

SELMIVIR®
LAMIVUDINA 300 mg
ABACAVIR (como sulfato) 600 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Fórmula Cualicuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina.....	300 mg
Abacavir (sulfato).....	600 mg
Excipientes: Almidón pregelatinizado, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina pH 102, Celulosa microcristalina pH 200, Talco, Estearato de magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Polietilenglicol 8000, Dióxido de titanio, Lactosa micronizada, Óxido de hierro rojo.....	c.s

Advertencias:
Reacción de hipersensibilidad: Debido a que el medicamento contiene Abacavir puede desarrollarse una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica sería) que puede ser fatal si se continúa tomando el medicamento. Los pacientes deben contactar al médico inmediatamente si sobreviene una erupción cutánea o si le aparecen uno o más de los siguientes síntomas: fiebre, dificultad para respirar, dolor de garganta o tos, náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal, fatiga severa, dolores o malestar general. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si se sospecha una reacción de hipersensibilidad.
Suspender permanentemente el medicamento si no se puede descartar la hipersensibilidad, aún cuando otros diagnósticos fueran posibles.
Acidosis láctica y hepatomegalia severa: Se han reportado acidosis láctica y severa hepatomegalia con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de análogos nucleosídicos solos o en combinación, incluyendo Abacavir, Lamivudina, y otros antirretrovirales.
Exacerbación de hepatitis B: exacerbaciones agudas severas de hepatitis B fueron reportadas en pacientes que están coinfectados con el virus de la hepatitis B (HBV) y el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y han discontinuado Lamivudina, que es uno de los componentes del medicamento. La función hepática debe ser monitoreada estrechamente con seguimiento clínico y de laboratorio por lo menos varios meses en pacientes que discontinuaron el medicamento y están coinfectados con HIV y HBV. Si se considera apropiado, la iniciación de terapia anti hepatitis B puede ser justificada.

Acción Terapéutica:

Combinación de antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV. Código ATC: J05AR02

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de la infección por HIV en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Características Farmacológicas / Propiedades:

Descripción:

Es un comprimido recubierto, para administración oral, de dosis fija que contiene 300 mg de Lamivudina y 600 mg de Abacavir (como sulfato) como ingredientes activos.

Farmacodinamia:

Abacavir y Lamivudina son inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa y potentes inhibidores selectivos de HIV-1 y HIV-2. Tanto Abacavir como Lamivudina son metabolizados secuencialmente por quinasas intracelulares a su respectivo 5'-trifosfatos (TP) los cuales son las fracciones activas. Lamivudina-TP y Carbovir-TP (la forma trifosfato de Abacavir) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa reversa (TR) del HIV. Sin embargo, su principal actividad antiviral es a través de la incorporación de la forma monofosfato en la cadena ADN viral, resultando en terminación de la cadena. Abacavir y Lamivudina trifosfatos muestran significativamente menos afinidad por las ADN polimerasas de la células huésped. Lamivudina demostró alto sinergismo con Zidovudina, inhibiendo la replicación del HIV en cultivo celular. Abacavir muestra sinergismo *in vitro* en combinación con Amprenavir, Nevirapina y Zidovudina. Demostró ser aditivo en combinación con Didanosina, Stavudina y Lamivudina.
Resistencia: Aislados de HIV-1 con susceptibilidad reducida a la combinación de Abacavir y Lamivudina han sido seleccionados en un cultivo de células y han sido obtenidos de pacientes que fallaron en los regímenes conteniendo Abacavir/Lamivudina. La caracterización genotípica de los virus resistentes a Abacavir/Lamivudina seleccionados en el cultivo celular identificó sustituciones en los aminoácidos M184B/I, K65R, L74V y Y115F en la transcriptasa reversa. Los análisis genotípicos de aislados seleccionados en el cultivo de células y recuperados de pacientes tratados con Abacavir demostraron que las sustituciones en los aminoácidos K65R, L74V, Y115F y M184V/I en la transcriptasa reversa del HIV contribuyeron a la resistencia a Abacavir. Los análisis genotípicos de aislados seleccionados en cultivos celulares, y recuperados de pacientes tratados con Lamivudina mostraron que la resistencia se debió a la sustitución específica de aminoácidos en la transcriptasa reversa viral en el codón 184, cambiando la Metionina tanto por Isoleucina como Valina (M184V/I). En un estudio de adultos naïve de terapia que recibieron Lamivudina una vez al día (n=384) o 300 mg dos veces al día (n=386) en un régimen de Lamivudina 300 mg y Efavirenz 600 mg una vez al día, la incidencia de falla virológica a las 48 semanas fue similar entre los dos grupos (11% en ambos). Análisis genotípicos (n=38) y fenotípicos (n=35) de aislados con falla virológica mostraron que las mutaciones de la transcriptasa reversa que emergieron durante la terapia Abacavir/Lamivudina una vez al día y dos veces al día fueron K65R, L74V, Y115F y M184V/I. La mutación M184V/I fue la más comúnmente observada en los aislados con falla virológica de pacientes que recibieron Abacavir/Lamivudina una vez al día (56%, 10/18) y dos veces al día (40%, 8/20).

renal. Se requiere reducción de dosis en pacientes con clearance de creatinina < 50 ml/min.

- Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática: No hay datos disponibles del uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos farmacocinéticos han sido obtenidos para Abacavir y Lamivudina por separado.

Abacavir es metabolizado principalmente por el hígado. La farmacocinética de Abacavir ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática leve que recibían una sola dosis de 600 mg. Los resultados mostraron que había un aumento promedio de 1,89 veces en el AUC de Abacavir y de 1,58 veces en el tiempo de vida media de eliminación. No es posible recomendar reducción de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve debido a la variabilidad sustancial de la exposición a Abacavir.

Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave muestran que la farmacocinética no se ve afectada por la disfunción hepática.

Insuficiencia renal: Los datos farmacocinéticos han sido obtenidos para Lamivudina y Abacavir por separado. Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado con aproximadamente el 2% del Abacavir excretado sin cambios en la orina. La farmacocinética de Abacavir en pacientes en el último estadio de la enfermedad renal es similar a los pacientes con función renal normal. Estudios con Lamivudina muestran que las concentraciones plasmáticas (AUC) están aumentadas en pacientes con disfunción renal debido al clearance disminuido. Se requiere reducción de dosis en pacientes con clearance de creatinina mejor a 50 ml/min.

- **Pacientes geriátricos:** No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes mayores a 65 años.

Posología/Dosificación - Modo de Administración:

La dosis habitual para adultos y adolescentes es de un comprimido una vez al día, pudiendo combinarse con otros medicamentos antirretrovirales. No debe administrarse en adultos o adolescentes que pesen menos de 40 kg porque es un comprimido de dosis fija a la que no puede reducirse la dosis. Puede ser administrado con o sin comida. Se trata de comprimidos de dosis fija y no debe ser prescripta para pacientes que requirieron ajustes de dosis. Preparaciones separadas de Abacavir o Lamivudina están disponibles en los casos en que la discontinuación o el ajuste de dosis de una de las sustancias activas estén indicados. En estos casos el médico debe referir a la información del producto individual.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada a cualquiera de los componentes del producto y en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias:

Reacción de hipersensibilidad: En estudios clínicos, aproximadamente el 5% de los pacientes que recibieron Abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad. Algunos de estos casos resultaron fatales a pesar de haber tomado precauciones. La hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas indicando compromiso de muchos órganos. Casi todas las reacciones de hipersensibilidad presentan fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome. Otros signos y síntomas incluyen signos y síntomas como disnea, dolor de garganta, hallazgos anormales en radiografía de tórax (predominantemente infiltrados que pueden ser localizados), síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal y puede conducir a un diagnóstico errado de la hipersensibilidad confundiendo con enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis. Otros signos y síntomas frecuentes son letargo o malestar y signos músculo esqueléticos (mialgia, raramente mielitis, artralgia). Los síntomas permanecen si se continúa la terapia y puede ser fatal; se resuelve discontinuando Abacavir.

Como la reacción de hipersensibilidad aparece normalmente dentro de las primeras seis semanas de tratamiento con Abacavir, aunque pueden ocurrir durante en la terapia en cualquier momento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente, en especial durante los dos primeros meses de tratamiento con Abacavir, con consultas cada dos semanas.

Los pacientes a los que se les diagnosticó hipersensibilidad deben discontinuar el tratamiento inmediatamente. Este medicamento, o cualquier otro que contenga Abacavir, no debe volver a administrarse en estos pacientes, ya que el recomienzo con Abacavir permite el regreso de los síntomas dentro de pocas horas. Esta recurrencia es más severa que la presentación inicial y puede incluir hipotensión riesgosa y muerte.

Para evitar un retraso en el diagnóstico y minimizar el riesgo de la reacción de hipersensibilidad el medicamento debe discontinuarse permanentemente si la hipersensibilidad no se puede descartar, aún cuando otros diagnósticos sean posibles (enfermedades respiratorias, enfermedad tipo gripe, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos).

Se requiere especial cuidado en aquellos pacientes que simultáneamente inicien el tratamiento con este medicamento y utilicen otros productos conocidos por inducir toxicidad en la piel (como los inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa reversa INNTR). Esto es porque es difícil diferenciar entre rashes inducidos por estos productos y las reacciones de hipersensibilidad relacionada con Abacavir.

Acidosis láctica: La acidosis láctica normalmente asociada con hepatomegalia y esteatosis hepática se reportó con el uso de análogos nucleosídicos. Los síntomas tempranos (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar no específico, pérdida del apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síndromas neurológicos (incluyendo debilidad motora).

La acidosis láctica tiene alta mortalidad y puede estar asociada con pancreatitis, insuficiencia hepática o insuficiencia renal y generalmente ocurre después de unos pocos meses de tratamiento. El tratamiento con análogos nucleosídicos debe ser discontinuado si aparecen hiperlactatemia sintomática, acidosis láctica o metabólica, hepatomegalia progresiva o rápido ascenso de los niveles de aminotransferasas.

Se debe ser cuidadoso cuando se administran análogos nucleosídicos a cualquier paciente (particularmente mujeres obesas) con hepatomegalia, hepa-

titis u otros factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo ciertos medicamentos y alcohol). Pacientes coinfectados con hepatitis C y tratados con interferón α y Ribavirina constituyen un riesgo especial. Los pacientes con riesgo aumentado deben ser controlados estrechamente.

Lipodistrofia: La combinación de terapia antirretroviral ha sido asociada con redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con HIV. Las consecuencias a largo plazo de estos eventos son actualmente desconocidos. El conocimiento de su mecanismo es incompleto. Una hipótesis considera que hay una conexión entre la lipomatosis visceral y los inhibidores de proteasa y lipootrofia e inhibidores nucleosídicos de transcriptasa reversa. Un alto riesgo de lipodistrofia se ha asociado con factores individuales como la edad avanzada, y factores relacionados con drogas, como la larga duración del tratamiento antirretroviral y disturbios metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir la evaluación de signos físicos de redistribución de grasa. También se debe considerar la medida de los lípidos séricos y la glucemia. Los desórdenes lipídicos deben manejarse de la manera clínicamente apropiada.

Pancreatitis: Se ha reportado, aunque no se conoce la relación causal.
Terapia triple nucleosídica: Se ha reportado una alta tasa de falla virológica y de emergencia de resistencia en un estudio temprano cuando Abacavir y Lamivudina se combinaron con Tenofovir Disoproxil Fumarato, a través de régimen de una dosis diaria.

Enfermedad hepática: La seguridad y la eficacia del medicamento no han sido establecidas en pacientes con desórdenes subyacentes del hígado significativos. El medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con hepatitis B crónica o C y tratados con terapia de combinación antirretroviral tienen un riesgo aumentado de eventos adversos hepáticos potencialmente fatales. Si el medicamento se suspende en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B, se recomienda monitoreo periódico de los tests de función hepática y de marcadores de replicación de HBV, y el retiro de la Lamivudina puede resultar en una aguda exacerbación de la hepatitis.

Pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis activa crónica, tuvieron un aumento de la frecuencia de anomalías de la función hepática durante la terapia de combinación antirretroviral y deben ser monitoreados según la práctica estándar. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en esos pacientes, debe considerarse la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Disfunción mitocondrial: Nucleósidos y análogos nucleosídicos demostraron *in vivo* e *in vitro* un grado variable de daño mitocondrial. Hay reportes de disfunción mitocondrial en niños HIV negativos expuestos en el útero y /o posparto a los análogos nucleosídicos. Los principales efectos adversos reportados son desórdenes hematológicos (anemia, neutropenia), metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos eventos son frecuentemente transitorios. Se reportaron algunos desórdenes neurológicos de inicio tardío (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Se desconoce si los desórdenes son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto en el útero a los nucleósidos o análogos de nucleósidos, incluso niños HIV-negativos, deben ser monitoreados clínicamente y con ensayos de laboratorio y debe investigarse en ellos posible disfunción mitocondrial en caso de signos o síntomas relevantes.

Síndrome de reactivación inmune: En pacientes infectados con HIV con inmunodeficiencia severa al momento de la institución de la terapia antirretroviral combinada, puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos asintomáticos u oportunistas residuales y causar condiciones clínicas serias o agravamiento de los síntomas. Típicamente, estas reacciones fueron observadas dentro de las primeras semanas o meses de iniciación de la terapia antirretroviral combinada. Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas focales y/o generalizadas y neumonía por Pneumocystis carinii. Cualquier síntoma inflamatorio debería ser evaluado y se debe iniciar tratamiento cuando sea necesario.

Osteonecrosis: Aunque la etiología se considera multifactorial (incluyendo el uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión severa, índice de masa corporal más alta) se reportaron casos de osteonecrosis particularmente en pacientes con enfermedad de HIV avanzada y/o exposición por largo tiempo a la terapia antirretroviral combinada. Los pacientes deben ser advertidos de consultar a su médico si experimentan molestias en las articulaciones y dolor, rigidez o dificultad en los movimientos.

Infecciones oportunistas: Los pacientes deben ser advertidos que este medicamento o cualquier otra terapia antirretroviral no cura la infección con HIV y que pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones. Por lo tanto los pacientes deben mantenerse bajo estrecho control clínico por médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al HIV.

Transmisión de HIV: Los pacientes deben ser advertidos que no se ha probado que la terapia antirretroviral actual, incluyendo este medicamento, prevenga el riesgo de transmisión de HIV a otras personas a través de contacto sexual o contaminación sanguínea. Se deben tomar las precauciones correspondientes.

Infarto de miocardio: En un estudio epidemiológico, observacional, prospectivo diseñado para investigar la frecuencia de infarto de miocardio bajo terapia antirretroviral comparada, el uso de Abacavir dentro de los 6 meses previos se correlacionó con un aumento en el riesgo de infarto de miocardio. En un análisis en pool no se observó riesgo en exceso en sujetos tratados con Abacavir comparado con los sujetos control. En suma, los datos disponibles del cohorte observacional y de los estudios clínicos no son conclusivos. Como precaución, se debe considerar el riesgo subyacente de enfermedad coronaria cardíaca cuando se prescriben terapias antirretrovirales que incluyen Abacavir y se debe tomar acciones para minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y el hábito de fumar).

Precauciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción: Este medicamento contiene Abacavir y Lamivudina, por lo tanto cualquier interacción identificada para cada uno individualmente son relevantes. Estu-

dios clínicos mostraron que no hay interacciones clínicamente significativas entre Abacavir y Lamivudina.

Abacavir y Lamivudina no se metabolizan significativamente por enzimas citocromales P 450 (como CYP3A4, CYP2C9 ó CYP2D6) ni inducen ni inhiben este sistema enzimático. Por lo tanto hay un pequeño potencial de interacciones con antirretrovirales inhibidores de la proteasa, no nucleosídicos y cualquier otro medicamento metabolizado principalmente por enzimas P 450. Las interacciones enumeradas abajo no son exhaustivas pero son representativas del tipo de medicamentos con los cuales hay que tener cuidado.

Interacciones relevantes para Abacavir:

Inductores enzimáticos potentes como Rifampicina, Fenobarbital y Fenitoína pueden, a través de su acción sobre la UDP-glucuroniltransferasas, disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de Abacavir.

El metabolismo de Abacavir se altera por consumo concomitante de Etanol resultando en un aumento en el AUC de Abacavir de aproximadamente 41%. Estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos. Abacavir no tiene efecto sobre el metabolismo del Etanol.

Los compuestos retinoides son eliminados vía alcohol deshidrogenasa. La interacción con Abacavir es posible pero no ha sido estudiada.

En un estudio farmacocinético, la coadministración de 600 mg de Abacavir dos veces al día con Metadona mostró una reducción del 35% en la C_{max} de Abacavir y una hora de retraso en el t_{max}, pero el AUC no tuvo cambios. Los cambios en la farmacocinética de Abacavir no se consideran clínicamente relevantes. En este estudio, Abacavir aumentó el clearance sistémico promedio de la Metadona en un 22%. La inducción de enzimas metabolizadoras no puede entonces ser excluida. Pacientes que fueron tratados con Metadona y Abacavir deben ser monitoreados para evidenciar síntomas de retirada; una retitulación de Metadona puede ser requerida.

Interacciones relevantes para Lamivudina:

La probabilidad de interacciones metabólicas con Lamivudina es baja debido al limitado metabolismo y la escasa unión a proteínas plasmáticas y a su casi completo clearance renal. La posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente debe ser considerada, particularmente cuando la principal ruta de eliminación es la secreción renal activa, en especial vía el sistema de transporte catiónico por ej., Trimetoprima. Otros medicamentos (ej. Ranitidina, Cimetidina) son eliminados sólo en parte por este mecanismo y no mostraron interacción con Lamivudina. Los análogos nucleosídicos (ej. Zidovudina y Didanosina) no se metabolizan por este mecanismo y es poco probable que interactúen con Lamivudina. La administración de Trimetoprima/Sulfametoxazol 160mg/800 mg resulta en un aumento del 40% en la exposición de Lamivudina, debido al componente Trimetoprima. Sin embargo, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal, no es necesario ajuste de dosis. Las farmacocinéticas de Trimetoprima o Sulfametoxazol no se ven afectadas. Cuando la administración concomitante con Cotrimoxazol está justificada, los pacientes deben monitorearse clínicamente. La coadministración con Cotrimoxazol para el tratamiento de la neumonía por Pneumocystis carinii y toxoplasmosis debe ser evitada.

No se recomienda la coadministración de Lamivudina con Ganciclovir endovenoso o Foscanet hasta que no haya más información disponible.

Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de Zalcitabina cuando los dos medicamentos se usan concurrentemente. Por eso no se recomienda usar el medicamento en combinación con Zalcitabina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:

No hay datos disponibles sobre los efectos de la combinación de Abacavir y Lamivudina en animales.

Mutagenicidad y Carcinogénesis: Ni Abacavir ni Lamivudina fueron mutagénicos en ensayos bacterianos pero al igual que muchos análogos de nucleosidos muestran actividad en los ensayos *in vitro* en mamíferos (como el ensayo de linfoma en ratón). Esto es consistente con la actividad conocida de otros análogos de nucleosidos.

Lamivudina no mostró ninguna actividad genotóxica en los estudios *in vivo* a dosis que dieron concentraciones plasmáticas 30-40 veces más alta que las concentraciones plasmáticas clínicas. Abacavir tiene un débil potencial para causar daño cromosómico tanto *in vitro* como *in vivo* a las concentraciones altas testeadas.

El potencial carcinogénico de la combinación de Abacavir y Lamivudina no ha sido estudiado. En estudios de carcinogénesis oral a largo plazo en ratas y ratones, Lamivudina no mostró potencial carcinogénico. Los estudios de carcinogénesis con Abacavir administrado oralmente en ratones y ratas mostraron un aumento en la incidencia de tumores malignos y no malignos. Los tumores malignos ocurrieron en la glándula preputial de los machos y en la glándula clitoriana de hembras en ambas especies, y en ratas en la glándula tiroidea de machos y en el hígado, en la vejiga urinaria, nodos linfáticos y el subcutis de las hembras.

La mayoría de estos tumores ocurrieron a las más altas dosis de 330 mg/kg/día en ratones y 600 mg/kg/día en rata. La excepción fue el tumor de la glándula preputial que ocurrió a la dosis de 110mg/kg en ratones. La exposición sistémica al nivel que no produjo efectos en ratones y ratas fue equivalente a 3 a 7 veces la exposición sistémica humana durante la terapia. Mientras el potencial carcinogénico en humanos es desconocido, estos datos sugieren que el riesgo carcinogénico en humanos es superado por su beneficio clínico potencial.

Toxicidad reproductiva:

En estudios de toxicidad reproductiva en animales, Lamivudina y Abacavir demostraron atravesar la placenta.

Lamivudina no fue teratogénica en estudios animales pero hubo indicios de un aumento en muertes embrionarias tempranas en conejos a exposiciones sistémicas relativamente bajas, comparable a aquellas alcanzadas en humanos. No se observó un efecto similar en ratas a una muy alta exposición sistémica.

Abacavir demostró toxicidad al desarrollo del embrión y el feto en ratas, pero no en conejos. Estos hallazgos incluyeron disminución del peso corporal fetal, edema fetal, y un aumento en variaciones/malformaciones esqueléticas, muertes intrauterinas tempranas y muerte fetal. No se puede sacar conclusiones en lo que se refiere al potencial teratogénico de Abacavir debido a su toxicidad embriofetal.

bles (enfermedades respiratorias, enfermedades tipo gripe, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos).

Las reacciones de hipersensibilidad con inicio rápido, incluyendo aquellas que amenazan la vida, han ocurrido después de recomenzar con Abacavir en pacientes que sólo tuvieron uno de los síntomas de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, gastrointestinales, síntomas respiratorios o constitutivos como letargo o malestar) antes de dejar de tomar Abacavir. El síntoma aislado más común de la reacción de hipersensibilidad es la erupción cutánea. Además, en muy raras ocasiones, las reacciones de hipersensibilidad se han reportado en pacientes que recomenzaron la terapia y que no tenían síntomas precedentes de hipersensibilidad. En ambos casos, si se toma la decisión de recomenzar con Abacavir esto debe ser hecho de un modo en que la asistencia médica esté rápidamente disponible. Todo paciente debe ser advertido de esta reacción de hipersensibilidad con Abacavir.

Muchas de las reacciones adversas enumeradas en la tabla de abajo ocurren comúnmente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción cutánea) en pacientes con hipersensibilidad a Abacavir. Por lo tanto los pacientes con algunos de estos síntomas deben ser evaluados para detectar la presencia de reacción de hipersensibilidad. Si el medicamento es discontinuado en pacientes debido a la experimentación de algunos de estos síntomas y se toma la decisión de recomenzar con Abacavir esto debe ser hecho de un modo en que la asistencia médica esté rápidamente disponible. Muy raros casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens - Johnson o necrólisis epidérmica tóxica han sido reportados donde no se pudo descartar hipersensibilidad a Abacavir. En esos casos, los medicamentos que contienen Abacavir deben discontinuarse permanentemente.

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con Abacavir o Lamivudina son enumeradas por sistema, tipo de órgano y frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100, <1/10), poco frecuente (>1/1.000, <1/100), rara (>1/10.000, <1/1.000), muy rara (<1/10.000).

Tabla 1 - Reacciones adversas

Sistema	Abacavir	Lamivudina
Desórdenes sistema sanguíneo o linfático		Poco frecuente: Neutropenia y anemia (ambos ocasionalmente severos), trombocitopenia. Muy rara: Aplasia de glóbulos rojos.
Desórdenes en el sistema inmune	Frecuente: Hipersensibilidad.	
Desórdenes del metabolismo y nutrición	Frecuente: Anorexia.	
Desórdenes del sistema nervioso	Frecuente: Cefalea.	Frecuente: Cefalea, insomnio. Muy rara: Se reportaron casos de neuropatía periférica (o parestesia).
Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino		Común: tos, síntomas nasales.
Desórdenes gastrointestinales	Frecuente: Náuseas, vómitos, diarrea. Rara: Fue reportada pancreatitis pero es incierta la relación causal con el tratamiento con Abacavir.	Frecuente: Náusea, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea. Rara: Elevación de la amilasa sérica. Se reportaron casos de pancreatitis.
Desórdenes hepatobiliares		Poco frecuente: Elevaciones transitorias de enzimas hepáticas (AST, ALT). Rara: Hepatitis.
Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos	Frecuente: Erupción cutánea (sin síntomas sistémicos). Muy rara: Eritema multiforme, síndrome de Stevens - Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.	Frecuente: Erupción cutánea, alopecia.
Desórdenes del tejido músculo esquelético y tejido conectivo		Frecuente: Artralgia, desórdenes musculares. Rara: rabdomiolisis.
Desórdenes general y condiciones del sitio de administración	Frecuente: Fiebre, letargo, fatiga.	Frecuente: Fatiga, malestar, fiebre.

Con el uso de análogos nucleosídicos se reportaron casos de acidosis láctica, algunas veces fatal, usualmente asociados con hepatomegalia y esteatosis hepática.

La terapia de combinación antirretroviral ha sido asociada con redistribución de grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con HIV incluyendo la pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de grasa intraabdominal y visceral, hipertrofia mamaria y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo). La terapia de combinación antirretroviral ha sido asociada con anomalías metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactatemia.

En pacientes infectados con HIV con severa deficiencia inmune al momento de iniciar la terapia de combinación antirretroviral, puede surgir una reacción inflamatoria a una infección asintomática u oportunistas residual.

Se reportaron casos de osteonecrosis, particularmente en pacientes con factores de riesgo reconocidos, enfermedad de HIV avanzada o exposición a largo plazo de terapia antirretroviral combinada. La frecuencia de su aparición es desconocida.

En un estudio epidemiológico observacional prospectivo diseñado para investigar la frecuencia de infarto de miocardio bajo terapia antirretroviral

Un estudio de fertilidad en ratas mostró que Abacavir y Lamivudina no tienen efectos en la fertilidad del macho o de la hembra.

Empleo en embarazo:

No se recomienda durante el embarazo. La seguridad de Abacavir y Lamivudina en embarazo humano no ha sido establecida. Estudios con ambas drogas en animales mostraron toxicidad reproductiva.

Empleo en lactancia:

Se recomienda que mujeres infectadas con HIV no amamenten a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del HIV. Lamivudina se excreta en leche humana en concentraciones similares a las halladas en sangre. Se supone que Abacavir también se excretará por la leche humana aunque no ha sido confirmado. Por lo tanto se recomienda que las madres no amamenten a sus hijos mientras reciben tratamiento con este medicamento.

Empleo en pediatría:

No se recomienda el tratamiento para niños menores de 12 años porque el ajuste de dosis no puede realizarse, ya que el comprimido contiene una dosis fija de Lamivudina y Abacavir.

Empleo en ancianos:

No hay datos farmacocinéticos disponibles sobre pacientes mayores a 65 años. Tener especial cuidado en este grupo etario ya que la edad está asociada a cambios como la disminución en la función renal y alteración de los parámetros hematológicos.

Empleo en insuficiencia renal:

No se recomienda su uso en pacientes con clearance de creatinina menos a 50 ml/min.

Empleo en insuficiencia hepática:

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada, por lo tanto el uso del medicamento no se recomienda a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada se requiere estrecho monitoreo y si fuera factible, se recomienda monitorear los niveles plasmáticos de Abacavir. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Efectos en la capacidad para conducir y el uso de máquinas:

No hay estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y el uso de máquinas. El estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos del medicamento deben ser tenidos en cuenta cuando se considere la capacidad del paciente para conducir u operar maquinarias.

Reacciones Adversas:

Los eventos adversos fueron consistentes con los perfiles de seguridad conocidos de Abacavir y Lamivudina cuando se administraron como medicamentos en forma individual. Para muchas de las reacciones adversas no queda claro si están relacionadas con la sustancia activa, con la amplia variedad de otros medicamentos usados en el tratamiento de la infección por HIV, o si es una consecuencia del proceso de la enfermedad de base.

Hipersensibilidad a Abacavir:

En estudios clínicos, aproximadamente un 5% de los pacientes que recibieron Abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad. En estudios clínicos con Abacavir 600 mg una vez al día la tasa reportada de hipersensibilidad se mantuvo dentro del rango registrado para Abacavir 300 mg dos veces al día.

Algunas de estas reacciones de hipersensibilidad fueron riesgosas para la vida y resultaron fatales a pesar de haber tomado precauciones. Esta reacción está caracterizada por la aparición de síntomas que indican el compromiso de muchos órganos del cuerpo.

Casi todos los pacientes que desarrollan hipersensibilidad tendrán fiebre y/o erupción cutánea (normalmente maculopapular o tipo urticaria) como parte del síndrome, sin embargo han ocurrido reacciones sin erupción cutánea o fiebre.

Los signos y síntomas de esta hipersensibilidad son los siguientes:

- **Piel:** Erupción cutánea (normalmente maculopapular o tipo urticaria).
- **Tracto gastrointestinal:** Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, ulceración de la boca.
- **Tracto respiratorio:** Disnea, tos, dolor de garganta, síndrome del distress respiratorio del adulto, insuficiencia respiratoria.
- **Miscelánea:** Fiebre, letargo, malestar, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia.
- **Neurológicas/psiquiátricas:** Cefalea, parestesias.
- **Hígado/páncreas:** Test de función hepática elevado, hepatitis, insuficiencia hepática.
- **Músculo esquelético:** Mialgia, rara miolisis, artralgia, creatininfosfoquinasa aumentada.
- **Urológicas:** Creatinina elevada, insuficiencia renal.

La reacción de hipersensibilidad de algunos pacientes fue confundida inicialmente con gastroenteritis, enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o una enfermedad similar a la gripe. El retraso en el diagnóstico de hipersensibilidad resultó en que Abacavir fuera continuado o reintroducido, llevando a una más severa reacción de hipersensibilidad o muerte. Por lo tanto, el diagnóstico de reacción de hipersensibilidad debe ser cuidadosamente considerado en pacientes que presentan síntomas de estas enfermedades.

Los síntomas normalmente aparecen dentro de las seis primeras semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del comienzo del tratamiento con Abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia. Una estricta supervisión médica es necesaria durante los dos primeros meses, con consultas cada dos semanas.

Es probable que la terapia intermitente aumente el riesgo de desarrollo de sensibilización y luego ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas. Por ello, los pacientes deben ser aconsejados acerca de la importancia de tomar este medicamento regularmente.

Recomenzar con Abacavir luego de una reacción de hipersensibilidad resulta en un pronto retorno de los síntomas en pocas horas. Esta recurrencia de la reacción de hipersensibilidad es usualmente más severa que la presentación inicial, y puede incluir hipotensión riesgosa y muerte. Los pacientes que desarrollan esta hipersensibilidad deben discontinuar el medicamento y no deben volver a tomar el medicamento o cualquier otro medicamento que contenga Abacavir.

Para evitar el retraso en el diagnóstico y minimizar el riesgo de hipersensibilidad, Abacavir debe ser permanentemente discontinuado si no se puede descartar la hipersensibilidad, aunque cuando otros diagnósticos sean posi-

comparada, el uso de Abacavir dentro de los 6 meses previos se correlacionó con un aumento en el riesgo de infarto de miocardio. (Ver Advertencias).

Sobredosificación:

Después de sobredosis aguda con Abacavir o Lamivudina, han sido identificados síntomas o signos no específicos, aparte de los enumerados como efectos indeseables.

Si la sobredosis ocurre, el paciente debe ser monitoreado para evidenciar toxicidad y debe recibir tratamiento soporte estándar. Ya que Lamivudina es dializable, se puede usar hemodiálisis continua en el tratamiento de la sobredosis aunque no ha sido estudiada. No se conoce si Abacavir puede ser removido por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez. Tel: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas. Tel: (011) 4658-7777/4654-6648

Opcionalmente otros centros de intoxicaciones.

Presentación:

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Condiciones de Conservación Y Almacenamiento:

Conservar en su envase original, a una temperatura inferior a 30 °C. No congelar ni frizar.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento Autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 56.195

Laboratorios RICHMOND SACIF. Elcano 4938 - Capital Federal(C1427CIU) Director técnico: Dr. Pablo Da Pos. Farmacéutico.

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

Fecha de última revisión: 18/03/11



Laboratorios RICHMOND



Este Medicamento es Libre de Gluten