



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3003-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 27 de Marzo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-004021-12-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004021-12-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones SAVANT PHARM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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

precedentemente citadas.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto N° 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase a la firma SAVANT PHARM S.A. la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de la especialidad medicinal de nombre comercial RETROVENZ y nombre/s genérico/s EFAVIRENZ, la que será elaborada en la República Argentina según los datos identificatorios característicos que figuran en la presente Disposición.

ARTICULO 2º- Autorízanse los textos de rótulo/s que constan/n en IF-2017-05780486-APN-DERM#ANMAT, de prospectos que consta/n IF-2017-05780739-APN-DERM#ANMAT, e información para el paciente que consta en IF-2017-05780872-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3º- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los datos Identificatorios característicos autorizados en la presente Disposición.

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con los documentos autorizados. Gírese a la Dirección de gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, Archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: RETROVENZ.

Nombre/s genérico/s: EFAVIRENZ.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: RUTA NACIONAL N° 19, KM 204, LOCALIDAD EL TÍO, PROVINCIA DE CÓRDOBA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: RETROVENZ 600.

Clasificación ATC: J05A G03.

Indicación/es autorizada/s: Está indicado para el tratamiento antiviral combinado de adultos, adolescentes y niños a partir de 3 años, infectados con el VIH-1.

Concentración/es: 600 mg de EFAVIRENZ.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EFAVIRENZ 600 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 12 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 36 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 216 mg, POVIDONA K 30 24 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 216 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 96 mg, Recubrimiento: TALCO 3,36 mg, DIOXIDO DE TITANIO 6 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 1,2 mg, POLIETILENGLICOL 3350 4,8 mg, ALCOHOL POLIVINILICO 9,84 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC, FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA.

Presentación: 15, 30, 60, 90, 120, 1000, 1500, 2000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, siendo las cuatro últimas presentaciones de Uso Hospitalario Exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 60, 90, 120, 1000, 1500, 2000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, siendo las cuatro últimas presentaciones de Uso Hospitalario Exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15 Y 30 °C- AL ABRIGO DE LA LUZ Y EL CALOR.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004021-12-4

mb

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.27 09:35:36 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



PROYECTO DE ROTULO

RETROVENZ
EFAVIRENZ
Comprimidos Recubiertos 600 mg
Via oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos

Fórmula:

Comprimidos recubiertos 600 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Efavirenz.....600 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101; Lactosa monohidrato; Lauril sulfato de sodio; Povidona K30; Almidón glicolato de sodio; Estearato de magnesio; Recubrimiento: Alcohol polivinílico; Polietilenglicol 3550; Dióxido de titanio; talco; Óxido de hierro amarillo.

Posología: Ver prospecto interno.

Conservación: Mantener a una temperatura entre 15°C y 30°C, lejos de la luz directa y el calor.

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Ante cualquier duda consulte a su médico."

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Ruta Nacional N° 19, KM 204 El Tío,
Provincia de Córdoba - CP X2432XAB
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°
Director Técnico: Cristian Dal Poggetto, Farmacéutico

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-05780486-APN-DERM#ANMAT
SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO
página 1 de 2

Savant Pharm S.A.

Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tio, Provincia de Córdoba

Tel: 011 4730 4606

www.savant.com.ar



xxxxxxx


Emisión

Revisión

Lote:

Vencimiento:

Nota: Este mismo rótulo se utilizará para las presentaciones de 30, 60, 90, 120, 1000, 1500, 2000 comprimidos recubiertos, siendo las 4 últimas presentaciones de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 8121
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-05780486-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-05780486-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Febrero de 2018

Referencia: 4021-12-4 RÓTULO RETROVENZ

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.05 11:50:16 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.05 11:50:17 -03'00'



ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

**RETROVENZ
EFAVIRENZ**

Comprimidos Recubiertos 600 mg

Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA:

Comprimidos recubiertos 600 mg:

Cada comprimido recubierto contiene: **Efavirenz 600 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina PH 101 216,00 mg; Lactosa monohidrato 216,00 mg; Lauril sulfato de sodio 36,00 mg; Povidona K30 24,00 mg; Almidón glicolato de sodio 96,00 mg; Estearato de magnesio 12,00 mg; Recubrimiento: LAY AQ P50204P: Alcohol polivinílico 9,84 mg; Polietilenglicol 3550 4,80 mg; Dióxido de titanio 6,00 mg; Talco 3,36 mg; Óxido de hierro amarillo 1,20 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

RETROVENZ es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

Según Código ATC - se clasifica como: J05A G03 - Antivirales para empleo sistémico, no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa.


INDICACIONES

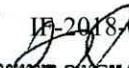
RETROVENZ está indicado para el tratamiento antiviral combinado de adultos, adolescentes y niños a partir de 3 años, infectados con el VIH-1.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Acción farmacológica: El efavirenz es un INNTI de VIH-1. El efavirenz es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa (TR) del VIH-1 y no inhibe de manera significativa la TR del VIH-2 o las polimerasas de ADN celular (α , β y δ).


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO 28



ORIGINAL

Actividad antiviral: la concentración de efavirenz libre *in vitro* necesaria para conseguir una inhibición entre el 90 y el 95% de aislados de cepas salvajes, de cepas resistentes a zidovudina y aislados clínicos, osciló entre 0,46 y 6,8 nM en líneas de células linfoblastoides, células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) y cultivos de macrófagos/monocitos.


Resistencias: en cultivo celular, la potencia de efavirenz frente a variantes virales con sustituciones de aminoácidos en las posiciones 48, 108, 179, 181 ó 236 en TR o variantes con sustituciones de aminoácidos en la proteasa fue similar a la observada frente a las cepas virales de tipo salvaje. Las sustituciones puntuales que produjeron una resistencia mayor frente a efavirenz en el cultivo celular corresponden a un cambio de leucina por isoleucina en la posición 100 (L100I, resistencia de 17 a 22 veces) y de lisina por asparagina en la posición 103 (K103N, resistencia de 18 a 33 veces). Se observó una pérdida de susceptibilidad superior a 100 veces frente a variantes de VIH que expresaban K103N además de otras sustituciones de aminoácidos en TR.

Durante los ensayos clínicos de efavirenz en combinación con indinavir o zidovudina + lamivudina, K103N fue la sustitución de la TR observada con mayor frecuencia en aislados virales de pacientes que experimentaron un efecto rebote significativo en la carga viral. Esta mutación se observó en el 90% de los pacientes que recibieron efavirenz y que presentaron fracaso virológico. También se observaron sustituciones en las posiciones 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 ó 225 de TR, pero con frecuencias más bajas y, a menudo, sólo en combinación con K103N. El patrón de las sustituciones de 23 aminoácidos en la TR que se relaciona con la resistencia a efavirenz fue independiente del resto de los medicamentos antivirales utilizados en combinación con efavirenz.

Resistencia cruzada con otros agentes antivirales: en cultivos celulares, los perfiles de resistencia cruzada para efavirenz, nevirapina y delavirdina demostraron que la sustitución de K103N confiere pérdida de susceptibilidad a los tres INNTIs. Dos de los tres aislados clínicos resistentes a delavirdina examinados presentaron resistencia cruzada a efavirenz y contenían la sustitución K103N. Un tercer aislado que contenía una sustitución en la posición 236 de la TR no presentó resistencia cruzada a efavirenz.

Se evaluaron los aislados virales recuperados de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes incluidos en los ensayos clínicos de efavirenz que habían dado muestras de fracaso al tratamiento (rebrote de carga viral) para evaluar su susceptibilidad a los INNTIs. Trece de los aislados anteriormente caracterizados como


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACÉUTICO M2P/0228
DIRECTOR TÉCNICO



ORIGINAL

resistentes a efavirenz resultaron también resistentes a nevirapina y delavirdina. Cinco de estos aislados resistentes a INNTIs tenían mutaciones K103N o una sustitución valina-a- isoleucina en la posición 108 (V108I) de la TR. Tres de los aislados virales de pacientes en los que había fallado el tratamiento con efavirenz en los que se hicieron pruebas permanecieron sensibles a efavirenz en cultivo celular y también fueron sensibles a nevirapina y delavirdina.

El potencial de resistencia cruzada entre efavirenz y los IPs es bajo debido a la implicación de diferentes enzimas. El potencial de resistencia cruzada entre efavirenz e INTIs es bajo debido a los diferentes sitios de unión sobre el objetivo y al mecanismo de acción.

Posteriormente sufren un proceso de glucuronidación. Estos metabolitos son esencialmente inactivos frente al VIH-1.

Los estudios *in vitro* sugieren que CYP3A4 y CYP2B6 son las principales isoenzimas responsables del metabolismo del efavirenz, y que el efavirenz inhibe las isoenzimas de P450 2C9, 2C19 y 3A4. En los estudios *in vitro*, efavirenz no inhibió CYP2E1 e inhibió CYP2D6 y CYP1A2 sólo a concentraciones muy superiores a las alcanzadas en clínica.

En pacientes con la variante genética homocigótica G516T de la isoenzima CYP2B6, puede incrementarse la exposición plasmática a efavirenz. Se desconocen las implicaciones clínicas de una asociación de este tipo, sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de que aumente la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas asociadas a efavirenz.

Se ha visto que efavirenz induce enzimas P450 y, por lo tanto, produce la inducción de su propio metabolismo. En voluntarios no infectados, la administración de dosis múltiples de 200 - 400 mg al día durante 10 días produjeron una acumulación del medicamento inferior a la prevista (22 - 42%) y una vida media más corta de 40-55 horas (vida media de dosis única 52-76 horas). Se espera que el grado de inducción de la CYP3A4 sea similar entre una dosis de 400 mg y 600 mg de efavirenz basado en los estudios de interacción farmacocinética en los cuales dosis diarias de 400 mg o 600 mg de efavirenz en combinación con indinavir no parecieron causar una reducción adicional en el AUC de indinavir comparado con una dosis de 200 mg de efavirenz.

Eliminación: efavirenz posee una vida media relativamente larga de 52 a 76 horas después de la administración de dosis únicas y 40-55 horas tras dosis múltiples. Aproximadamente un 14-34% de una dosis de efavirenz marcada radiactivamente se

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT
SAVANT PHARM S.A.
CRISTINA POZZETTO
FARMACÉUTICA S.R.L. P. 8721
DIRECTOR TÉCNICO



ORIGINAL

recupera en la orina y menos de un 1 % de la dosis se excreta en la orina como efavirenz sin alterar.

Farmacocinética pediátrica: los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario para efavirenz cápsulas en pacientes pediátricos se predijeron en base a un modelo farmacocinético poblacional el cual se resume en la tabla 2.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de efavirenz en pacientes pediátricos*

Peso corporal	Dosis	AUC(0-24) Medio pM h	C _{max} Medio pg/mL	C _{min} Medio pg/mL
3.5-5 kg	100 mg	220.52	5.81	2.43
5-7.5 kg	150 mg	262.62	7.07	2.71
7.5-10 kg	200 mg	284.28	7.75	2.87
10-15 kg	200 mg	238.14	6.54	2.32
15-20 kg	250 mg	233.98	6.47	2.3
20-25 kg	300 mg	257.56	7.04	2.55
25-32.5 kg	350 mg	262.37	7.12	2.68
32.5-40 kg	400 mg	259.79	6.96	2.69
>40 kg	600 mg	254.78	6.57	2.82

*Dosis para pacientes con un peso < 13 kg es únicamente a fin informativo.

Uso geriátrico: los estudios clínicos con RETROVENZ no incluyeron suficiente número de sujetos de 65 años o mayores para determinar si responden de manera diferente a los sujetos jóvenes.

Sexo y raza, la farmacocinética de efavirenz parece ser similar entre hombre y mujeres y entre los grupos raciales estudiados.

Insuficiencia hepática: en el único paciente estudiado que padecía insuficiencia hepática grave (Child Pugh Grado C), la vida media de este fármaco fue el doble, lo que indica que potencialmente podría acumularse en mayor grado. Un estudio de dosis múltiples no mostró un efecto significativo en la farmacocinética de Efavirenz en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh Grado A) comparado con el grupo control. No hay suficientes datos para determinar cómo se ve afectada la farmacocinética de Efavirenz en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child Pugh Grado B o C).

Insuficiencia renal: la farmacocinética de efavirenz no ha sido estudiada en pacientes con

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT
SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL PUGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO de 28



ORIGINAL

insuficiencia renal, de todos modos, menos del 1% del efavirenz es excretado sin modificar por orina, por lo que el impacto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de efavirenz debe ser mínima.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos: La dosis recomendada de RETROVENZ en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o con inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), es de 600 mg por vía oral, una vez por día.

Se recomienda tomar RETROVENZ con el estómago vacío y preferentemente a la hora de dormir. Las concentraciones incrementadas de efavirenz observadas luego de la administración de RETROVENZ con alimentos pueden conducir a un incremento en la frecuencia de reacciones adversas.

A fin de mejorar la tolerabilidad de los efectos secundarios del sistema nervioso, se recomienda la toma antes de acostarse durante las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento y en pacientes que continúen experimentando dichos síntomas (ver REACCIONES ADVERSAS).

Tratamiento Antirretroviral Concomitante: RETROVENZ debe ser administrado en combinación con otras medicaciones antirretrovirales (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Adolescentes v niños (de 3 a 17 años): La dosis de RETROVENZ recomendada en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o con INTR para pacientes de 3 a 17 años de edad, se encuentra descripta en la Tabla 1. Los comprimidos de RETROVENZ sólo deben ser administrados a niños que sean capaces de tragarlos en forma confiable. RETROVENZ no fue estudiado en niños de menos de 3 años de edad, o con un peso inferior a los 13 kilogramos.

Tabla 1: Dosis pediátrica para administrar una vez por día

Peso corporal Kg	RETROVENZ Dosis (mg)
13 a <15	200
15 a <20	300
20 a <25	350
25 a <32,5	400
≥40	600

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT
SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO de 28



ORIGINAL

Ajuste de la dosis: si RETROVENZ se administra de forma concomitante con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debe aumentarse a 400 mg cada 12 horas y la dosis de RETROVENZ debe reducirse en un 50 %, por ejemplo, a 300 mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol finalice, la dosis inicial de efavirenz podría restablecerse.

Si RETROVENZ se coadministra con rifampicina, un aumento en la dosis de RETROVENZ a 800 mg/día podría ser considerado.

Alteración renal: no se ha estudiado la farmacocinética de efavirenz en pacientes que padecen insuficiencia renal; sin embargo, menos del 1% de la dosis de efavirenz se excreta inalterada en la orina, por lo que el impacto de las alteraciones renales sobre la eliminación de efavirenz debería ser mínimo.

Alteración hepática: los pacientes con insuficiencia hepática de leve pueden ser tratados con la dosis de efavirenz recomendada normalmente. Estos pacientes deben monitorizarse adecuadamente para controlar la aparición de reacciones adversas dosis-dependientes, especialmente síntomas del sistema nervioso.

CONTRAINDICACIONES

RETROVENZ está contraindicado en aquellos pacientes que muestren una hipersensibilidad


clínicamente significativa a cualquiera de sus componentes.

Efavirenz no debe administrarse a pacientes con alteraciones hepáticas graves (Child Pugh Grado C) (ver PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

RETROVENZ no debe ser administrado en forma concurrente con terfenadina, astemizol, cisapride, midazolam, triazolam, pimozida, bupropión o derivados del ergot, porque la competencia por la CYP3A4 por parte de efavirenz puede provocar la inhibición del metabolismo de dichos medicamentos y crear la posibilidad de reacciones adversas graves y/o con peligro de vida (por ejemplo, arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).

No se deben utilizar medicamentos a base de plantas medicinales que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) durante la utilización de efavirenz debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos de efavirenz. Esto se debe a una inducción del CYP3A4 resultando en una pérdida del efecto


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO N.º 612
DIRECTOR TÉCNICO de 28



ORIGINAL

terapéutico y dando lugar al desarrollo de resistencia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

RETROVENZ no debe ser utilizado como agente único para tratar el VIH ni debe agregarse como agente único a un régimen que haya fracasado.


Cuando se prescriba medicamentos en forma concomitante con RETROVENZ, el médico deberá referirse al prospecto del fabricante del producto correspondiente.


Si se interrumpiera cualquier medicación antirretroviral en un régimen de combinación debido a una sospecha de intolerancia, se deberá considerar seriamente la discontinuación simultánea de todas las medicaciones antirretrovirales. Dichas medicaciones deberán reiniciarse al mismo tiempo luego de resueltos los síntomas de intolerancia. No se recomienda ni la monoterapia intermitente, ni la reintroducción secuencial de los agentes antirretrovirales, debido a un aumento del potencial de selección de virus mutantes resistentes a la droga.

La co-administración de RETROVENZ con productos que contienen efavirenz no está recomendada. En animales tratados con efavirenz se observaron malformaciones en los fetos (ver EMBARAZO); por lo tanto, en aquellas mujeres que reciban RETROVENZ se deberá evitar el embarazo. Se debe utilizar siempre la anticoncepción por barrera en combinación con otros métodos anticonceptivo (por ejemplo, anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales) (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Erupción Cutánea: en los estudios clínicos realizados con RETROVENZ, se informó acerca de erupción cutánea leve a moderada, la cual comúnmente se resolvió durante el tratamiento continuado. La administración de antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados puede mejorar la tolerabilidad y acelerar la resolución de la erupción. Menos de 1% de los pacientes tratados con RETROVENZ informaron acerca de erupción cutánea severa asociada con ampollas, descamación húmeda o ulceración. La incidencia de eritema multiforme o de Síndrome de Stevens-Johnson fue del 0,14%. En pacientes que desarrollen erupción cutánea severa asociada con ampollas, descamado, compromiso de las mucosas o fiebre, RETROVENZ debe ser discontinuado. Efavirenz no está recomendado en pacientes que presentan una reacción cutánea riesgosa para su vida (ejemplo: Síndrome de Stevens-Johnson).

Si se discontinúa la terapia con RETROVENZ, también se deberá considerar la interrupción de la terapia con otros agentes antirretrovirales a fin de evitar el desarrollo


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


IE 2018-05780739-APN-DERM#ANMAT
SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 8121
DIRECTOR TECNICO

página 7 de 28



ORIGINAL

de virus resistentes a las drogas (ver REACCIONES ADVERSAS).

Se informó acerca de erupción cutánea en 26 de 57 niños (46 %) en tratados con RETROVENZ. La erupción cutánea resultó ser severa en 3 de los pacientes (5%). Previo a iniciar el tratamiento con RETROVENZ en niños, se puede considerar la profilaxis con antihistamínicos apropiados.

Síntomas Psiquiátricos: se reportaron reacciones adversas psiquiátricas en pacientes tratados con efavirenz. Los pacientes con historia de desórdenes psiquiátricos parecen estar expuestos a un mayor riesgo de estas reacciones adversas serias. También han habido reportes ocasionales de post-marketing de muertes por suicidio, de estado alucinatorio y comportamientos simil psicótico, aunque no se puede determinar una relación causal con el uso de efavirenz a partir de estos reportes. Los pacientes deben ser advertidos para que se contacten con el médico si experimentan estos síntomas para evaluar la posibilidad de que estos síntomas estén relacionados con el uso del efavirenz, y de ser así, para determinar si los riesgos de la continuación del uso supera el beneficio (ver REACCIONES ADVERSAS).

Síntomas del sistema nervioso: se reportaron frecuentemente los siguientes efectos no deseados en pacientes que recibieron 600 mg diarios en estudios clínicos: síntomas incluyendo, pero no limitados a: mareo, insomnio, somnolencia, trastorno de la concentración y sueños anormales (ver REACCIONES ADVERSAS).

Los síntomas del sistema nervioso, usualmente comienzan durante los primeros dos días de tratamiento y generalmente se resuelven luego de las primeras 2 a 4 semanas. Se debe informar a los pacientes que, si ocurren, estos síntomas comunes, muy probablemente se resuelvan con el tratamiento continuado y no son predictivos de la aparición subsecuente de ninguno de los síntomas psiquiátricos menos comunes.

Convulsiones: las convulsiones han sido raramente observadas en pacientes adultos y pediátricos que reciben efavirenz, generalmente en presencia de un historial médico conocido de convulsiones. Los pacientes que reciben concomitantemente anticonvulsivantes metabolizados primariamente por el hígado, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, pueden requerir monitoreos periódicos de los niveles plasmáticos. En un estudio de interacciones de droga, las administrada con efavirenz (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). Se debe tener precaución en cualquier paciente con historial de convulsiones.

Alteraciones hepáticas: algunas notificaciones post-comercialización de fallo hepático


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Aprobada


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO

IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT

página 8 de 28



ORIGINAL

ocurrieron en pacientes que no tenían enfermedad hepática pre-existente u otros factores de riesgo identificables. Debe considerarse la monitorización de las enzimas hepáticas para pacientes sin insuficiencia hepática preexistente u otros factores de riesgo. Se recomienda el monitoreo de las enzimas hepáticas en pacientes con historia conocida o que se sospeche de una infección por Hepatitis B o C y en pacientes tratados con otros medicamentos que produzcan toxicidad hepática.

En pacientes que presenten una elevación persistente de las transaminasas séricas mayor a 5 veces el límite superior normal, deberá evaluarse la continuación de la terapia con RETROVENZ en relación al riesgo desconocido de presentar toxicidad hepática significativa.

Efecto de los alimentos: la administración de RETROVENZ con alimentos puede incrementar las concentraciones de efavirenz observadas y pueden conducir a un incremento en la frecuencia de reacciones adversas. La toma de RETROVENZ con el estómago vacío y preferentemente a la hora de dormir, puede ser considerada.

Síndrome de reconstitución inmunológica: Se ha reportado un síndrome de reconstitución inmunológica en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo RETROVENZ.

Durante la fase inicial del tratamiento, un paciente cuyo sistema inmunológico responda a la terapia antirretroviral combinada, puede presentar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas subclínicas o residuales, que pueden requerir evaluación y tratamiento adicionales.

Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se han reportado desórdenes autoinmunes como la enfermedad de Graves durante la reconstitución inmune; de todas maneras, el tiempo de inicio es más variable pudiendo ocurrir algunos meses luego de comenzar el tratamiento.

Lipodistrofia y alteraciones metabólicas: la terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos efectos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y tratamiento con IPs y entre lipoatrofia y el

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT
SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACÉUTICO M.P. 9126
DIRECTOR TÉCNICO



ORIGINAL

tratamiento con INTIs. Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores dependientes del individuo como la edad avanzada y con factores dependientes del fármaco como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y con trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

Osteonecrosis: se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología de esta patología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Poblaciones Especiales:

Enfermedad hepática: Efavirenz no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa debido a que la información disponible es insuficiente para determinar si es necesario un ajuste de dosis.

Debido al extenso metabolismo de efavirenz mediado por el citocromo P450 y que la experiencia clínica en pacientes con enfermedad hepática crónica es limitada, se recomienda precaución en la administración de efavirenz a pacientes con enfermedad hepática leve.


Los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente por si se producen reacciones adversas dosis-dependientes, especialmente síntomas del sistema nervioso. Se realizarán análisis clínicos a intervalos periódicos para evaluar su enfermedad hepática.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de efavirenz en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes importantes. Efavirenz está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapias antirretrovirales combinadas presentan un riesgo mayor de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

Los pacientes con alteración hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, presentan una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante la terapia


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO
página 10 de 28

IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

antirretroviral combinada y deben monitorizarse según la práctica estándar. Si hay evidencia de empeoramiento de la alteración hepática o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas que superen en más de 5 veces el límite superior del rango normal, es necesario evaluar el beneficio de la continuación del tratamiento con efavirenz frente a los riesgos potenciales de toxicidad hepática significativa. En estos pacientes, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

En pacientes tratados con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática, también se recomienda la monitorización de las enzimas hepáticas. En el caso de recibir un tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, se debe consultar también la información relacionada con esos medicamentos.

Algunos casos de falla hepática reportados en el período post-comercialización ocurrieron en pacientes sin una enfermedad hepática preexistente o presencia de factores de riesgo identificables. Debe considerarse un monitoreo de las enzimas hepáticas incluso en pacientes que no padezcan una disfunción hepática preexistente o que presenten otros factores de riesgo.

Insuficiencia renal: no se ha estudiado la farmacocinética de efavirenz en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, en orina se excreta menos del 1% de la dosis de efavirenz inalterada, de modo que el impacto de la insuficiencia renal en la eliminación de efavirenz debería ser mínimo. No hay experiencia del tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave y se recomienda que los pacientes en esta población se monitoricen cuidadosamente.

Embarazo: El embarazo deber ser evitado en mujeres tratadas con efavirenz. Una barrera anticonceptiva debería ser siempre usada en combinación con otros métodos de anticoncepción (por ejemplo, anticonceptivos orales u hormonales de otro tipo). Debido a la larga vida media de efavirenz, el uso de medidas anticonceptivas adecuadas es recomendado luego de 12 semanas posteriores a la discontinuación de RETROVENZ. Las mujeres en edad fértil deberían realizarse un test de embarazo antes de iniciar la terapia con efavirenz. Efavirenz no debería ser usado durante el embarazo al menos que el beneficio potencial de la madre sea claramente mayor que el riesgo del feto y que no haya otra opción de tratamiento adecuada. Si una mujer toma efavirenz durante el primer trimestre de embarazo o queda embarazada mientras toma efavirenz, la misma debe ser informada del daño potencial al feto.

No hay estudios adecuados y bien controlados de efavirenz en mujeres embarazadas. En


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO

IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

experiencias de post-comercialización a través del registro de antirretrovirales en el embarazo más de 900 embarazadas expuestas en el primer trimestre a efavirenz como parte de un régimen antirretroviral combinado han reportado un patrón de malformaciones no específico. En este registro, un pequeño número de casos de defectos en el tubo neural, incluyendo meningomilosis, han sido reportados; la mayoría de estos reportes fueron retrospectivos y la causalidad no ha sido establecida.

Lactancia: Efavirenz se excreta en la leche materna de ratas y también se ha demostrado que pasa a través de la leche materna humana.

Se recomienda que las madres que toman efavirenz no amamenten a sus bebés. Se recomienda que las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus niños bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

Pacientes de edad avanzada: no se ha evaluado un número suficiente de pacientes de edad avanzada en ensayos clínicos para determinar si responden de manera diferente a pacientes más jóvenes.

Uso Pediátrico: RETROVENZ no fue estudiado en pacientes pediátricos menores de 3 meses ni cuyo peso fuese inferior a los 3,5 kilogramos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: efavirenz puede producir mareos, trastornos de la concentración y/o somnolencia. Se debe informar a los pacientes que, si presentan estos síntomas, deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar máquinas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El efavirenz es un inductor del CYP3A4 y CYP2B6. Aquellos compuestos que sean sustratos del CYP3A4 o CYP2B6 pueden tener concentraciones plasmáticas disminuidas al coadministrarse con RETROVENZ.

Agentes antirretrovirales uso concomitante

Amprenavir: Cuando se administró amprenavir (1200 mg cada 12 horas) con efavirenz (600 mg una vez al día) en individuos infectados con VIH, se observaron disminuciones en la C_{max} de amprenavir (33%), AUC (24%) y C_{min} (43%). Aunque no se ha establecido el significado clínico de la disminución de las concentraciones de amprenavir, debe tenerse en cuenta la magnitud de la interacción farmacocinética observada cuando se elige un régimen que contenga ambas drogas, efavirenz y amprenavir.

SAYANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

SAYANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO

MF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

Fosamprenavir cálcico: Para la administración concomitante con fosamprenavir y ritonavir, debe consultarse la información para prescribir de fosamprenavir cálcico.

Atazanavir: El Efavirenz disminuye la concentración de atazanavir. Consultar la información de prescripción para atazanavir en co-administración con efavirenz.

Nelfinavir: El AUC y C_{max} del nelfinavir (750 mg cada 8 horas) es incrementada en un 20% y 21% respectivamente, cuando fue administrado a voluntarios no infectados con RETROVENZ. La combinación es generalmente bien tolerada y no son necesarios ajustes de dosis cuando nelfinavir es administrado en combinación con RETROVENZ.

Indinavir: Cuando se administró indinavir en una dosis incrementada (1000 mg cada 8 horas) concomitantemente con efavirenz (600 mg una vez al día) en voluntarios no infectados, el AUC y la C_{min} de indinavir disminuyeron en aproximadamente un 33-46% y 39-57% respectivamente, comparado a cuando indinavir fue administrado como droga única a la dosis estándar (800 mg cada 8 horas). Diferencias similares en el AUC y la C_{max} de indinavir se observaron también en individuos infectados con el HIV que recibieron indinavir (1000 mg cada 8 horas) concomitantemente con efavirenz (600 mg una vez al día) comparado a indinavir como droga única (800 mg cada 8 horas).

Se desconoce la dosis óptima de indinavir, cuando se administra en combinación con efavirenz. Aumentar la dosis de indinavir a 1000 mg cada 8 horas no compensa el metabolismo aumentado de indinavir debido a efavirenz

Cuando el efavirenz 600 mg una vez por día es administrado con indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día en voluntarios no infectados (n=14), el AUC, C_{max} y C_{min} se vieron disminuidos en aproximadamente 25%, 50% y 17% respectivamente, en comparación cuando el indinavir/ritonavir 800/100 mg fueron administrados dos veces al día sin efavirenz. La C_{min} media para indinavir (0.33 mg/L) cuando fue administrado con ritonavir y efavirenz fue mayor que la C_{min} media histórica (0.15 mg/L) cuando indinavir fue administrado solo a 800 mg cada 8 horas. La farmacocinética de efavirenz administrado en combinación con indinavir / ritonavir fue comparable a la de efavirenz solo (600 mg una vez al día).

Cuando el efavirenz 600 mg una vez al día fue administrado con indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día en pacientes infectados con HIV (n=6), la farmacocinética del indinavir y el efavirenz fueron generalmente comparables con los datos de los voluntarios no infectados.

Ritonavir: Cuando en voluntarios no infectados, se estudió RETROVENZ 600 mg

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Aprobada

IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT
SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN OVAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO
página 13 de 28



ORIGINAL

(administrado una vez por día al acostarse) concomitantemente con ritonavir 500 mg (administrado cada 12 horas), la combinación no fue bien tolerada y estuvo asociada con una mayor frecuencia de experiencias clínicas adversas (por ejemplo: mareos, náuseas, parestesias) y con anomalías de laboratorio (enzimas hepáticas elevadas). Cuando se utilice RETROVENZ en combinación con ritonavir, se recomienda el monitoreo de las enzimas hepáticas.

Saquinavir: Cuando se administró saquinavir (1200 mg 3 veces por día, en formulación de gel blando) concomitantemente con STOCRIN, el AUC y la C_{max} de saquinavir disminuyeron en 62% y 45-50%, respectivamente. No se recomienda el uso de RETROVENZ en combinación con saquinavir como único inhibidor de la proteasa.

Saquinavir/ritonavir: no hay datos disponibles sobre las potenciales interacciones de RETROVENZ con la combinación de saquinavir y ritonavir.


Darunavir/ritonavir: Cuando se administró darunavir (300 mg dos veces al día*) / ritonavir (100 mg dos veces al día) concomitantemente con RETROVENZ (600 mg una vez al día), el AUC y la C_{min} del darunavir disminuyeron un 13% y 31%, respectivamente, por inducción del CYP3A4. El AUC y la C_{min} del efavirenz aumentaron 21% y 17%, respectivamente, por inhibición del CYP3A4. No se ha establecido el significado clínico de los cambios. Se esperan hallazgos similares con la dosis aprobada dos veces al día de darunavir/ritonavir 600/100 mg. Esta combinación debe utilizarse con precaución. Ver también el apartado de ritonavir.

(* Más baja que la dosis recomendada)

Cuando RETROVENZ (600 mg una vez al día) es administrado en combinación con darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg una vez al día), puede observarse una C_{min} subóptima de darunavir. En caso de emplearse RETROVENZ en combinación con darunavir/ritonavir, deberá emplearse una dosis de darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Consultar la información de prescripción para darunavir/ritonavir para guiarse en la coadministración con RETROVENZ.

Lopinavir/ritonavir cápsulas blandas o solución oral: Hubo una reducción significativa en la C_{min} de lopinavir cuando la combinación lopinavir/ritonavir fue co-administrada con efavirenz comparado cuando la combinación lopinavir/ritonavir fue administrada sola. Se debe considerar un aumento de la dosis de lopinavir/ritonavir cápsulas o solución oral a 533/133 mg (cuatro cápsulas o 6.5 mL) dos veces al día tomada con comida cuando se


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


IF 2018-05780739-APN-DERM#ANMAT
SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO
pagina 14 de 28



ORIGINAL

use en combinación con efavirenz. Consulte el prospecto de lopinavir/ritonavir comprimidos como guía para la co-administración de esta formulación con efavirenz.

Lopinavir/ritonavir comprimidos: Cuando se administró lopinavir (400 mg dos veces al día)/ ritonavir (100 mg dos veces al día) concomitantemente con RETROVENZ (600 mg una vez al día), las concentraciones de Lopinavir disminuyeron un 30-40%.

Cuando se administró lopinavir (500 mg dos veces al día)/ ritonavir (125 mg dos veces al día) concomitantemente con RETROVENZ (600 mg una vez al día), las concentraciones de lopinavir fueron similares a lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día sin efavirenz.

La dosificación de lopinavir/ritonavir comprimidos debe incrementarse a 500/125 mg dos veces al día cuando se coadministra con 600 mg de efavirenz una vez al día. Ver también el apartado de ritonavir más abajo.

Maraviroc: Cuando se administró maraviroc (100 mg dos veces al día) concomitantemente con efavirenz (600 mg una vez al día) el AUC y la C_{max} del maraviroc disminuyeron 45% y 51%, respectivamente. Consultar la información para prescribir para maraviroc como guía de coadministración con RETROVENZ.

Inhibidor de la integrasa

Raltegravir: Cuando se administró raltegravir (400 mg dosis única) concomitantemente con RETROVENZ, el AUC, C_{min} y la C_{max} del raltegravir disminuyeron en 36%, 21% y 36% respectivamente por inducción UGT1A1. No es necesario realizar un ajuste de dosis para raltegravir.

Inhibidores nucleósidos análogos de la transcriptasa reversa

Un estudio de interacción entre efavirenz y la combinación de zidovudina y lamivudina fue realizado en pacientes infectados con HIV. No se observaron interacciones farmacocinéticas de significancia clínica. Estudios droga-específicos no fueron realizados con RETROVENZ y otros NRTIs. Interacciones clínicas significativas no deberían esperarse debido a que los NRTIs son metabolizados por una ruta diferente a la del efavirenz y debería ser poco probable la competencia por las mismas enzimas metabólicas y las vías de eliminación.

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: no se han realizado estudios con RETROVENZ en combinación con otros NNRTIs.

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

SAVANT PHARM S.A.
CRISTINA DAL POBGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO

2018-05780739-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

Inhibidores de la Proteasa del VHC

Boceprevir: Cuando efavirenz (600 mg una vez al día) fue administrado con boceprevir (800 mg tres veces al día), la concentración plasmática de boceprevir disminuyó (C_{min} ↓44%). El impacto clínico de esta observación no ha sido directamente evaluado.

Telaprevir: la administración concomitante de telaprevir y efavirenz resulta en una disminución en la exposición en estado estacionario a ambos fármacos.

Cuando telaprevir fue administrado en dosis de 1125 mg cada 8 horas junto con efavirenz 600 mg una vez al día, el AUC, C_{max} , y C_{min} de telaprevir disminuyeron en un 18%, 14% y 25% en relación a la dosis de telaprevir 750 mg cada 8 horas administradas solas. También la AUC, C_{max} y C_{min} de efavirenz disminuyeron en un 18%, 24 % y 10%. Referirse a la información para prescripción de telaprevir como guía para su coadministración con RETROVENZ.

Simeprevir: la administración concomitante de simeprevir y efavirenz resulta en una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a la inducción del CYP3A4 por parte de efavirenz. Esta disminución puede producir una pérdida del efecto terapéutico de simeprevir. La coadministración de simeprevir con RETROVENZ no está recomendada. Referirse a la información de prescripción de simeprevir para más información.

Agentes antimicrobianos

Rifampicina: La rifampicina redujo el AUC de efavirenz en un 26% y la C_{max} en un 20% en 12 voluntarios no infectados. La dosis de RETROVENZ debe incrementarse a 800 mg/día cuando toma con rifampicina en pacientes que pesan > 50 kg. No se recomienda ajustar la dosis de rifampicina cuando se la administra con RETROVENZ. En un estudio en voluntarios no infectados, efavirenz indujo una reducción de la C_{max} y el AUC de rifabutina en un 32% y 38% respectivamente y aumentó el clearance de la rifabutina. Rifabutina no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de efavirenz. Estos datos sugieren que la dosis diaria de rifabutina debe ser aumentada en un 50% cuando se la administra con efavirenz y que la dosis de rifabutina puede duplicarse para los regímenes en los que la rifabutina se administre dos o tres veces por semana en combinación con efavirenz.

Antibióticos macrólidos

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT
SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN BAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO



ORIGINAL

Azitromicina: la co-administración de una sola dosis de azitromicina y múltiples dosis de RETROVENZ en voluntarios no infectados no resultó en ninguna interacción farmacocinética clínicamente significativa. No es necesario el ajuste de dosis cuando la azitromicina es administrada en combinación con RETROVENZ.

Claritromicina: La co-administración de 400 mg de RETROVENZ una vez por día con claritromicina administrada a 500 mg cada 12 horas durante siete días, tuvo como resultado un efecto significativo de efavirenz sobre la farmacocinética de la claritromicina. El AUC y la C_{max} de la claritromicina disminuyeron 39% y 26%, respectivamente, mientras que el AUC y la C_{max} del hidroximetabolito de claritromicina se vieron incrementados en 34% y 49% respectivamente, cuando se utilizó en combinación con RETROVENZ. Se desconoce la importancia clínica de estos cambios en los niveles plasmáticos de la claritromicina. En estudios realizados con voluntarios no infectados, el 46% desarrolló erupción cutánea mientras recibía RETROVENZ concomitantemente con claritromicina. No se recomienda realizar ajustes de dosis de RETROVENZ cuando se administre con claritromicina. Se deben considerar terapias alternativas a la claritromicina.

Agentes antifúngicos

Voriconazol: La co-administración de efavirenz (400 mg oralmente una vez al día) con voriconazol (200 mg oralmente cada 12 horas) en voluntarios no infectados resultó en dos rutas de interacción. El AUC en estado estable y C_{max} de voriconazol se redujeron un 77% y 61% respectivamente, mientras que el AUC estado estable y la C_{max} de efavirenz se incrementó en un 44% y 38% respectivamente. La co-administración de dosis estándar de efavirenz y voriconazol está contraindicada.

Seguida a la co-administración de efavirenz (300 mg dos veces al día) con voriconazol (300 mg dos veces por día) en voluntarios no infectados, el AUC y la C_{max} disminuyeron un 55% y 36% respectivamente, comparados con voriconazol solo, 200 mg dos veces al día; el AUC de efavirenz fue equivalente, pero la C_{max} de efavirenz disminuyó un 14% comparado con efavirenz solo, 600 mg una vez al día.

Seguida a la co-administración de efavirenz (300 mg oralmente una vez al día) con voriconazol (400 mg dos veces al día) en voluntarios no infectados, el AUC de voriconazol disminuyó un 7 % y C_{max} fue incrementada un 23% en comparación con el voriconazol solo, 200 mg dos veces al día. Estas diferencias no fueron consideradas clínicamente significativas. El AUC del efavirenz fue incrementado en un 17% y la C_{max}

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

TR 2018-05780739-APN-DERM#ANMAT
SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO 07 de 28



ORIGINAL

fue equivalente comparada con el efavirenz administrado solo, 600 mg una vez al día.

Cuando efavirenz es co-administrado con voriconazol, la dosis de mantenimiento de voriconazol debería ser incrementada a 400 mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debería ser reducida un 50%, por ejemplo, a 300 mg una vez al día. Cuando se finaliza el tratamiento con voriconazol, la dosis inicial de efavirenz puede ser restaurada.

Itraconazol: La co-administración de efavirenz (600 mg oralmente una vez al día) con itraconazol (200 mg oralmente cada 12 horas) en voluntarios no infectados, disminuyó el AUC en estado estable, la C_{max} y la C_{min} de itraconazol en un 39%, 37% y 44% respectivamente, y el hidroxitraconazol en un 37%, 35% y 43% respectivamente, comparado con el itraconazol administrado solo. La farmacocinética de efavirenz no fue afectada. Ya que no hay recomendación de cambios en la dosis para itraconazol que se puedan hacer, un tratamiento antifúngico alternativo debería ser considerado.

Fluconazol: No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se co-administró fluconazol y RETROVENZ a voluntarios no infectados. No es necesario el ajuste de las dosis cuando se utilizan estas dos drogas en combinación. La potencial interacción con RETROVENZ y otros antifúngicos imidazólicos, como ketoconazol, no ha sido estudiada.

Posaconazol: la co-administración de RETROVENZ con posaconazol (400 mg oralmente dos veces por día) disminuye el AUC y C_{max} de posaconazol en un 50% y 45% respectivamente, comparado con posaconazol administrado solo. El uso concomitante de posaconazol y RETROVENZ debe ser evitado a menos que los beneficios para el paciente superen el riesgo.

Agentes antimaláricos

Atovaquona v clorhidrato de proguanil: la coadministración de efavirenz (600 mg una vez al día) con atovaquona/proguanil (250/100 mg dosis única) reduce el AUC y C_{max} de atovaquona en un 75% y 44% respectivamente y el AUC en proguanil en un 43% debido a una inducción en la glucoronidación. Deberá evitarse la administración concomitante de atovaquona/proguanil con efavirenz siempre que sea posible.

Artemeter/lumefantrina: la coadministración de efavirenz (600 mg una vez al día) con artemeter 20 mg/lumefantrina 120 mg comprimidos (6 dosis de 4 comprimidos cada una durante 3 días) resultó en una disminución en el AUC (exposición) de artemeter,


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

AF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT
SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO
página 18 de 28



ORIGINAL

dihidroartemisinina (metabolito activo del artemeter) y lumefantrina de aproximadamente 51%, 46% y 21%, respectivamente. La exposición a efavirenz no se vio afectada significativamente. Dado que una disminución en las concentraciones de artemeter, dihidroartemisinina o lumefantrina puede resultar en una reducción de su eficacia antimalárica, se recomienda precaución cuando los comprimidos de artemeter/lumefantrina se coadministran con RETROVENZ.

Agentes hipolipemiantes

La co-administración de efavirenz con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, atorvastatina, pravastatina o simvastatina no ha mostrado una reducción de la concentración plasmática de las estatinas en voluntarios no infectados. Los niveles de colesterol deben ser monitoreados periódicamente. Ajustes en la dosis de las estatinas pueden ser requeridos.


Atorvastatina: la co-administración de efavirenz (600 mg oralmente una vez al día) con atorvastatina (10 mg oralmente una vez al día) en voluntarios no infectados disminuyó el AUC en estado estable y la C_{max} de atorvastatina en un 43% y 12% respectivamente, de la 2- hidroxiatorvastatina en un 35% y 13% respectivamente, de la 4-hidroxiatorvastatina en un 4% y 47 % respectivamente, y de inhibidores totales activos de HMG-CoA reductasa en un 34% y 20% respectivamente, comparado con la administración de atorvastatina sola.

Pravastatina: la co-administración de efavirenz (600 mg oralmente una vez al día) con pravastatina (40 mg oralmente por día) en voluntarios no infectados disminuyó el AUC en estado estable y la C_{max} de pravastatina en un 40% y 18% respectivamente comparado con la pravastatina administrada sola.

La co-administración de efavirenz con atorvastatina, pravastatina, o simvastatina no afectó los valores del AUC o C_{max} de efavirenz. No es necesario el ajuste de la dosis de efavirenz.

Simvastatina: la co-administración de efavirenz (600 mg oralmente una vez al día) con simvastatina (40 mg oralmente por día) en voluntarios no infectados disminuyó el AUC en estado estable y la C_{max} de simvastatina en un 69% y 76% respectivamente, de simvastatina ácida en un 58% y 51% respectivamente, de inhibidores totales activos HMG-CoA reductasa en un 60% y 62% respectivamente, y de inhibidores totales de HMG-CoA reductasa en un 60% y 70% respectivamente, comparado con la simvastatina


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT
SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO
página 19 de 28



administrada sola.


La co-administración de efavirenz con atorvastatina, paravastatina, o simvastatina no afectó los valores del AUC o C_{max} de efavirenz. No es necesario el ajuste de la dosis de efavirenz.


Anticonvulsivantes

No se realizaron estudios de interacciones entre el efavirenz y los anticonvulsivantes. Cuando se administra efavirenz concomitantemente con anticonvulsivantes como la carbamazepina, fenitoína o el fenobarbital, existe potencialmente la posibilidad de reducción plasmática de las concentraciones de cada agente, por lo que puede requerirse el monitoreo periódico de sus niveles plasmáticos.

Carbamazepina: La co-administración de efavirenz (600 mg oralmente una vez al día) con carbamazepina (400 mg oralmente una vez al día) en voluntarios no infectados resultó en dos vías de interacción. El AUC en estado estable, la C_{max} y la C_{min} de carbamazepina disminuyeron en un 27%, 20% y 35% respectivamente, mientras que el AUC en estado estable, C_{max} y C_{min} de efavirenz disminuyó en 36%, 21% y 47% respectivamente. El AUC en estado estable, C_{max} y C_{min} del metabolito epóxido activo de carbamazepina permaneció sin cambios. Los niveles plasmáticos de carbamazepina deben ser monitoreados periódicamente. No hay datos de co-administración a altas dosis de ambos productos medicinales, por consiguiente, no se pueden hacer recomendaciones de dosis, y un tratamiento anticonvulsivante alternativo debe ser considerado.

Otros anticonvulsivantes: No hay datos disponibles sobre interacciones potenciales de efavirenz con fenitoína, fenobarbital u otros anticonvulsivantes que son sustratos de las isoenzimas CYP450. Cuando el efavirenz es administrado concomitantemente con estos agentes, hay una potencial reducción o incremento en las concentraciones plasmáticas de cada agente, por consiguiente, monitoreos periódicos de los niveles plasmáticos deben ser conducidos. No se han llevado a cabo estudios específicos de interacción con efavirenz y vigabatrin o gabapentin. Interacciones clínicamente significativas no deberían esperarse ya que vigabatrin y gabapentin son exclusivamente eliminados sin cambios en orina y debería ser poco probable la competencia por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación del efavirenz.


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Aprobada


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO
8-05780739-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

Otras interacciones con drogas:

Antiácidos/famotidina: ni los antiácidos de hidróxido de aluminio/magnesio ni la famotidina alteran la absorción de efavirenz en voluntarios no infectados. Los datos sugieren que la alteración del pH gástrico por otras drogas no se esperaría que afecte la absorción de efavirenz.

Anticonceptivos Hormonales:

Oral: Cuando un anticonceptivo oral (etinilestradiol 0.035 mg/norgestimato 0.25 mg una vez al día) y efavirenz (600 mg una vez al día) fueron co-administrados por 14 días, efavirenz no tuvo efecto sobre las concentraciones de etinilestradiol, pero las concentraciones plasmáticas de norelgestromin y levonogestrel, metabolitos activos de norgestimato, fueron marcadamente disminuidas en presencia de efavirenz (64%, 46% y 82% de disminución en el AUC, C_{max} y C_{min} de norelgestromin respectivamente, y 83%, 80% y 86% de disminución en el AUC, C_{max} y C_{min} de levonogestrel respectivamente). La significancia clínica de estos efectos no es conocida. No se observaron efectos del etinilestradiol/norgestimato en las concentraciones plasmáticas de efavirenz.

Inyección: existe información limitada respecto a efavirenz y anticonceptivos hormonales inyectables. En un estudio de 3 meses de interacción de drogas de acetato depomedroxiprogesteronona (DMPA) y efavirenz, los niveles plasmáticos de progesterona para todos los sujetos permanecieron en 5 ng/ml, consistentes con la supresión de la ovulación.

Implantes: la interacción entre etonogestrel y efavirenz no ha sido estudiada. Una disminución de la concentración de etonogestrel puede ser esperada (inducción de CYP3A4), y hubo reportes post-comercialización ocasionales de falla en la anticoncepción con etonogestrel en pacientes expuestos a efavirenz.

Inmunosupresores: Cuando se administra un inmunosupresor metabolizado por CYP3A4 (como por ejemplo ciclosporina, tacrolimus o sirolimus) con efavirenz, se espera una disminución en la exposición al inmunosupresor debido a la inducción de CYP3A4. Puede requerirse ajuste de la dosis de inmunosupresor. Se recomienda estrecho monitoreo de las concentraciones del inmunosupresor por al menos dos semanas (hasta que se alcancen concentraciones estables) cuando se comienza o detiene el tratamiento con efavirenz.

Metadona: En un estudio de usuarios de drogas IV infectados con HIV, la co-administración de efavirenz con metadona resultó en una disminución de los niveles

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

VE-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT
SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO
página 21 de 28



ORIGINAL

plasmáticos de metadona y signos de abstinencia opiode. La dosis de metadona fue incrementada en promedio un 22% para aliviar los signos de abstinencia. Los pacientes deben ser monitoreados por los síntomas de abstinencia y su dosis de metadona debe incrementarse como sea requerido para aliviar los síntomas de abstinencia.

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): pacientes bajo terapia con efavirenz no deben usar concomitantemente productos conteniendo hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) ya que se espera que reduzca las concentraciones plasmáticas de efavirenz. Este efecto es debido a la inducción de CYP3A4. Esta interacción puede conducir a la pérdida del efecto terapéutico y al desarrollo de resistencia.

Antidepresivos: No se presentaron efectos clínicamente significativos sobre los parámetros farmacocinéticos cuando se administraron concomitantemente paroxetina y efavirenz. No es necesario realizar ajustes en la dosificación de paroxetina ni de efavirenz cuando se las administra concomitantemente. Sertralina no alteró significativamente la farmacocinética de efavirenz. Efavirenz disminuyó la C_{max} , la C24 y el AUC de sertralina en 28,6 - 46,3%. La dosis de sertralina debe ser incrementada cuando se administra concomitantemente con efavirenz, para compensar la inducción del metabolismo de sertralina por efavirenz. Los incrementos en la dosis de sertralina deben estar guiados por la respuesta clínica.

Cuando el bupropión (150 mg de dosis única, liberación sostenida) se administró con efavirenz (600 mg una vez al día), El AUC y el C_{max} de bupropión se redujeron en un 55% y 34% respectivamente. El AUC de hidroxibupropión no se modificó pero su C_{max} se incrementó en un 50% debido a la inducción del CYP2B6. Un incremento en la dosis de bupropión debe realizarse en base a la respuesta clínica sin exceder la dosis máxima recomendada. No se requiere un ajuste de dosis de efavirenz.

Cetirizina: La cetirizina no tuvo efecto clínico significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de efavirenz. Efavirenz disminuyó la C_{max} de cetirizina en un 24%, pero no alteró el AUC de cetirizina. No se prevé que estos cambios sean clínicamente significativos. No es necesario realizar ajustes en la dosificación de efavirenz ni de cetirizina, cuando estas drogas se administran concomitantemente.

Lorazepam: Efavirenz incrementó la C_{max} y el AUC en 16,3% y 7,3% respectivamente. Es improbable que la interacción farmacocinética de efavirenz sobre lorazepam tenga significación clínica. No es necesario realizar ajustes en la dosificación de efavirenz ni de lorazepam, cuando se las administra concomitantemente.


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO

2018-05780739-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

Bloqueantes de los canales de calcio: La co-administración del efavirenz (600 mg oralmente una vez al día) con diltiazem (240 mg oralmente una vez al día) en voluntarios no infectados disminuyó el AUC en estado estable, la C_{max} y la C_{min} del diltiazem en un 69%, 60% y 63% respectivamente, el desacetil diltiazem en un 75%, 64% y 62% respectivamente y el N-monodimetil diltiazem en un 37%, 28% y 37% respectivamente, comparado con el diltiazem administrado solo. Los ajustes de la dosis de diltiazem deberían ser guiados por la respuesta clínica (consultar la información para prescribir de diltiazem).

Aunque los parámetros farmacocinéticos de efavirenz fueron ligeramente incrementados (11-16%), estos cambios no son considerados clínicamente significativos y, por consiguiente, no son necesarios ajustes en la dosis de efavirenz cuando es co-administrado con diltiazem.

No hay datos disponibles sobre la potencial interacción de efavirenz con otros bloqueantes de los canales de calcio que son sustratos de la enzima CYP3A4 (Ej. verapamilo, felodipina, nifedipina, nifedipina, nifedipina, nifedipina). Cuando efavirenz es administrado concomitantemente con uno de estos agentes, hay una potencial reducción en las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de canales de calcio. Los ajustes de la dosis deberían ser guiados por la respuesta clínica (consultar la información para prescribir de cada producto).

Análisis de Interacción Canabinoidea: Efavirenz no se une a los receptores canabinoideos. En voluntarios no infectados que recibían RETROVENZ se informó sobre resultados falsos positivos de análisis canabinoideos en orina. Los resultados falsos positivos se observaron con el ensayo THC multinivel CEDIA DAU, que se utiliza para el screening, mientras que no se observaron con otros ensayos canabinoideos analizados, incluidos los análisis usados para confirmar los resultados positivos.

REACCIONES ADVERSAS

Efavirenz fue generalmente bien tolerado en los ensayos clínicos. Efavirenz fue estudiado en más de 9.000 pacientes. En un subgrupo de 1.008 pacientes que recibieron 600 mg/día de efavirenz, en combinación con inhibidores de la proteasa y/o con INTR en los estudios clínicos controlados, las experiencias adversas más frecuentes informadas en relación con el tratamiento y con una severidad al menos moderada y al menos en 5% de los pacientes fueron: rash (11,6%), mareos (8,5%), náusea (8,0%), cefalea (5,7%), fatiga

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IF-8018-05780739-APN-DERM#ANMAT
SAVANT PHARM S.A.
CRISTINA DAL POGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO
pagina 23 de 28



ORIGINAL

(5,5%). Las náuseas se informaron con mayor frecuencia en los grupos control. Las reacciones adversas más notables asociadas con efavirenz son rash, síntomas del sistema nervioso y síntomas psiquiátricos. La administración de RETROVENZ con alimentos puede incrementar las concentraciones de efavirenz, pudiendo conducir a un aumento en la frecuencia de efectos indeseables (ver PRECAUCIONES).


Otros efectos indeseados, menos frecuentes y clínicamente significativos relacionados con el tratamiento en todos los ensayos clínicos incluyen: reacción alérgica, coordinación anormal, ataxia, confusión, estupor, vértigo, vómito, diarrea, hepatitis, concentración alterada, insomnio, ansiedad, sueños anormales, somnolencia, depresión, pensamientos anormales, agitación, amnesia, delirio, labilidad emocional, euforia, alucinación y psicosis. Otros efectos indeseados reportados en la farmacovigilancia de post-marketing incluyen neurosis, reacción paranoide, alteraciones en el equilibrio y coordinación cerebelar, convulsiones, prurito, dolor abdominal, visión borrosa, rubor, ginecomastia, insuficiencia hepática, dermatitis fotoalérgica, pancreatitis y redistribución/acumulación de la grasa corporal en áreas tales como la nuca, mamas, abdomen y retroperitoneo, tinnitus, temblor.

Unos pocos reportes post-marketing de insuficiencia hepática, incluyendo casos de pacientes sin enfermedad hepática preexistente u otros factores de riesgo identificables, fueron caracterizados por un curso fulminante, progresando en algunos casos al trasplante o la muerte.

El tipo y frecuencia de los efectos indeseables en niños fueron generalmente similares a los del paciente adulto con la excepción de que el rash fue reportado más frecuentemente en niños y fue más comúnmente de mayor grado que en los adultos.

Rash: En los estudios clínicos, el 26% de los pacientes tratados con 600 mg de RETROVENZ experimentaron rash cutáneo comparado con 17% de los pacientes en los grupos control. El rash cutáneo fue considerado como relacionado con el medicamento en el 18% de los pacientes tratados con RETROVENZ. El rash severo tuvo lugar en menos de 1% de los pacientes tratados con RETROVENZ y 1,7% discontinuó la terapia debido al rash. La incidencia de eritema multiforme o de Síndrome de Stevens-Johnson fue de 0,14%.

El rash fue reportado en 26 de 57 niños (46 %) tratados con efavirenz y fue severo en 3 pacientes (5%). Se podría considerar la profilaxis con antihistaminicos apropiados antes de iniciar la terapia con efavirenz en niños.


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO

IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT

página 24 de 28



ORIGINAL

Los rash son usualmente erupciones maculopapulares leves a moderadas en la piel que tienen lugar dentro de las primeras dos semanas de iniciada la terapia con RETROVENZ. En la mayoría de los pacientes, el rash se resuelve dentro del mes de continuar la terapia con RETROVENZ. RETROVENZ puede ser reiniciado en pacientes que hayan interrumpido el tratamiento debido a erupción cutánea. Se recomienda el uso de antihistamínicos y/o de corticosteroides apropiados cuando se reinicie la terapia con RETROVENZ (ver PRECAUCIONES).

Es limitada la experiencia con RETROVENZ en pacientes que discontinuaron otros agentes antirretrovirales de la clase INTR. Diecinueve pacientes que discontinuaron nevirapina debido a rash fueron tratados con RETROVENZ. Nueve de ellos desarrollaron rash leve a moderado mientras recibían la terapia con RETROVENZ y dos discontinuaron debido al rash.

Síntomas Psiquiátricos: Se reportaron serias reacciones adversas psiquiátricas en pacientes tratados con efavirenz. En ensayos clínicos de 1.008 pacientes tratados con regímenes que contenían efavirenz por un promedio de 1,6 años y en 635 pacientes tratados con regímenes control por un promedio de 1,3 años, la frecuencia de eventos serios psiquiátricos específicos entre los pacientes que recibieron efavirenz o regímenes de control respectivamente, fueron: depresión severa (1,6%; 0,6%), ideación suicida (0,6%; 0,3%), intentos de suicidio no-fatales (0,4%; 0%), comportamiento agresivo (0,4%; 0,3%), reacciones paranoides (0,4%; 0,3%) y reacciones maniacas (0,1%, 0%). Los pacientes con una historia de desórdenes psiquiátricos parecen tener un riesgo mayor para estas reacciones adversas serias psiquiátricas, con una frecuencia, para cada uno de los eventos arriba citados, que va de 0,3% para la reacción maniaca a 2,0% para la depresión severa e ideación suicida. También ha habido reportes ocasionales de reportes de post-marketing de muerte por suicidio, delirios, comportamientos de tipo psicótico, aunque no se puede determinar en estos reportes una relación causal con el uso de efavirenz.

Síntomas del Sistema Nervioso: se informaron con frecuencia ciertos síntomas que incluyen, pero no se limitan a: mareos, insomnio, somnolencia, concentración deficiente y sueños anormales en pacientes que recibieron STOCRIN 600 mg diarios en estudios clínicos. En los estudios clínicos controlados en los cuales RETROVENZ 600 mg se administró junto con otros agentes antirretrovirales, el 19,4% de los pacientes experimentó síntomas del sistema nervioso de intensidad moderada a severa, comparado


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGETTO
FARMACEÚTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

con el 9% de los pacientes que recibieron regímenes control. Estos síntomas fueron severos en un 2.0% de los pacientes que recibieron RETROVENZ 600 mg al día y en 1,3% de los pacientes que recibieron regímenes de control. En los ensayos clínicos, el 2,1% de los pacientes tratados con 600 mg de RETROVENZ discontinuaron la terapia debido a síntomas del sistema nervioso.


Los síntomas del sistema nervioso usualmente comienzan durante los primeros uno o dos días de tratamiento y generalmente se resuelven luego de las primeras 2-4 semanas. En un estudio clínico, la prevalencia mensual de síntomas del sistema nervioso de al menos moderada severidad, entre las semanas 4 y 48, se situaban entre 5%-9% en pacientes tratados con regímenes que contenían efavirenz y 3%-5% en pacientes tratados con el régimen control. En un estudio realizado en voluntarios no infectados, un síntoma representativo del sistema nervioso tuvo un tiempo mediano de aparición de 1 hora post dosis y una duración mediana de 3 horas. La administración al acostarse mejora la tolerabilidad de dichos síntomas y es la recomendada durante las primeras semanas de tratamiento y para pacientes que continúan experimentando dichos síntomas (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). La reducción o el fraccionamiento de la dosis diaria, no demostró ofrecer beneficios y no están recomendados.

Hallazgos en las Pruebas de Laboratorio

Anormalidades de Laboratorio

Enzimas hepáticas: Se observaron elevaciones de AST y ALT a un nivel cinco veces mayor al límite superior del rango normal en 3% de los 1.008 pacientes tratados con 600 mg de efavirenz. Se observaron elevaciones similares en pacientes tratados con regímenes control. En 15 pacientes tratados con 600 mg de efavirenz y que eran seropositivos para la hepatitis B y/o C, 7% desarrolló niveles de AST mayores a cinco veces el límite superior del rango normal, lo mismo que el 8% para los niveles de ALT. En 91 pacientes seropositivos para la hepatitis B y/o C tratados con los regímenes control, 5% desarrolló elevaciones de AST a estos mismos niveles y 4% hizo lo mismo para la ALT. Se observaron elevaciones de GGT a niveles mayores a cinco veces el límite superior del rango normal en 4% de todos los pacientes tratados con 600 mg de efavirenz y en 10% de los pacientes seropositivos para la hepatitis B o C. En pacientes tratados con regímenes control, la incidencia de la elevación de GGT a estos niveles fue de 1,5-2%, sin relación a la serología para la hepatitis B o C. Elevaciones aisladas de GGT en


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

IX-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACÉUTICO N.º 6121 de 28
DIRECTOR TÉCNICO



ORIGINAL

pacientes que reciben efavirenz puede reflejar la inducción enzimática no asociada con la toxicidad hepática (ver PRECAUCIONES).

Lípidos: Se observaron aumentos en el colesterol total de 10-20% en algunos voluntarios no infectados que recibieron efavirenz. Los aumentos en el colesterol total (sin ayuno) y de HDL en aproximadamente 20% y 25%, respectivamente, en pacientes tratados con efavirenz + ZDV + 3TC y de aproximadamente 40% y 35%, en pacientes tratados con efavirenz + IDV. Los efectos de efavirenz sobre los triglicéridos y la LDL no fueron bien caracterizados. En otro estudio, aumentos en el colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol en ayunas, triglicéridos en ayunas de un 21%, 24%, 18% y 23 % respectivamente fueron observados en pacientes tratados con efavirenz + ZDV+3TC por 48 semanas. La significación clínica de estos hallazgos es desconocida.

SOBREDOSIFICACIÓN

Algunos pacientes que accidentalmente tomaron 600 mg dos veces por día informaron acerca de un incremento en los síntomas sobre el sistema nervioso. Un paciente experimentó contracciones musculares involuntarias.

El tratamiento de la sobredosis con RETROVENZ debe consistir en medidas de soporte generales que incluyan el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Se puede utilizar la administración de carbón activado para ayudar a la remoción de la droga absorbida. No existe ningún antídoto específico para la sobredosis con RETROVENZ. Como el efavirenz se une en alto porcentaje a las proteínas, es poco probable que la diálisis elimine la droga de la sangre en forma significativa.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - Tel (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - Tel (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Estuche con blisters con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT

página 27 de 28



CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener a una temperatura entre 15°C y 30°C, lejos de la luz directa y el calor.

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

"Ante cualquier duda consulte a su médico."

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Ruta Nacional N° 19, KM 204 El Tío,

Provincia de Córdoba - CP X2432XAB

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico

Savant Pharm S.A.

Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba


Tel: 011 4730 4606


www.savant.com.ar

xxxxxxx

Emisión

Revisión


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT
SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO
página 28 de 28



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-05780739-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Febrero de 2018

Referencia: 4021-12-4 PROSPECTO RETROVENZ

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.05 11:51:03 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.05 11:51:05 -03'00'



ORIGINAL

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

RETROVENZ
EFAVIRENZ
Comprimidos Recubiertos 600 mg
Via oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Por favor lea este prospecto cuidadosamente antes de empezar a tomar su medicamento, aunque haya repetido la receta. Puede haber cambiado alguna información respecto al prospecto previo. Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo para Ud. Nunca se lo dé a otra persona.

¿Qué es RETROVENZ?

RETROVENZ forma parte de una clase de fármacos antirretrovirales denominados inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTIs). Es un fármaco antirretroviral que combate la infección por el VIH reduciendo la cantidad de virus en sangre.

Cada comprimido recubierto de RETROVENZ contiene efavirenz 600 mg como ingrediente activo.

También contiene los siguientes ingredientes: Celulosa microcristalina PH 101 216,00 mg; Lactosa monohidrato 216,00 mg; Lauril sulfato de sodio 36,00 mg; Povidona K30 24,00 mg; Almidón glicolato de sodio 96,00 mg; Estearato de magnesio 12,00 mg;

Recubrimiento: LAY AQ P50204P: Alcohol polivinílico 9,84 mg; Polietilenglicol 3550 4,80 mg; Dióxido de titanio 6,00 mg; Talco 3,36 mg; Óxido de hierro amarillo 1,20 mg.

RETROVENZ se presenta en estuche con blísteres con 15, 30, 60, 90, 120, 1.000, 1.500 y 2.000 comprimidos recubiertos, siendo las 4 últimas presentaciones de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

¿Porqué mi médico me recetó RETROVENZ?

Su médico le recetó RETROVENZ porque Ud. tiene una infección por el virus de

SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada

SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL FOGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO
página 1 de 10



inmunodeficiencia humana (VIH). RETROVENZ administrado con una combinación de otros fármacos antirretrovirales reduce la cantidad de virus en la sangre.

¿Qué debo saber antes de tomar RETROVENZ?

¿Quién no debe tomar RETROVENZ?

No tome RETROVENZ si sabe que es alérgico a cualquiera de sus ingredientes.

RETROVENZ no se debe tomar con ninguno de los fármacos que se enumeran más adelante.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar RETROVENZ?


Informe a su médico sobre cualquier problema médico previo o actual, inclusive cualquier enfermedad hepática (por ejemplo, hepatitis B o C crónica), o alergia, convulsiones, enfermedad mental, o abuso de sustancias o de alcohol. Asimismo, infórmelo acerca de cualquier medicación, vitamina, o suplemento nutricional, inclusive la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) que tome o tenga la intención de tomar en la actualidad. Informe a su médico si amamanta a un bebé, si está embarazada, o intenta quedar embarazada. Infórmelo si toma un medicamento que contiene efavirenz (por ejemplo, ATRIPLA). RETROVENZ no se debe tomar junto con ATRIPLA ni con otros fármacos que contengan efavirenz.

Uso durante el embarazo y la lactancia

Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con RETROVENZ ni durante 12 semanas de allí en adelante. Deben notificar a su médico si quedan embarazadas mientras toman RETROVENZ.

Si Ud. pudiera quedar embarazada mientras recibe RETROVENZ, debe utilizar siempre una forma confiable de anticoncepción de barrera junto con otros métodos de anticoncepción, incluso anticonceptivos orales (la píldora) y otros métodos anticonceptivos hormonales (por ejemplo, implantes, inyecciones). Efavirenz puede quedar en la sangre durante un tiempo después de suspendido el tratamiento. Por lo tanto, debe continuar utilizando medidas anticonceptivas durante las 12 semanas posteriores a dejar de tomar RETROVENZ.

Informe a su médico de inmediato si está embarazada o intenta quedar embarazada. Si


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Plitón
Apoderada

IF-2018-05780872-APN-DERM#ANMAT
SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL BOGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO
página 2 de 10



está embarazada, sólo debe tomar RETROVENZ si Ud. y su médico deciden que lo necesita claramente.

Se han observado malformaciones en fetos de animales tratados con RETROVENZ.

Los animales en dicho estudio habían recibido dosis de efavirenz similares a las utilizadas en seres humanos. También se observaron malformaciones en bebés recién nacidos de mujeres tratadas con efavirenz durante el embarazo, por lo tanto, las mujeres que tomen efavirenz deben evitar quedar embarazadas.

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus bebés porque existe la posibilidad de que el bebé se infecte con el VIH a través de la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé.

Uso en niños


RETROVENZ no ha sido estudiado en niños de menos de 3 meses o con un peso inferior a 3.5 kg. Los comprimidos recubiertos de RETROVENZ se pueden administrar a niños de 3 años y mayores que puedan tragarlos.

¿Puedo tomar RETROVENZ con otros medicamentos?

Los medicamentos que se deben utilizar con precaución cuando se los toma con RETROVENZ son: cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridilo, y los derivados del ergot. Si se toman estos fármacos junto con RETROVENZ se podrían causar efectos colaterales serios y/o que ponen en peligro la vida.

La dosis recomendada generalmente para RETROVENZ no se debe tomar junto con la dosis recomendada generalmente para voriconazol, un fármaco que se emplea para el tratamiento de infecciones fúngicas. RETROVENZ puede hacer que voriconazol tenga una menor probabilidad de actuar. Además, voriconazol puede hacer que se produzcan con una mayor probabilidad los efectos colaterales de RETROVENZ. Se debe tomar una dosis mayor de voriconazol al mismo tiempo que una dosis menor de efavirenz, aunque Ud. debe primero verificarlo con su médico.


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POZZETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO



ORIGINAL

No tome RETROVENZ junto con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un producto vegetal que se expende como suplemento dietario, ni con productos que la contengan, ya que puede disminuir el efecto de RETROVENZ o de los demás fármacos relacionados con el VIH.

RETROVENZ se puede tomar junto con muchos de los fármacos utilizados frecuentemente en personas infectadas por el VIH. Ellos incluyen los inhibidores de la proteasa, y los análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (NRTIs). No se sabe cuál es la dosis óptima de indinavir, cuando se administra combinado con efavirenz. La dosis de atazanavir se debe ajustar al tomarla junto con RETROVENZ y ritonavir. La dosis de darunavir se puede ajustar cuando se la toma junto con RETROVENZ y ritonavir. El uso de RETROVENZ con saquinavir y simeprevir no se recomienda. Es probable que se requiera el aumento de la dosis de lopinavir/ ritonavir cuando se lo administre en combinación con RETROVENZ.

Si Ud. se encuentra en tratamiento con telaprevir (un fármaco para tratar la hepatitis C) mientras recibe RETROVENZ, es probable que su médico tenga que ajustar la dosis de telaprevir.


Si Ud. toma el antibiótico claritromicina, es probable que su médico considere administrarle un antibiótico alternativo. Si Ud. recibe rifampina, el médico le recetará una dosis mayor de RETROVENZ.


Si toma metadona, es probable que su médico tenga que ajustar la posología de metadona después que haya iniciado el tratamiento con RETROVENZ.

Si sigue un tratamiento con sertralina cuando comienza a tomar RETROVENZ, es probable que su médico tenga que ajustar la dosis de sertralina.

Si Ud. toma bupropion al comenzar a tomar RETROVENZ, es probable que su médico tenga que ajustar la dosis de bupropion.

RETROVENZ puede disminuir la probabilidad de actuar de itraconazol (empleado para el tratamiento de infecciones fúngicas). Informe a su médico si toma itraconazol.


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


SAVANT PHARM S.A. 2018-05780872-APN-DERM#ANMAT
CRISTIAN DAL FOGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO



Si sigue un tratamiento con atorvastatina, pravastatina, o simvastatina (fármacos reductores de lípidos, denominados también estatinas) cuando comienza a tomar RETROVENZ, es probable que su médico tenga que ajustar la dosis de la estatina.

Si sigue un tratamiento con un fármaco inmunosupresor (como ser ciclosporina, tacrólimo, o sirolímulo) cuando inicia o suspende RETROVENZ, su médico controlará estrechamente los niveles plasmáticos del inmunosupresor, y es probable que tenga que ajustar su dosis.

RETROVENZ puede disminuir la actuación de carbamazepina (empleada para evitar tener convulsiones). Asimismo, la carbamazepina puede disminuir la actividad de RETROVENZ. Informe a su médico si toma carbamazepina.

Si sigue un tratamiento con diltiazem o fármaco similar (denominados bloqueadores de los canales de calcio) cuando comienza a tomar RETROVENZ, es probable que su médico tenga que ajustar la dosis del bloqueador de los canales de calcio.


Si está siendo tratado con warfarina o acenocumarol (fármacos empleados para reducir la coagulación sanguínea) cuando inicia el tratamiento con RETROVENZ, es probable que su médico deba ajustar la dosis de dichos medicamentos.

Si sigue un tratamiento con atovacuona/ proguanil o artemeter/ lumefantrina (medicamentos para tratar la malaria), RETROVENZ puede reducir la cantidad de atovacuona/ proguanil o artemeter/ lumefantrina en su sangre. Es probable que el médico tenga que ajustar la dosis de tales medicamentos.

Siempre debe informar a su médico todos los medicamentos que tome o planea tomar inclusive aquellos obtenidos sin receta, los productos a base de hierbas, o suplementos dietarios.

RETROVENZ no debe ser tomado junto con ATRIPLA ni con otros medicamentos que contengan efavirenz.


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO

2018-05780872-APN-DERM#ANMAT



ORIGINAL

¿Puedo conducir u operar maquinaria mientras tomo RETROVENZ?

Durante el tratamiento con RETROVENZ se han informado eventos de mareos, dificultad para concentrarse, y somnolencia. Si sufre cualquiera de estos síntomas debe evitar realizar tareas potencialmente peligrosas, tales como conducir u operar maquinaria.

¿Cómo debo tomar RETROVENZ?

RETROVENZ se puede tomar con alimentos o independientemente de las comidas.

La dosis para adultos y niños que pesan 40 kg o más, es 600 mg una vez por día.

La dosis para niños que pesan 40 kg o menos se calcula por peso corporal y se toma una vez por día, tal como se muestra a continuación.

Peso corporal kg	Dosis para STOCRIN Comprimidos (mg)
13 a < 15	200
15 a < 20	250
20 a < 25	300
25 a < 32,5	350
32,5 a < 40	400
≥ 40	600

Su médico o farmacéutico le dará instrucciones sobre la posología adecuada.

RETROVENZ se debe tomar todos los días.


RETROVENZ no debe ser utilizado solo para el tratamiento del VIH, se debe administrar siempre en combinación con otros fármacos anti-VIH.

Es importante que tome RETROVENZ exactamente como se lo recetó el médico. No debe dejar de tomarlo sin antes consultar a su médico.

¿Qué de debo hacer si omito una dosis?

Trate de no omitir ninguna dosis. Si efectivamente lo hace, tome la dosis siguiente tan pronto como sea posible, pero no la duplique. Si necesita ayuda para programar el mejor horario de su medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO
página 6 de 10

2018-05780872-APN-DERM#ANMAT



Cuando sus existencias de RETROVENZ comiencen a escasear, obtenga más de su médico o farmacéutico. Esto es muy importante, ya que la cantidad de virus puede comenzar a aumentar si el medicamento se suspende, aunque sea por un lapso corto. El virus puede entonces llegar a ser más difícil de tratar.

¿Qué debo hacer si tomo demasiado?

Si toma demasiado RETROVENZ consulte a su médico o a la clínica.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - Tel (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS - Tel (011) 4654-6648/4658-7777

¿Cuáles son los efectos no deseados que puede tener RETROVENZ?


Cualquier fármaco puede tener efectos no deseados o imprevistos, los así llamados efectos colaterales. RETROVENZ demostró ser generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia con RETROVENZ en combinación con otros fármacos anti-VIH incluyeron sarpullido, náuseas, mareos, cefalea, y fatiga.

Los efectos no deseados más notables son exantema cutáneo, y síntomas del sistema nervioso, entre los que se incluyen mareo, insomnio, somnolencia (adormecimiento), problemas de concentración, y sueños anormales.

Si Ud. presenta sarpullido debe consultar a su médico, ya que algunos sarpullidos pueden ser serios. Sin embargo, la mayoría de los casos de sarpullido desaparecen sin introducir ningún cambio en su tratamiento con RETROVENZ. El sarpullido fue más común en niños que en adultos tratados con RETROVENZ.

Los síntomas del sistema nervioso tienden a producirse a los primeros días de comenzar el tratamiento, aunque generalmente disminuyen en las primeras semanas. Si Ud. se ve afectado, su médico puede sugerirle que tome RETROVENZ a la hora de ir a dormir y con el estómago vacío. En forma extraordinaria algunos pacientes pueden tener síntomas más


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO
IF-2018-05780872-APN-DERM#ANMAT
página 7 de 10



ORIGINAL

serios que pueden afectar el estado de ánimo o la capacidad para pensar con claridad. Tales síntomas incluyen depresión, ideación suicida, comportamiento agresivo, y pensamientos extraños. Algunos pacientes efectivamente cometieron suicidio. Dichos problemas tienden a producirse con mayor frecuencia en las personas que tienen antecedentes de enfermedades mentales. Notifique siempre a su médico si presenta estos síntomas o cualquier efecto colateral mientras toma RETROVENZ.

En pacientes que recibían RETROVENZ se informaron en casos excepcionales trastornos en la coordinación y el equilibrio, convulsiones, comezón, dolor de estómago, visión borrosa, engrosamiento de las mamas en hombres, fallo hepático, inflamación del páncreas, aumento de la acumulación de grasa en zonas como el cuello, las mamas, el abdomen, y la espalda, sofocos, temblores, y campanileo en los oídos.

Con RETROVENZ se pueden producir otros efectos colaterales. Su médico o farmacéutico cuenta con un listado más completo de efectos colaterales. Informe a su médico con prontitud sobre estos efectos no deseados o sobre cualquier otro que presente, especialmente si no se mencionó en este prospecto. Si la afección persiste o empeora, busque atención médica.

Otras consideraciones:

RETROVENZ se debe tomar junto con otros medicamentos que actúan contra el virus del VIH. Si el tratamiento con RETROVENZ se inicia porque su tratamiento actual no impidió la multiplicación del virus, se debe iniciar al mismo tiempo tratamiento con otro fármaco que no haya recibido antes.

Ud. debe saber que RETROVENZ no cura la infección por el VIH, y que Ud. puede continuar desarrollando infecciones u otras enfermedades asociadas con el VIH. Mientras tome RETROVENZ debe seguir bajo el cuidado de su médico.

En algunos pacientes con infecciones avanzadas por el VIH (SIDA) y antecedentes de infecciones oportunistas, se pueden producir signos y síntomas de inflamación provenientes de las infecciones previas al iniciar el tratamiento antirretroviral de combinación. Además de las infecciones oportunistas, también se pueden producir trastornos autoinmunes (afecciones que tienen lugar cuando el sistema inmunológico


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACÉUTICO N. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-05780872-APN-DERM#ANMAT



ataca tejido sano del organismo). Informe a su médico de inmediato si nota cualquier síntoma de infección o inflamación.

El tratamiento con RETROVENZ no demostró reducir el riesgo de transmisión de la infección por el VIH a terceros a través del contacto sexual o la contaminación de la sangre.

Este producto le fue recetado a Ud. únicamente. No debe dárselo a otros.

¿Cómo puedo saber más acerca de RETROVENZ?

En este prospecto no se encuentra impresa toda la información sobre el fármaco. Si tiene cualquier duda adicional, pregúntele a su médico o a su farmacéutico. Ellos tienen información más detallada sobre RETROVENZ y la infección por el VIH.

¿Por cuánto tiempo debo guardar el medicamento?

No utilice este medicamento luego de la fecha que figura en el envase.

¿Cómo debo conservar RETROVENZ?

Mantener a una temperatura entre 15°C y 30°C, lejos de la luz directa y el calor.

¿Cuándo se revisó por última vez este Prospecto?

Este prospecto se revisó por última vez el


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 ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACÉUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TÉCNICO



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Elaborado por **SAVANT PHARM S.A.**
Ruta Nacional N° 19, Km 204, El Tio,
Provincia de Córdoba – CP. X2432XAB
Director Técnico: Cristian Dal Poggetto, Farmacéutico.

SAVANT PHARM S.A.
Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tio, Provincia de Córdoba
Tel: 011 4730 4606
www.savant.com.ar

xxxxxxx
Emisión
Revisión


SAVANT PHARM S.A.
Elizabeth Pittón
Apoderada


SAVANT PHARM S.A.
CRISTIAN DAL POGGETTO
FARMACEUTICO M. P. 6121
DIRECTOR TECNICO

IF-2018-05780872-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-05780872-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Febrero de 2018

Referencia: 4021-12-4 INFORMACIÓN PACIENTE RETROVENZ

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.05 11:51:23 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.05 11:51:23 -03'00'

CERTIFICADO DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO
 DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N°: **58685**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica, de acuerdo a lo solicitado por la firma SAVANT PHARM S.A., que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes Datos Identificatorios Característicos:

Nombre comercial: RETROVENZ.

Nombre/s genérico/s: EFAVIRENZ.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: RUTA NACIONAL N° 19, KM 204, LOCALIDAD EL TÍO, PROVINCIA DE CÓRDOBA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: RETROVENZ 600.

Clasificación ATC: J05A G03.

Indicación/es autorizada/s: Está indicado para el tratamiento antiviral combinado de adultos, adolescentes y niños a partir de 3 años, infectados con

el VIH-1.

Concentración/es: 600 mg de EFAVIRENZ.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s:
 EFAVIRENZ 600 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 12 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 36 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 216 mg, POVIDONA K 30 24 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 101 216 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 96 mg, Recubrimiento: TALCO 3,36 mg, DIOXIDO DE TITANIO 6 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 1,2 mg, POLIETILENGLICOL 3350 4,8 mg, ALCOHOL POLIVINILICO 9,84 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC, FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA.

Presentación: 15, 30, 60, 90, 120, 1000, 1500, 2000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, siendo las cuatro últimas presentaciones de Uso Hospitalario Exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 15, 30, 60, 90, 120, 1000, 1500, 2000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, siendo las cuatro últimas presentaciones de Uso Hospitalario Exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15 Y 30 °C- AL ABRIGO DE LA



LUZ Y EL CALOR.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha de la Disposición Autorizante.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-004021-12-4

DISPOSICION Nº: **3003** 27 MAR 2018


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.