos a aproximadamente 120 veces más altas que las exposiciones en humanos en el RHD. En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratones, se administró Emtricitabina por vía oral a dosis de hasta 1000 mg/kg/día; no se observaron efectos adversos significativos directamente relacionados con el fármaco en las crías expuestas diariamente previo al nacimiento (en el útero) hasta la madurez sexual a exposiciones diarias (AUC) de aproximadamente 60 veces más altas que las exposiciones humanas en el RHD.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Se administró Tenofovir Disoproxil Fumarato por vía oral a ratas gestantes (a los 0, 50, 150 o 450 mg/kg/día) y conejos (a 0, 30, 100 o 300 mg/kg/día) durante la organogénesis (en los días de gestación 7 a 17 y de 6 a 18, respectivamente). No se observaron efectos toxicológicos significativos en los estudios de toxicidad embrionofetal realizados con Tenofovir Disoproxil Fumarato en ratas, con dosis hasta 14 veces mayores que las basadas en relación al área de superficie corporal, y en conejos con dosis hasta 19 veces mayores que las basadas en relación al área de superficie corporal. En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, el Tenofovir Disoproxil Fumarato se administró por vía oral durante la lactancia a dosis de hasta 600 mg/kg/día; no se observaron efectos adversos en los descendientes a exposiciones de aproximadamente 2,7 veces más altas a Tenofovir que las exposiciones humanas en el RHD.

Lactancia

Resumen de riesgo

Se recomienda que las madres infectadas con VIH-1 no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal del VIH-1. Con base en datos publicados limitados, se ha demostrado que Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir están presentes en la leche materna humana.

No se conoce si los componentes de Trivenz® afectan la producción de leche o tienen efectos sobre el niño amamantado. Debido a la posibilidad de: (1) transmisión del VIH (en bebés VIH-negativo); (2) desarrollo de resistencia viral (en bebés VIH positivos); y



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

(3) reacciones adversas en lactantes alimentados con leche materna similares a las observadas en adultos, instruya a las madres a no amamantar si están recibiendo Trivenz®.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Pruebas de embarazo

Se deben realizar pruebas de embarazo en adultos y adolescentes en edad fértil antes del inicio del tratamiento con Trivenz® debido al riesgo potencial de defectos del tubo neural.

Anticoncepción

Aconsejar a los adultos y adolescentes con potencial reproductivo sobre el uso de anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Trivenz® y durante 12 semanas después de suspender el tratamiento con Trivenz®, debido a la larga vida media de efavirenz, un componente de Trivenz®. Los métodos hormonales que contienen progesterona pueden presentar eficacia reducida en pacientes bajo tratamiento con Trivenz®. Se deben utilizar siempre anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos

Empleo en pediatría

La efectividad y seguridad de Efavirenz - Emtricitabina - Tenofovir Disoproxil Fumarato como un régimen completo para el tratamiento de la infección por HIV-1 fue establecida en pacientes pediátricos con peso corporal mayor o igual a 40 Kg. Trivenz® debe administrarse únicamente a pacientes pediátricos de 12 años o mayores con un peso corporal mayor o igual a 40 kg. Debido a que Trivenz® es un comprimido combinado a dosis fija, no puede realizarse con Trivenz® ajustes en la dosis de cada componente individual recomendados para pacientes menores de 12 años.

Empleo en ancianos

Trivenz® debe administrarse con precaución a ancianos teniendo en cuenta la mayor frecuencia de disfunciones hepáticas, renales, cardíacas y enfermedades concomitantes o uso de otros medicamentos.

Insuficiencia Renal

Dado que este medicamento es una asociación fija, no deberá recetarse a los pacientes que precisan un ajuste de la dosificación, por ejemplo, los que sufren una disfunción renal moderada o severa (clearance de creatinina <50 ml/min).

Insuficiencia hepática

Trivenz® no está recomendado para pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa debido a que no hay suficiente información para determinar una dosis apropiada. Los pacientes con insuficiencia hepática leve pueden recibir tratamiento con Trivenz® a la dosis aprobada. Debido al extenso metabolismo de Efavirenz mediado por citocromo P450 y la limitada experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática, se debe tener precaución al administrar Trivenz® a estos pacientes.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas son:

- Exacerbaciones agudas graves de la Hepatitis B en pacientes coinfectados con HIV-1 y HBV
- Rash
- Hepatotoxicidad
- Síntomas psiquiátricos
- Síntomas del sistema nervioso
- Nuevo inicio o empeoramiento de la insuficiencia renal
- Toxicidad embrio-fetal
- Defectos de pérdida ósea y mineralización
- Convulsiones
- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis
- Síndrome de reconstitución inmune
- Redistribución de grasa

Para información adicional sobre Efavirenz, Emtricitabina o Tenofovir DF en combinación con otros agentes antirretrovirales, consultar la información prescripta para estos productos.

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir DF incluyen: diarrea, náusea, fatiga, dolor de cabeza, mareos, depresión, insomnio, sueños anormales y rash. Las reacciones son generalmente consistentes con aquellas observadas para los componentes por separado.

De acuerdo con la bibliografía consultada, las siguientes reacciones adversas se observaron en estudios clínicos de Efavirenz, Emtricitabina o Tenofovir DF en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Efavirenz: Las reacciones adversas más importantes fueron síntomas del sistema nervioso e incluyeron dolor, pérdida de concentración, sueños anormales, somnolencia, anorexia, dispepsia, dolor abdominal, nerviosismo y prurito.

Se ha reportado pancreatitis aunque no se ha establecido la relación causal con Efavirenz. También se observó un aumento de los niveles de amilasa sérica.

En pacientes pediátricos las reacciones son similares a aquellas en adultos con excepción de una mayor incidencia de rash.

Emtricitabina y Tenofovir DF: Las reacciones adversas más comunes fueron artralgia, tos, dispepsia, fiebre, mialgia, dolor, dolor abdominal, dolor de espalda, parestesia, neuropatía periférica (incluyendo neuritis periférica y neuropatía), neumonía, rinitis y rash (incluyendo rash, prurito, erupción maculopapular, urticaria, erupción vesiculobulosa, erupción pustulosa y reacción alérgica).

En pacientes tratados con Emtricitabina se ha reportado decoloración de la piel, que se manifiesta por hiperpigmentación en las palmas de las manos y/o plantas de los pies, generalmente leve y asintomática. El mecanismo y la significancia clínica se desconocen.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

Se ha reportado decoloración de la piel, que se manifiesta por hiperpigmentación en las palmas de las manos y/o plantas de los pies, generalmente leve y asintomática. El mecanismo y la significancia clínica se desconocen.

En pacientes pediátricos se reportó además de las reacciones observadas en adultos con excepción de anemia e hiperpigmentación para Emtricitabina.

Anormalidades de laboratorio

Colesterol en ayunas: > 240 mg/dL

Creatina quinasa: Hombre > 990 U/L y Mujeres >845 U/L

Amilasa sérica: >175 U/L

Fosfatasa alcalina: >550 U/L

AST: Hombres >180 U/L y Mujeres >170 U/L

ALT: Hombres >215 U/L y Mujeres >170 U/L

Hemoglobina: <8 mg/dL

Hiperglicemia: >250 mg/dL

Hematuria: >75 RBC/HPF

Glicosuria: ≥ 3+

Neutrófilos: < 750/mm³

Triglicéridos en ayunas: > 750 mg/dL

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Efavirenz, Emtricitabina o Tenofovir DF. Debido a que las reacciones posteriores a la comercialización se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al fármaco.

Efavirenz:

- Trastornos cardíacos: palpitaciones
- Trastornos del oído y laberinto: tinnitus y vértigo
- Trastornos endócrinos: ginecomastia
- Trastornos visuales: visión anormal
- Trastornos gastrointestinales: constipación, mal absorción
- Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: astenia
- Trastornos hepato biliares: aumento de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática, hepatitis.
- Trastornos del sistema inmune: reacciones alérgicas
- Trastornos del metabolismo o nutricionales: redistribución/acumulación de la grasa corporal, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
- Trastornos del tejido conectivo o musculoesquelético: artralgia, mialgia, miopatía
- Trastornos del sistema nervioso: coordinación anormal, ataxia, encefalopatía, trastornos en el equilibrio y coordinación cerebelosa, convulsiones, hipoestesia, parestesia, neuropatía, temblor.
- Trastornos psiquiátricos: reacciones agresivas, agitación, delirios, labilidad emocional, manía, neurosis, paranoia, psicosis, suicidio, catatonía.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: enrojecimiento, eritema multiforme, dermatitis fotoalérgica, síndrome de Stevens Johnson



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

Emtricitabina

No se han identificado reacciones adversas posteriores a la comercialización para su inclusión en esta sección.

Tenofovir Disoproxil Fumarato

- Trastorno del sistema inmune: reacción alérgica, incluyendo angioedema
- Trastornos del metabolismo y nutricionales: acidosis láctica, hipocalemia, hipofosfatemia
- Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos: disnea
- Trastornos gastrointestinales: pancreatitis, aumento de la amilasa, dolor abdominal
- Trastornos hepatobiliares: esteatosis hepática, hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas (más comúnmente AST, ALT, gamma GT)
- Trastornos de piel y subcutáneos: rash
- Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético: rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada como dolor de hueso, el cual puede contribuir a fracturas), debilidad muscular, miopatía
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, síndrome Fanconi, tubulopatía renal proximal, nefritis intersticial (incluyendo casos agudos), diabetes insípida nefrogénica, insuficiencia renal, aumento de la creatinina, proteinuria, poliuria.
- Trastornos generales y en el sitio de administración: astenia

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

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de una sobredosificación, el paciente debe ser monitoreado para determinar la toxicidad, cuando sea necesario se debe brindar tratamiento estándar de apoyo.

La administración de carbono activado puede utilizarse para remover el Efavirenz no absorbido. La hemodiálisis puede remover tanto la Emtricitabina como Tenofovir DF pero es poco probable que remueva a Efavirenz de la sangre

Efavirenz: Algunos pacientes que ingirieron 600 mg dos veces al día presentaron un aumento en los síntomas del sistema nervioso. Un paciente experimentó contracciones musculares involuntarias.

Emtricitabina: Se han administrado dosis de hasta 1200 mg. No se reportaron reacciones adversas.

La hemodiálisis remueve aproximadamente el 30% de la dosis de Emtricitabina en un período de diálisis de 3 horas, comenzando en 1,5 horas de la dosificación de Emtricitabina (flujo sanguíneo de 400 ml/min y una velocidad de flujo de dializado de 600 ml/min). Se desconoce si Emtricitabina puede removerse por diálisis peritoneal.

Tenofovir Disoproxil Fumarato: Es removido eficientemente por hemodiálisis con un coeficiente de extracción de aproximadamente 54%. Después de una dosis única de



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT

300 mg de Tenofovir DF, una sesión de hemodiálisis 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 Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, entre 15 °C a 30 °C.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación
Certificado N° 58.304**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N° 519
Parque Industrial Pilar - Buenos Aires
D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.**

**Elaborado y acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.**

Fecha de la última revisión:/...../.....



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

IF-2020-29242316-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-52809853 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.08 12:06:30 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.08 12:07:26 -03:00