



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-67584328-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-67584328-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO RICHMOND SACIF solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, y la nueva presentación de venta con el nuevo nombre comercial para las Especialidades Medicinales denominadas SELMUVIR / LAMIVUDINA - ABACAVIR (COMO SULFATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LAMIVUDINA 300 mg - ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg; aprobada por Certificado N° 56.195; y ZEVUVIR / DOLUTEGRAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / DOLUTEGRAVIR 50 mg; aprobada por Certificado N° 58.930.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96; 855/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática de la nueva presentación de venta y 857/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática de cambio de nombre; y Circular N° 4/13.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO RICHMOND SACIF propietaria de las Especialidades Medicinales SELMUVIR + ZEVUVIR / LAMIVUDINA - ABACAVIR (COMO SULFATO) + DOLUTEGRAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LAMIVUDINA 300 mg - ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg + DOLUTEGRAVIR 50 mg, la nueva presentación de venta que en lo sucesivo será: PACK MULTIEMPAQUE conteniendo 30 comprimidos recubiertos de LAMIVUDINA 300 mg - ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg y 30 comprimidos recubiertos DOLUTEGRAVIR 50 mg, y el nuevo nombre comercial para dicha presentación que en lo sucesivo será: ZEVUVIR ABC PACK.

ARTICULO 2º. – Autorízase para la Especialidad Medicinal antes mencionada; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los IF-2020-10921944-APN-DERM#ANMAT y IF-2020-10921930-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-10921910-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-10921916-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3º.- Practíquese la atestación correspondiente en los Certificados N° 56.195 y 58.930, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-67584328-APN-DGA#ANMAT

**PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE
SECUNDARIO**

ZEVUVIR® ABC PACK

DOLUTEGRAVIR 50 mg
Comprimidos recubiertos

LAMIVUDINA 300 mg - ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dolutegravir (como Dolutegravir sódico)	50,00 mg
Manitol	145,40 mg
Celulosa microcristalina (Tipo 102)	60,00 mg
Povidona PVP K30	15,00 mg
Almidón glicolato de sodio	21,00 mg
Estearil fumarato de sodio	6,00 mg
Hipromelosa 2910/5	2,925 mg
Polietilenglicol 8000	0,810 mg
Talco	3,600 mg
Dióxido de titanio	0,180 mg
Lactosa monohidrato micronizada	1,449 mg
Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492)	0,036 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	300 mg
Abacavir (como sulfato)	600 mg
Almidón pregelatinizado	143,5 mg
Croscarmelosa sódica	67,50 mg
Celulosa microcristalina PH 102	40,50 mg
Celulosa microcristalina PH 200	54 mg
Talco	39 mg

Estearato de magnesio	13,5 mg
Hidroxipropil metil celulosa	9,75 mg
Polietilenglicol 8000	2,70 mg
Dióxido de titanio	0,5025 mg
Lactosa micronizada	4,95 mg
Óxido de hierro rojo	0,0975 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg y 30 comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg+abacavir (como sulfato) 600 mg.

Los comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg son biconvexos, lisos, recubiertos, de color amarillo claro, con la inscripción "DO" en una de sus caras.

Los comprimidos recubiertos de la dosis fija combinada de lamivudina 300 mg+abacavir son rosas, oblongos, lisos, biconvexos, con la inscripción "SE" en una de sus caras.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 58.930 y CERTIFICADO N° 56.195**

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

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico.

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

LABORATORIOS RICHMOND
IF-2020-0820695-APN-DGA#ANMAT
Ejemplar
Apoderada



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-67584328 ROT SEC

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.17 21:40:57 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.17 21:40:58 -03:00



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

ZEVUVIR® ABC PACK

DOLUTEGRAVIR 50 mg
Comprimidos recubiertos

LAMIVUDINA 300 mg – ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg
Comprimidos recubiertos

Todos los blisters son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.


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

1


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Acreditada
IF-2020-0820695-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-67584328 ROT PRIM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.17 21:40:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.17 21:40:39 -03:00



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

PROYECTO DE PROSPECTO

ZEVUVIR® ABC PACK

DOLUTEGRAVIR 50 mg
Comprimidos recubiertos

LAMIVUDINA 300 mg – ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 MG
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dolutegravir (como Dolutegravir sódico)	50,00 mg
Manitol	145,40 mg
Celulosa microcristalina (Tipo 102)	60,00 mg
Povidona PVP K30	15,00 mg
Almidón glicolato de sodio	21,00 mg
Estearil fumarato de sodio	6,00 mg
Hipromelosa 2910/5	2,925 mg
Polietilenglicol 8000	0,810 mg
Talco	3,600 mg
Dióxido de titanio	0,180 mg
Lactosa monohidrato micronizada	1,449 mg
Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492)	0,036 mg


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

1

IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT

LABORATORIOS RICHMOND

Elvira Zini
Apoderada

Página 5 de 92



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	300 mg
Abacavir (como sulfato)	600 mg
Almidón pregelatinizado	143,5 mg
Croscarmelosa sódica	67,50 mg
Celulosa microcristalina PH 102	40,50 mg
Celulosa microcristalina PH 200	54 mg
Talco	39 mg
Estearato de magnesio	13,5 mg
Hidroxipropil metil celulosa	9,75 mg
Polietilenglicol 8000	2,70 mg
Dióxido de titanio	0,5025 mg
Lactosa micronizada	4,95 mg
Óxido de hierro rojo	0,0975 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Combinación de antirretrovirales para el tratamiento del HIV.
Código ATC: J05AR

INDICACIONES

Zevuvir ABC Pack está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y que pesen al menos 40 kg

Antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir, se debe llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial. No se debe emplear abacavir en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Zevuvir ABC Pack es un kit multiempaque que contiene dos medicamentos: dolutegravir 50 mg y una dosis fija combinada de lamivudina 300 mg+abacavir 600 mg.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Dolutegravir

Mecanismo de acción

Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la transferencia de la cadena durante la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) retroviral, que es esencial para el ciclo de replicación del VIH.

Efectos farmacodinámicos

Actividad antiviral en cultivo celular

El CI50 para dolutegravir en varias cepas de laboratorio utilizando PBMC fue 0,5 nM, y cuando se emplearon células MT-4 oscilaron de 0,7-2 nM. Se observaron CI50 similares para aislados clínicos sin ninguna diferencia importante entre los subtipos; en un panel de 24 aislados de cepas de VIH-1 de los subtipos A, B, C, D, E, F y G y grupo O el valor CI50 medio fue 0,2 nM (rango 0,02-2,14). La CI50 media para 3 aislados de VIH-2 fue 0,18 nM (rango 0,09-0,61).

Actividad antiviral en combinación con otros agentes antivirales

No se observó ningún efecto antagónico *in vitro* con dolutegravir y otros antirretrovirales probados: stavudina, abacavir, efavirenz, nevirapina, lopinavir, amprenavir, enfuvirtida, maraviroc y raltegravir.

Además, no se observó ningún efecto antagonista entre dolutegravir y adefovir, y la ribavirina no tuvo efecto aparente sobre la actividad de dolutegravir.

Efecto en el suero humano

En 100% de suero humano, la variación media por proteínas fue de 75 veces, resultando en una CI90 ajustada a proteínas de 0,064 µg/ml.

Resistencia

Resistencia in vitro

El pasaje seriado se utiliza para estudiar la evolución de resistencia *in vitro*. Cuando se utilizó la cepa de laboratorio VIH-1 IIIB durante el pasaje a lo largo de 112 días, aparecieron lentamente mutaciones seleccionadas, con sustituciones en las posiciones S153Y y F, resultando en un cambio en sensibilidad (FC = *Fold Change*) máximo de 4 veces (rango 2-4). Estas mutaciones no fueron seleccionadas en los pacientes tratados con dolutegravir en los estudios clínicos. Empleando la cepa NL432, se seleccionaron mutaciones E92Q (FC 3) y G193E (también FC 3). La mutación de E92Q fue seleccionada en pacientes con resistencia previa a raltegravir que luego fueron



tratados con dolutegravir (que aparece como una mutación secundaria para dolutegravir).

En otros experimentos de selección utilizando aislados clínicos del subtipo B, se observó la mutación R263K en los cinco aislados (después de 20 semanas y en adelante). En aislados del subtipo C (n=2) y A/G (n=2) la sustitución en la integrasa R263K se seleccionó en un aislado y G118R en dos aislados. Durante el desarrollo clínico, la mutación R263K se notificó en dos pacientes pretratados con TAR y naïve a INI con los subtipos B y C pero sin efectos sobre la sensibilidad a dolutegravir *in vitro*. G118R reduce la sensibilidad a dolutegravir en mutagénesis dirigida (FC 10), pero no fue detectada en pacientes que recibieron dolutegravir en el programa Fase III.

Las mutaciones primarias para raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q y T66I) no afectan la sensibilidad *in vitro* de dolutegravir como únicas mutaciones. Cuando las mutaciones que aparecen como mutaciones secundarias asociadas a inhibidor de la integrasa (para raltegravir/elvitegravir) se suman a estas mutaciones primarias en experimentos con mutagénesis dirigida, la sensibilidad a dolutegravir permanece inalterada (FC <2 vs virus de tipo salvaje), excepto en el caso de mutaciones Q148, donde se observa un FC de 5-10 o superior con combinaciones de ciertas mutaciones secundarias. El efecto de las mutaciones Q148 (H/R/K) también fue verificado en los experimentos de pasaje con mutagénesis dirigida.

En el pasaje seriado con la cepa NL432, a partir de los mutantes obtenidos por mutagénesis dirigida con las mutaciones N155H o E92Q, no se observó ninguna otra selección de resistencia (FC sin cambios alrededor de 1). Por el contrario, a partir de variantes con la mutación Q148H (FC 1), se observaron una variedad de mutaciones secundarias con el consecuente aumento del FC a valores >10.

No se ha determinado un punto de corte fenotípico clínicamente relevante (FC vs virus de tipo salvaje); la resistencia genotípica fue el mejor predictor de respuesta.

Para la sensibilidad a dolutegravir se analizaron setecientos cinco aislados con mutaciones de resistencia a raltegravir de pacientes pretratados con raltegravir. Dolutegravir tiene un FC menor o igual a 10 frente al 94% de los 705 aislados clínicos.

Resistencia in vivo

En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + 2 INTIs en Fase IIb y Fase III, no se observó desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI (n=1.118, seguimiento de 48-96 semanas). En pacientes no tratados previamente que recibieron dolutegravir + lamivudina en estudios clínicos hasta la semana 48 (n = 716), no se observó desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa, ni a la clase INTI.

En pacientes con fracaso previo a tratamientos, pero naïve a los inhibidores de la integrasa se observaron sustituciones al inhibidor de la integrasa en 4/354 pacientes (seguimiento de 48 semanas) tratados con dolutegravir, que fue dado



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

en combinación con un tratamiento de base (TB) seleccionado por el investigador. De estos cuatro, dos sujetos tenían una única sustitución en la integrasa R263K, con un FC máximo de 1,93, un sujeto tenía una sustitución polimórfica en la integrasa V151V/I, con un FC máximo de 0,92, y uno de los sujetos tenía mutaciones preexistentes a la integrasa y se supone que había sido tratado previamente con inhibidores de la integrasa o infectado por transmisión con un virus resistente a la integrasa. La mutación R263K también fue seleccionada in vitro (ver arriba).

En presencia de resistencia de clase a los inhibidores de la integrasa se seleccionaron las siguientes mutaciones en 32 pacientes con fracaso virológico definido por protocolo (FVDP) a la semana 24 y con genotipos emparejados (todos tratados con 50 mg de dolutegravir dos veces al día + tratamiento de base optimizado): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4) y N155H (n=1) y E157E/Q (n=1). La aparición de resistencias a la integrasa con el tratamiento se produjo normalmente en pacientes con antecedentes de la mutación Q148 (basal o histórica). Otros cinco pacientes tuvieron FVDP entre las semanas 24 y 48, y 2 de estos 5 pacientes tuvieron mutaciones emergentes al tratamiento. Las mutaciones emergentes al tratamiento o mezclas de mutaciones observadas fueron L74I (n=1), N155H (n=2).

Se estudió dolutegravir (más el tratamiento de base optimizado) en sujetos con resistencia genotípica primaria a los INIs en el cribado en 30 sujetos. Las mutaciones emergentes al tratamiento observadas fueron consistentes con las observadas en un ensayo anterior.

Efectos en el electrocardiograma

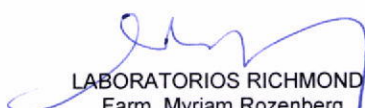
No se observaron efectos relevantes en el intervalo QTc, con dosis aproximadamente tres veces superiores a la dosis clínica.

Lamivudina+abacavir

Mecanismo de acción

Abacavir y lamivudina son INTIs e inhibidores selectivos potentes de la replicación del VIH-1 y del VIH-2 (LAV2 y EHO). Abacavir y lamivudina se metabolizan secuencialmente por kinasas intracelulares a los respectivos 5'-trifosfato (TP), que son el grupo activo.

Lamivudina-TP y carbovir-TP (la forma trifosfato activa de abacavir) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa (TI) del VIH. Sin embargo, su actividad antiviral principal tiene lugar mediante incorporación de la forma monofosfato en la cadena del ADN viral, terminando la cadena. Los trifosfatos de abacavir y lamivudina muestran una afinidad significativamente menor por las ADN polimerasas de la célula huésped.


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



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

No se observaron efectos antagonísticos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: didanosina, nevirapina y zidovudina). La actividad antiviral de abacavir en cultivo celular no se vio antagonizada cuando se combinó con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs) didanosina, emtricitabina, estavudina, tenofovir o zidovudina, el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI) nevirapina o el inhibidor de la proteasa (IP) amprenavir.

Actividad antiviral *in vitro*

Tanto abacavir como lamivudina han demostrado inhibir la replicación de las cepas de laboratorio y aislados clínicos del VIH en algunos tipos de células, incluyendo las líneas de células T transformadas, monocitos /líneas derivadas de macrófagos y cultivos primarios de linfocitos sanguíneos periféricos activados (PBLs) y monocitos /macrófagos. La concentración de fármaco necesaria para conseguir un efecto sobre la replicación viral en un 50% (CE50) o la concentración inhibitoria media (CI50) varió según el tipo de virus y la célula huésped.

La CE50 media de abacavir frente a las cepas de laboratorio del VIH-1IIIIB y VIH-1HXB2 varió desde 1,4 hasta 5,8 μM . La mediana o valores medios CE50 para lamivudina frente a las cepas de laboratorio del VIH-1 varió desde 0,007 hasta 2,3 μM . La CE50 media frente a las cepas de laboratorio del VIH-2 (LAV2 y EHO) varió desde 1,57 hasta 7,5 μM para abacavir y 0,16 a 0,51 μM para lamivudina.

Los valores de CE50 de abacavir frente a los subtipos M del VIH-1 (A-G) variaron desde 0,002 hasta 1,179 μM , frente al Grupo O de 0,022 a 1,21 μM , y frente a aislados de VIH-2, de 0,024 a 0,49 μM . Para lamivudina, los valores CE50 frente a subtipos del VIH-1 (A-G) variaron desde 0,001 hasta 0,170 μM , frente al Grupo O de 0,030 a 0,160 μM y frente a aislados del VIH-2 de 0,002 a 0,120 μM en células mononucleares de sangre periférica.

Las muestras de VIH-1 basales de sujetos no tratados previamente sin sustituciones de aminoácidos asociados con *resistencia* han sido evaluadas utilizando tanto el Antivirograma Virco® multi-ciclo (n = 92 del COL40263) como el Monograma Biosciences PhenoSense® de ciclo único (n = 138 del ESS30009). Éstos resultaron en valores de la mediana de CE50 de 0,912 μM (intervalo: 0,493 a 5,017 μM) y 1,26 μM (intervalo de 0,72 a 1,91 μM), respectivamente, para abacavir, y en valores de la mediana de CE50 de 0,429 μM (intervalo: 0,200 a 2,007 μM) y 2,38 μM (1,37 a 3,68 μM), respectivamente, para lamivudina.

Los análisis fenotípicos de sensibilidad de los aislados clínicos de pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve) con el grupo M del VIH-1 subtipos no-B en tres estudios, han evidenciado cada uno que todos los virus fueron totalmente susceptibles a abacavir y lamivudina; un estudio de 104 cepas que incluyeron los subtipos A y A1 (n = 26), C (n = 1), D (n = 66), y las formas recombinantes circulantes (FRC), AD (n = 9), CD (n = 1), y un complejo recombinante cpx inter-subtipo (n = 1), un segundo estudio de 18 cepas incluyendo subtipo G (n = 14) y FRC _AG (n = 4) de Nigeria, y un tercer estudio



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

de seis cepas (n = 4 FRC _AG, n = 1 A y n = 1 no determinado) de Abidjan (Costa de Marfil).

Los aislados VIH-1 (FRC01_AE, n = 12; FRC02_AG n = 12; y subtipo C o FRC_AC, n = 13) de 37 pacientes no tratados en África y Asia fueron sensibles a abacavir (cambio CI50 <2,5 veces) y lamivudina (cambio CI50 <3,0 veces), a excepción de dos cepas FRC02_AG con cambios de 2,9 y 3,4 veces para abacavir. Aislados del grupo O procedentes de pacientes no tratados previamente con antivirales analizados para la actividad lamivudina fueron altamente sensibles.

La combinación de abacavir y lamivudina ha demostrado actividad antiviral en cultivos celulares frente a aislados del subtipo no-B y aislados del VIH-2 con actividad antiviral equivalente a los aislados de subtipos B.

Resistencia

Resistencia in vivo

Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 resistentes a abacavir en la cepa de tipo salvaje del VIH 1 (HXB2) y se han relacionado con cambios genotípicos específicos en la región del codón (codones M184V, K65R, L74V y Y115) de la transcriptasa inversa (TI). La selección para la mutación M184V se produjo primero y dio lugar a un aumento de dos veces la CI50. Continuó con un aumento de las concentraciones del fármaco que dio lugar a la selección de mutantes TI dobles 65R/184V y 74V/184V o mutantes TI triples 74V/115Y/184V. Dos mutaciones confieren cambios de 7 a 8 veces en la sensibilidad a abacavir y fueron necesarias la combinación de tres mutaciones para conferir un cambio de más de 8 veces en la sensibilidad. El paso con un aislado clínico resistente a zidovudina RTMC también seleccionó para la mutación 184V. La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de M184I ó, más frecuentemente, un cambio de aminoácido en M184V cerca del centro activo de la TI viral. Pases de VIH-1 (HXB2) en presencia de concentraciones crecientes de 3TC dan lugar a un nivel alto de virus resistentes a lamivudina (> 100 a > 500 veces) y la M184I TI o mutación V es rápidamente seleccionada. La CI50 para el tipo salvaje HXB2 es de 0,24 a 0,6 µM, mientras que la CI50 para M184V que contenga HXB2 es superior a 100 hasta 500 µM

Resistencia in vivo (pacientes no tratados previamente)

Las variantes M184V ó M184I aparecen en pacientes infectados con VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina.

En ensayos clínicos pivotaes se seleccionaron aislados de la mayoría de pacientes que experimentaron fracaso virológico con un régimen que contenía abacavir, que no mostraron cambios relacionados con INTI respecto al estado basal (45%) o sólo se seleccionó M184V ó M184I (45%). La frecuencia de selección global para M184V ó M184I fue alta (54%) y menos frecuente fue la selección de L74V (5%), K65R (1%) e Y115F (1%) (ver Tabla a continuación). Se ha observado que la inclusión de zidovudina en el régimen reduce la



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

frecuencia de selección de L74V y K65R en presencia de abacavir (con zidovudina: 0/40, sin zidovudina 15/192, 8%).

Las MATs pueden ser seleccionadas cuando los análogos de timidina se asocian con abacavir. En un meta-análisis de seis ensayos clínicos, no se seleccionaron MATs en regímenes que contenían abacavir sin zidovudina (0/127), pero sí se seleccionaron en regímenes que contenían abacavir y el análogo de timidina, zidovudina (22/86, 26%).

Resistencia in vivo (pacientes tratados previamente)

Las variantes M184V ó M184I emergen en pacientes infectados con VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina y le confieren alta resistencia a lamivudina. Los datos *in vitro* disponibles sugieren que a pesar de la aparición de M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina como parte del tratamiento antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy limitados y no permiten obtener conclusiones fiables al respecto. En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTIs con actividad a mantener el tratamiento con lamivudina. Por tanto, a pesar de la aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina sólo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros INTIs activos.

Se ha demostrado una reducción de sensibilidad a abacavir clínicamente significativa en aislados clínicos de pacientes con replicación viral no controlada que han sido pretratados y son resistentes a otros inhibidores de nucleósido. En un meta-análisis de cinco ensayos clínicos donde se añadió ABC para intensificar el tratamiento, de 166 pacientes, 123 (74%) presentaron M184V/I, 50 (30%) presentaron T215Y/F, 45 (27%) presentaron M41L, 30 (18%) presentaron K70R y 25 (15%) presentaron D67N. K65R no apareció y L74V e Y115F fueron poco frecuentes (<3%). El modelo de regresión logística del valor predictivo para el genotipo (ajustado según el ARN del VIH-1 plasmático basal [ARNv], el recuento de células CD4+, el número y duración de los tratamientos antirretrovirales previos) mostró que la presencia de 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a ITIAN se relacionó con la respuesta reducida en la Semana 4 ($p=0,015$) o 4 o más mutaciones en la Semana 24 ($p<0,012$).

Además, la inserción de un complejo en la posición 69 o la mutación Q151M, frecuentemente encontrada en combinación con A62V, V75I, F77L y F116Y, causa un alto nivel de resistencia a abacavir.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Estado basal de mutación de la transcriptasa inversa	Semana 4 (n = 166)		
	n	Mediana del cambio de ARNv (log ₁₀ c/ml)	Porcentaje con <400 copias/ml de ARNv
Ninguna	15	-0,96	40%
M184V sola	75	-0,74	64%
Una mutación INTI	82	-0,72	65%
Dos mutaciones asociadas a INTI	22	-0,82	32%
Tres mutaciones asociadas a INTI	19	-0,30	5%
Cuatro o más mutaciones asociadas a INTI	28	-0,07	11%

Resistencia fenotípica y resistencia cruzada

La resistencia fenotípica a abacavir requiere M184V con al menos otra mutación seleccionada con abacavir, o M184V con múltiples TAMs.

La resistencia cruzada fenotípica a otros INTI con la mutación M184V ó M184I sola es limitada.

Zidovudina, didadosina, stavudina y tenofovir mantienen su actividad antirretroviral frente a esas variantes del VIH-1. La presencia de M184V con K65R provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, tenofovir, didadosina y lamivudina, mientras que M184V con L74V provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, didadosina y lamivudina. La presencia de M184V con Y115F provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir y lamivudina. Los algoritmos de interpretación de la resistencia genotípica a fármacos, fácilmente disponibles y las pruebas de sensibilidad disponibles en el mercado han establecido los puntos de corte clínico de actividad reducida de abacavir y lamivudina como entidades químicas separadas, que predicen la sensibilidad, la sensibilidad parcial o resistencia basada en la medición directa de la sensibilidad o mediante el cálculo de la resistencia fenotípica del VIH-1 del genotipo viral. El uso adecuado de abacavir y lamivudina puede realizarse siguiendo los algoritmos de resistencia actualmente recomendados.

No es probable la aparición de resistencias cruzadas entre abacavir o lamivudina y otras clases de fármacos antirretrovirales, por ej. IPs o INNTIs.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

FARMACOCINÉTICA

Dolutegravir

La farmacocinética de dolutegravir es similar entre sujetos sanos e infectados por el VIH. La variabilidad de farmacocinética (PK) de dolutegravir es de baja a moderada. En ensayos Fase I en sujetos sanos, el coeficiente de variación entre sujetos (CVb%) para el AUC y la $C_{máx}$ osciló entre ~20 y 40% y para la C_T desde el 30 al 65% a lo largo de los ensayos. La variabilidad entre sujetos de la farmacocinética de dolutegravir fue mayor en sujetos infectados por el VIH que en sujetos sanos. La variabilidad intrasujeto (CVw%) es menor que la variabilidad entre sujetos.

Absorción

Dolutegravir se absorbe rápidamente tras la administración oral, con una mediana de $T_{máx}$ de 2 a 3 horas después de la dosis, para la formulación en comprimido.

Los alimentos aumentaron el grado y enlentecieron la velocidad de absorción de dolutegravir. La biodisponibilidad de dolutegravir depende de la composición del alimento: el bajo, moderado y alto contenido en grasas de las comidas aumentó el $AUC_{(0-\infty)}$ de dolutegravir en un 33%, 41% y 66% respectivamente, aumentó la $C_{máx}$ en un 46%, 52% y 67% y prolongó la $T_{máx}$ a 3, 4 y 5 horas respectivamente desde las 2 horas en condiciones de ayuno. Estos aumentos pueden ser clínicamente relevantes en presencia de cierta resistencia a los inhibidores de la integrasa. Por lo tanto, se recomienda tomar dolutegravir con alimentos en aquellos pacientes infectados por el VIH con resistencia a los inhibidores de la integrasa.

No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de dolutegravir.

Distribución

Dolutegravir se une en gran porcentaje (>99%) a las proteínas plasmáticas humanas, en base a datos *in vitro*.

El volumen aparente de distribución en pacientes infectados por el VIH es de 17 l a 20 l, en base a un análisis farmacocinético poblacional. La unión de dolutegravir a las proteínas plasmáticas es independiente de la concentración de dolutegravir. La concentración de radiactividad total en sangre y plasma relacionada con el fármaco tuvo un promedio entre 0,441 y 0,535, indicando una asociación mínima de radiactividad con los componentes celulares de la sangre. La fracción no unida de dolutegravir en plasma se incrementa con niveles bajos de albúmina sérica (<35 g/l), como se ha observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Dolutegravir está presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En 13 sujetos no tratados previamente bajo una pauta estable de dolutegravir más abacavir/lamivudina, la concentración de dolutegravir en el LCR presentó un promedio de 18 ng/ml (comparable a la concentración plasmática no unida y por encima de la CI_{50}).



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Dolutegravir está presente en el tracto genital femenino y masculino. Las AUC en el fluido cervicovaginal, el tejido cervical y el tejido vaginal fueron 6-10% de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario. El AUC fue de un 7% en semen y de un 17% en tejido rectal de la correspondiente concentración en plasma en estado estacionario.

Biotransformación

Dolutegravir se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación vía UGT1A1 con un componente menor de CYP3A. Dolutegravir es el compuesto predominante que circula en plasma; la eliminación renal del principio activo sin metabolizar es baja (<1% de la dosis). El cincuenta y tres por ciento de la dosis total oral se excreta inalterada en las heces. Se desconoce si todo o parte de esto, se debe a la no absorción del principio activo o a la excreción biliar del glucuronidato conjugado, que puede ser degradado adicionalmente para formar el compuesto padre en el lumen del intestino. El treinta y dos por ciento de la dosis total oral se excreta en la orina, representada por el éter glucurónico de dolutegravir (18,9% de dosis total), metabolito por N-desalquilación (3,6% de la dosis total) y un metabolito formado por la oxidación en el carbono bencílico (3,0% de la dosis total).

Interacciones medicamentosas

In vitro, dolutegravir no mostró ninguna inhibición directa o débil (CI₅₀ > 50 µM) de las enzimas del citocromo P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 o MRP4.

In vitro, dolutegravir no indujo al CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las principales enzimas o transportadores.

In vitro, dolutegravir no fue un sustrato humano de OATP 1B1, OATP 1B3 ó OCT 1.

Eliminación

Dolutegravir tiene una vida media terminal de aproximadamente 14 horas. En base a análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento oral aparente (CL/F) es aproximadamente 1 L/h en pacientes infectados por el VIH.

Linealidad/No linealidad

La linealidad de la farmacocinética de dolutegravir es dependiente de la dosis y de la formulación. Tras la administración oral de formulaciones en comprimidos, dolutegravir mostró, en general, una farmacocinética no lineal con menores aumentos de exposición en plasma proporcional a la dosis de 2 a 100 mg; sin embargo, aparece un aumento en la exposición dosis proporcional a dolutegravir de 25 mg a 50 mg, para la formulación en comprimidos. Con 50 mg dos veces al día, la exposición durante 24 horas, aproximadamente se duplicó en comparación con 50 mg una vez al día.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

En un ensayo aleatorizado de búsqueda de dosis, sujetos infectados por el VIH tratados con monoterapia con dolutegravir (ING111521) mostraron actividad antiviral rápida y dependiente de la dosis, con una disminución media en el ARN del VIH-1 de 2,5 log₁₀ en el día 11 para una dosis de 50 mg. Esta respuesta antiviral se mantuvo durante 3 a 4 días después de la última dosis en el grupo de 50 mg.

La modelización PK/PD utilizando datos combinados de ensayos clínicos en pacientes con resistencia en la integrasa sugieren que aumentar la dosis de 50 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día puede aumentar la eficacia de dolutegravir en pacientes con resistencia en la integrasa y con opciones de tratamiento limitadas debido a la resistencia multi clase avanzada. La proporción de respondedores (<50 copias/ml de ARN HIV-1) en la semana 24 fue predicha para aumentar en torno a 4-18% en los sujetos con Q148 + ≥2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Aunque estos resultados simulados no han sido confirmados en ensayos clínicos, esta dosis alta puede considerarse en presencia de las mutaciones secundarias Q148 + ≥2 de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I en pacientes con tratamientos generales limitados debido a la resistencia multi clase avanzada. No hay datos clínicos sobre la seguridad ni la eficacia de la dosis de 100 mg dos veces al día. El tratamiento concomitante con atazanavir incrementa notablemente la exposición de dolutegravir y no se debe utilizar en combinación con dosis altas, ya que no se ha establecido la seguridad a la exposición resultante de dolutegravir.

Poblaciones especiales de pacientes

Niños

La farmacocinética de dolutegravir en 10 adolescentes (entre 12 y <18 años de edad) infectados por el VIH-1 y previamente tratados con antirretrovirales mostró que una dosis diaria oral de dolutegravir 50 mg da lugar a una exposición a dolutegravir comparable a la observada en adultos que recibieron Dolutegravir 50 mg por vía oral una vez al día. La farmacocinética se evaluó en 11 niños de 6 a 12 años de edad y demostró que la dosis de 25 mg una vez al día en pacientes que pesen por lo menos 20 kg y la dosis de 35 mg una vez al día en pacientes que pesen por lo menos 30 kg resultó en una exposición a dolutegravir comparable a la de los adultos. Además, los modelos farmacocinéticos poblacionales y análisis de simulación demostraron que la dosificación de los comprimidos de dolutegravir sobre una base de rangos de peso (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) en niños de al menos 6 años de edad pesando al menos 15 kg proporciona una exposición comparable a la observada en adultos (50 mg), con el menor rango de peso de 15 a < 20 kg correspondiente a 20 mg diarios.


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



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Pacientes de edad avanzada

El análisis farmacocinético poblacional de dolutegravir utilizando datos en adultos infectados por el VIH-1 mostró que no había ningún efecto clínicamente relevante de la edad sobre la exposición a dolutegravir. Los datos farmacocinéticos para dolutegravir en sujetos de >65 años de edad son limitados.

Insuficiencia renal

El aclaramiento renal del principio activo inalterado, es una vía de eliminación menor para dolutegravir. Se realizó un estudio sobre la farmacocinética de dolutegravir en sujetos con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) emparejados con controles sanos. La exposición a dolutegravir disminuyó aproximadamente un 40% en sujetos con insuficiencia renal grave. Se desconoce el mecanismo de disminución. No se considera necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Dolutegravir no se ha estudiado en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática

Dolutegravir se metaboliza y elimina principalmente por el hígado. Se administró una dosis única de 50 mg de dolutegravir a 8 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y a 8 controles sanos adultos emparejados. Mientras que la concentración total dolutegravir en plasma fue similar, se observó un aumento, entre 1,5 y 2 veces, en la exposición a dolutegravir libre en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con controles sanos. No se considera necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de dolutegravir.

Polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de fármacos

No hay evidencia de que los polimorfismos comunes en las enzimas de metabolización de fármacos alteren la farmacocinética de dolutegravir de forma clínicamente significativa. En un metaanálisis utilizando las muestras farmacogenómicas recogidas en ensayos clínicos en sujetos sanos, los sujetos con genotipos UGT1A1 (n=7) con un metabolismo reducido frente a dolutegravir, presentaron un aclaramiento de dolutegravir un 32% más bajo y un AUC un 46% superior en comparación a los sujetos con genotipos asociados con metabolismo normal vía UGT1A1 (n=41).

Género

Los estudios realizados hasta la fecha no revelaron ningún efecto clínicamente relevante del género en la exposición a dolutegravir.


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



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Raza

Los estudios realizados en adultos no revelaron ningún efecto clínicamente relevante de la raza en la exposición a dolutegravir. La farmacocinética de dolutegravir tras la administración oral de una dosis única a sujetos japoneses pareció ser similar a los parámetros observados en sujetos occidentales (Estados Unidos).

Coinfección con Hepatitis B o C

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la coinfección con el virus de la hepatitis C no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a dolutegravir. Los datos sobre sujetos con coinfección con hepatitis B son limitados.

Lamivudina+abacavir

Absorción

Abacavir y lamivudina se absorben bien y rápidamente en el tracto gastrointestinal tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta de abacavir y lamivudina por vía oral en adultos es de, aproximadamente, el 83% y del 80 – 85% respectivamente. El tiempo medio hasta las concentraciones séricas máximas (t_{max}) es de aproximadamente 1,5 horas y 1 hora para abacavir y lamivudina respectivamente. Tras una dosis única de 600 mg de abacavir, la C_{max} media (CV) es 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%) y el AUC_{∞} medio (CV) es 11,95 $\mu\text{g.h/ml}$ (21%). Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg/día de lamivudina por vía oral, durante 7 días, la C_{max} media (CV) en estado de equilibrio es 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26%) y el AUC medio (CV) es 8,87 $\mu\text{g.h/ml}$ (21%).

Distribución

Los ensayos realizados con abacavir y lamivudina administrados por vía intravenosa mostraron que el volumen aparente medio de distribución es 0,8 y 1,3 l/kg, respectivamente. Los estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas indican que abacavir se une sólo en una proporción baja a moderada (~49%) a las proteínas del plasma humano a concentraciones terapéuticas. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra *in vitro* una unión a proteínas plasmáticas limitada (< 36%). Esto indica una escasa probabilidad de interacciones con otros medicamentos por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.

Los datos muestran que abacavir y lamivudina penetran en el sistema nervioso central (SNC) y alcanzan el líquido cefalorraquídeo (LCR). Ensayos realizados con abacavir muestran una relación LCR con respecto al AUC plasmática entre el 30 y el 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas son 9 veces superiores a la CI_{50} de abacavir de 0,08 $\mu\text{g/ml}$ ó 0,26 μM cuando se



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

administran 600 mg de abacavir dos veces al día. Las relaciones medias de concentración en LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2 - 4 horas de la administración por vía oral fueron, aproximadamente, de 12%. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el SNC de lamivudina y su relación con la eficacia clínica.

Biotransformación

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de la dosis administrada por vía renal, como compuesto inalterado. Las principales vías metabólicas en el hombre son mediante la alcohol deshidrogenasa y por glucuronidación para producir el ácido 5'-carboxílico y el 5'-glucurónido que representan alrededor del 66% de la dosis excretada en la orina.

El metabolismo de lamivudina constituye una vía menor de eliminación. El aclaramiento de lamivudina se realiza predominantemente mediante excreción renal del fármaco inalterado. La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5 - 10%).

Eliminación

El valor medio de la semivida de abacavir es de, aproximadamente, 1,5 horas. Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg de abacavir dos veces al día por vía oral, no se produce una acumulación significativa de abacavir. La eliminación de abacavir tiene lugar a través del metabolismo hepático con la posterior excreción de metabolitos principalmente en la orina. Los metabolitos y el abacavir inalterado representan un 83% de la dosis administrada de abacavir en la orina, siendo el resto eliminado en heces.

La semivida de eliminación de lamivudina observada es de 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (> 70%) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Ensayos realizados en pacientes con insuficiencia renal, demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. No se recomienda el uso de la dosis fija combinada de lamivudina 300 mg+abacavir (como sulfato) 600 mg en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, ya que no se puede hacer el ajuste de dosis necesario

Poblaciones especiales

Niños

Abacavir se absorbe bien y rápidamente cuando se administran a niños las formulaciones orales. Los estudios farmacocinéticos pediátricos han demostrado que la administración de la dosis una vez al día proporciona un



AUC24 equivalente a la administración dos veces al día de la dosis diaria total para ambas formulaciones, comprimidos y solución oral.

La biodisponibilidad absoluta de lamivudina (aproximadamente de 58 al 66%) fue menor y más variable en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos pediátricos con formulaciones en comprimidos han demostrado que la dosis una vez al día proporciona un AUC24 equivalente a la dosis dos veces al día de la misma dosis diaria total

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

En adultos o adolescentes de peso mayor a 40 kg se debe administrar 1 comprimido recubierto de dolutegravir 50 mg junto con 1 comprimido recubierto que contiene lamivudina 300 mg+abacavir (como sulfato) 600 mg.

Ambos comprimidos recubiertos pueden tomarse con o sin alimentos.

Existen distintas preparaciones disponibles de dolutegravir, abacavir o lamivudina por separado para los casos en donde se requiera la interrupción o un ajuste de la dosis en alguno de los principios activos. En estos casos, el médico se debe referir al prospecto de cada uno de los fármacos.

Dolutegravir

Dosificación recomendada cuando dolutegravir se administra junto con ciertas drogas

La dosis de dolutegravir (50 mg) es insuficiente cuando se coadministra con drogas enumeradas en Tabla 1, pudiendo disminuir las concentraciones de dolutegravir. Por lo tanto, se recomienda el siguiente régimen de dosificación:

Tabla 1 - Dosis recomendadas para dolutegravir cuando se coadministra con ciertas drogas

Droga coadministrada	Recomendación de dosis
Rifampicina, carbamazepina, rifampicina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, Hierba de San Juan	Se debe administrar un comprimido adicional de 50 mg de dolutegravir, luego de 12 horas de la administración de los comprimidos recubiertos contenidos en el kit Zevuvir ABC Pack (dolutegravir , lamivudina+abacavir)

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis de dolutegravir, debe tomar dolutegravir tan pronto como sea posible, siempre y cuando la siguiente toma no sea antes de 4 horas. Si la siguiente toma es antes de 4 horas, el paciente no debe tomar



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

la dosis olvidada y simplemente debe reanudar la pauta de dosificación habitual.

Pacientes con edad avanzada

Hay datos insuficientes sobre pacientes de 65 años y mayores, y no hay evidencia de que requieran una dosis diferente a los pacientes adultos más jóvenes.

Población pediátrica

No se estableció aún la seguridad y eficacia de dolutegravir en menor de 6 años o con menos de 15 kg de peso. No hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica de dolutegravir en niños y adolescentes, en presencia de resistencia a un inhibidor de integrasa.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis con insuficiencia renal leve, moderada o grave (Clearance de creatinina <30 ml/min, sin diálisis). No se dispone de datos en pacientes que reciben diálisis, aunque no se esperan diferencia farmacocinéticas en esta población.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child- Pugh grado A o B). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C), por lo tanto, dolutegravir debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Lamivudina+abacavir

Para asegurar la administración completa de la dosis, los comprimidos se deben tragar sin partir.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la dosis fija combinada de lamivudina+ abacavir en niños que pesen menos de 25 kg.

Pacientes con edad avanzada

Actualmente no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años de edad. Se recomienda un cuidado especial en este grupo de edad debido a cambios asociados con la edad, tales como una disminución en la función renal y alteraciones en los parámetros hematológicos.



Laboratorios
RICHMOND

ZEUVIR® ABC PACK

Insuficiencia renal

No está recomendado el uso de la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min ya que no se puede hacer el ajuste de la dosis necesario

Insuficiencia hepática

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, por lo tanto el empleo de la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir no está recomendado a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child- Pugh 5-6) se requiere un control estrecho, incluyendo una monitorización de los niveles de abacavir en plasma si es posible

CONTRAINDICACIONES

Dolutegravir

Hipersensibilidad a dolutegravir o a alguno de los excipientes.
Administración concomitante con dofetilida.

Lamivudina+abacavir

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la dosis fija combinada.

ADVERTENCIAS

Dolutegravir

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Resistencia a los inhibidores de la integrasa de especial interés

La decisión de usar dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa debe tener en cuenta que la actividad de dolutegravir está considerablemente comprometida en cepas virales con las mutaciones Q148+≥2 mutaciones secundarias de G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. La medida en que dolutegravir proporciona eficacia adicional en presencia de tal resistencia a los inhibidores de la integrasa es incierta.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad con dolutegravir, y se caracterizaron por erupción, síntomas constitucionales y a veces disfunción de órganos, incluyendo reacciones hepáticas graves. Si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, erupción grave o erupción acompañada de una elevación de las enzimas hepáticas, fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, eosinofilia, angioedema), se debe interrumpir inmediatamente dolutegravir y el resto de medicamentos sospechosos. Se debe vigilar el estado clínico incluyendo aminotransferasas hepáticas y bilirrubina. La demora en el cese del tratamiento con dolutegravir u otros principios activos sospechosos después de la aparición de hipersensibilidad, puede ocasionar una reacción alérgica potencialmente mortal.


Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH que presentan una deficiencia inmunitaria grave en el momento de instaurar un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o localizadas por micobacterias y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*.

Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

En algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, se observaron aumentos de las pruebas bioquímicas hepáticas, compatibles con el síndrome de reconstitución inmune, al comienzo del tratamiento con dolutegravir. Se recomienda vigilar la bioquímica hepática en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C.

Debe prestarse especial atención al iniciar o mantener un tratamiento eficaz para la hepatitis B (remitiéndose a las directrices de tratamiento) cuando se comience un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes coinfectados con hepatitis B.


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



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Infecciones oportunistas

Se debe advertir a los pacientes que dolutegravir o cualquier otro tratamiento antirretroviral no cura la infección por el VIH y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

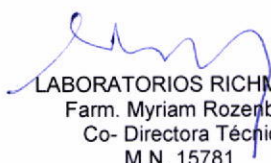
Interacciones medicamentosas

Se deben evitar los factores que disminuyan la exposición a dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. Esto incluye la administración concomitante con medicamentos que reducen la exposición a dolutegravir (por ejemplo: antiácidos que contengan magnesio/aluminio, suplementos de hierro y calcio, preparados multivitamínicos y agentes inductores, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), tipranavir/ritonavir, rifampicina, hierba de San Juan y ciertos medicamentos antiepilépticos).

Dolutegravir aumentó las concentraciones de metformina. Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la administración concomitante de dolutegravir con metformina. La metformina se elimina por vía renal y por lo tanto, es importante monitorear la función renal cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir. Esta combinación puede aumentar el riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina estadio 3a [ClCr] 45 – 59 ml/min) y se recomienda una estrecha vigilancia. Muy probablemente se deba considerar una reducción de la dosis de metformina.

Osteonecrosis

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


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



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Lamivudina+abacavir

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Reacciones de hipersensibilidad

Abacavir está asociado a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas por fiebre y/o erupción con otros síntomas que indican implicación multiorgánica. Se han observado RHS con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales, y en algunos casos han sido mortales, cuando no se han tratado adecuadamente.

El riesgo de que ocurran RHS con abacavir es alto para pacientes portadores del alelo HLA-B*5701. Sin embargo, las RHS con abacavir se notificaron con menor frecuencia en pacientes que no eran portadores de este alelo.

Por tanto, se debe seguir lo siguiente:

- Se debe documentar el estatus del HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento. La dosis fija combinada de lamivudina+abacavir nunca se debe iniciar en pacientes con HLA-B*5701 positivo, ni en pacientes con HLAB* 5701 negativo que hayan tenido sospecha de RHS a abacavir en tratamientos previos con medicamentos que contenían abacavir

- **La dosis fija combinada de lamivudina+acabavir se debe interrumpir inmediatamente**, incluso en ausencia del alelo HLA-B*5701 si se sospecha de RHS. El retraso en la interrupción del tratamiento con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir tras el comienzo de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que pueda ser potencialmente mortal.

- Tras la interrupción del tratamiento con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir por razones de sospecha de RHS, no se debe reiniciar el tratamiento ni con **la dosis fija combinada ni con ningún otro medicamento que contenga abacavir.**

- Si se reinicia el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir tras una sospecha de

RHS a abacavir puede ocasionar una reaparición de los síntomas en horas. Esta recurrencia es normalmente más grave que la inicial y puede incluir una hipotensión que puede ser potencialmente mortal y ocasionar la muerte.

- Con el fin de evitar un reinicio del tratamiento con abacavir, a los pacientes que hayan sufrido una sospecha de RHS a abacavir se les debe indicar que se deshagan de los comprimidos de la combinación en dosis fija de lamivudina+abacavir que les queden.



Descripción clínica de la RHS a abacavir

Las RHS han sido bien caracterizadas durante los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización.

Los síntomas normalmente aparecen en las primeras seis semanas (la mediana de tiempo de aparición es de 11 días) desde el inicio del tratamiento con abacavir, **aunque estas reacciones pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento.**

En casi todas las RHS aparecerán fiebre y/o erupción. Otros signos y síntomas que han sido observados como parte de las RHS se describen en detalle en la sección Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas incluyendo síntomas respiratorios y gastrointestinales. De forma importante, estos síntomas **pueden dar lugar a que se diagnostique equivocadamente una RHS como una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis.**

Los síntomas relacionados con RHS empeoran al continuar el tratamiento y pueden poner en peligro la vida del paciente. Generalmente, estos síntomas se resuelven tras suspender la administración de abacavir.

Raramente, pacientes que han interrumpido el tratamiento con abacavir por otras razones que no eran síntomas de RHS también han sufrido reacciones potencialmente mortales al cabo de unas horas tras reiniciar el tratamiento con abacavir. El reinicio del tratamiento en estos pacientes se debe hacer en un lugar donde haya disponibilidad de asistencia médica.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorear los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Pancreatitis

Se ha comunicado la aparición de pancreatitis, pero la relación causal con el tratamiento con lamivudina y abacavir es incierta.

Riesgo de fracaso virológico

- Terapia triple con nucleósidos: Ha habido informes de una elevada tasa de fracaso virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando abacavir y lamivudina se combinaron con tenofovir disoproxil fumarato en un régimen de una vez al día.

- El riesgo de fracaso virológico con los comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina+abacavir puede ser mayor que con otras opciones terapéuticas



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de los comprimidos de dos fija combinada de lamivudina+abacavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Los comprimidos de dos fija combinada de lamivudina+abacavir no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser controlados de acuerdo a la práctica estándar. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Pacientes coinfectados con el virus hepatitis B o C crónica

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antivírico concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto para estos medicamentos.

Si utiliza lamivudina de forma concomitante para el tratamiento del VIH y el virus de la hepatitis B (VHB), puede encontrar información adicional relacionada con el uso de lamivudina en el tratamiento de la infección por hepatitis B en la Ficha Técnica de productos que contengan lamivudina que estén indicados para el tratamiento del VHB.

Si se interrumpe el tratamiento con los comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina+abacavir en pacientes coinfectados por el VHB, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB, ya que la retirada de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de



nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo denominado PCP). Cuando sea necesario se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, 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.

Infecciones oportunistas

Los pacientes deben saber que Los comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina+abacavir o cualquier tratamiento antirretroviral no cura la infección por VIH, y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Infarto de miocardio

Estudios observacionales han mostrado una asociación entre el infarto de miocardio y el uso de abacavir. Los pacientes estudiados fueron principalmente pacientes tratados previamente con antirretrovirales. Los datos de los ensayos clínicos mostraron un número limitado de infartos de miocardio y no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. En general los datos disponibles de



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

cohortes observacionales y de ensayos aleatorizados muestran algunas contradicciones, por lo que no se puede confirmar ni negar una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto de miocardio. Hasta la fecha, no hay un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. Cuando se prescriba los comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina+abacavir, se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo fumar, la hipertensión y la hiperlipidemia).

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir

Se deben evitar todos los factores que disminuyan la exposición a dolutegravir en presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa.

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo por uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir el efecto terapéutico de dolutegravir (ver Tabla 2). La administración concomitante de dolutegravir y otros medicamentos que inhiben estas enzimas, puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 2). La absorción de dolutegravir se ve reducida por ciertos agentes antiácidos (ver Tabla 2).

Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

In vivo, dolutegravir no tuvo un efecto sobre midazolam, sustrato de CYP3A4. En base a estos datos *in vivo* y/o *in vitro*, no se espera que dolutegravir afecte a la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de cualquier enzima principal o transportador como CYP3A4, CYP2C9 y P-gp).

In vitro, dolutegravir inhibe el transportador 2 renal de cationes orgánicos (OCT2) y el transportador de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE) 1. *In vivo*, se observó en pacientes una disminución del 10-14% en el aclaramiento de creatinina (fracción de secreción dependiente de OCT2 y del transportador MATE- 1). *In vivo*, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción es dependiente de OCT2 o MATE-1 (por ejemplo, dofetilida, metformina) (ver Tabla 2).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales de recaptación, transportadores de aniones orgánicos



(OAT1) y OAT3. En base a la ausencia de efecto sobre la farmacocinética *in vivo* del sustrato de OAT tenofovir, la inhibición *in vivo* de OAT1 es poco probable. No se ha estudiado la inhibición de OAT3 *in vivo*.

Dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos en los que la excreción dependa de OAT3.

Las interacciones establecidas y teóricas con antirretrovirales seleccionados y medicamentos no antirretrovirales se incluyen en la Tabla 2.

Tabla de interacciones

Las interacciones entre dolutegravir y los medicamentos concomitantes se incluyen en la Tabla 2 (aumento se indica como "↑", disminución como "↓", ningún cambio como "↔", área bajo la curva de concentración *versus* tiempo como "AUC", concentración máxima observada como "C_{máx}", concentración al final del intervalo de dosificación como "C_τ").

Tabla 2 - Interacciones medicamentosas de dolutegravir

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
Agentes antivirales VIH-1		
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{máx} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirina ↔ (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	Etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. Dolutegravir no se debe utilizar con etravirina sin administración concomitante de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes con resistencia a INI.
Lopinavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{máx} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{máx} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	No es necesario ajuste de dosis.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{máx} ↓ 39% C _T ↓ 75% Efavirenz ↔ (controles históricos) (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con efavirenz. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz
Nevirapina	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una reducción en la exposición similar a la observada con efavirenz debido a la inducción)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administran de forma concomitante con nevirapina. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan nevirapina
Rilpivirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{máx} ↑ 13% C _T ↑ 22% Rilpivirina ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{máx} ↓ 3% C _T ↓ 8% Tenofovir ↔	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Inhibidores de la proteasa</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{máx} ↑ 50% C _T ↑ 180% Atazanavir ↔ (controles históricos) (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis. Dolutegravir no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir debido a la falta de datos.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{máx} ↑ 34% C _T ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibición de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis. Dolutegravir no debe ser administrado a dosis superiores a 50 mg dos veces al día en combinación con atazanavir debido a la falta de datos.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{máx} ↓ 47% C _T ↓ 76% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con tipranavir/ritonavir. En pacientes pediátricos la dosis diaria en función del peso debe ser administrada dos veces al día. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación.
Fosamprenavir/ ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{máx} ↓ 24% C _T ↓ 49% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario un ajuste de dosis en ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se deben considerar combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ritonavir.
Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{máx} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ajuste de dosis.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{máx} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	No es necesario ajuste de dosis.
Otros agentes antivirales		
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{máx} ↑ 5% C _T ↑ 8% Boceprevir ↔ (controles históricos)	No es necesario ajuste de dosis.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{máx} ↑ 29% C _T ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no modificó la concentración plasmática de dolutegravir de forma clínicamente significativa. Dolutegravir no modificó la concentración plasmática daclatasvir. No es necesario ajuste de dosis.
Otros agentes		
Antiarrítmicos		
Dofetilida	Dofetilida ↑ (No estudiado, potencial aumento mediante la inhibición del transportador OCT2)	La administración concomitante de dolutegravir y dofetilida está contraindicada debido a la potencial toxicidad, amenazante para la vida, causada por la alta concentración de dofetilida.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

<i>Anticonvulsivantes</i>		
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{máx} ↓ 33% C _T ↓ 73%	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con carbamazepina. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas a la carbamazepina.
Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A, se espera una reducción similar en la exposición tal y como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con estos inductores metabólicos. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan estos inductores metabólicos.
<i>Agentes antimicóticos azoles</i>		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (No estudiado)	No es necesario ajuste de dosis. En base a datos de otros inhibidores de la CYP3A4, no se espera un aumento marcado.
<i>Medicamentos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓ (No estudiado, es de esperar una disminución debido a la inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A se espera una reducción similar en la exposición tal como se observa con la carbamazepina)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con la hierba de San Juan. Para los pacientes con resistencia a los INI se deben utilizar, siempre que sea posible, alternativas que no incluyan la hierba de San Juan.
<i>Antiácidos y suplementos</i>		
Antiácidos que contengan aluminio /magnesio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{máx} ↓ 72% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los antiácidos que contengan aluminio/magnesio se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de dolutegravir).
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{máx} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Complejo de unión a iones polivalentes)	Los suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos se deben tomar bien distanciados en tiempo respecto a la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes de la administración de dolutegravir).



Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{máx} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
Multivitámicos	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{máx} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Complejo de unión a iones polivalentes)	
<i>Corticosteroides</i>		
Prednisona	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{máx} ↑ 6% C _t ↑ 17%	No es necesario ajuste de dosis.
<i>Antidiabéticos</i>		
Metformina	Metformina ↑ Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir una vez al día: Metformina AUC ↑ 79% C _{máx} ↑ 66% Cuando se administra de forma concomitante con 50 mg de dolutegravir dos veces al día: Metformina AUC ↑ 145 % C _{máx} ↑ 111%	Con el fin de mantener el control glucémico, se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie e interrumpa la coadministración de dolutegravir con metformina. En pacientes con insuficiencia renal moderada se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se administre de forma concomitante con dolutegravir, debido al mayor riesgo de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal moderada debido al aumento de la concentración de metformina.
<i>Antimicrobianos</i>		
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{máx} ↓ 43% C _t ↓ 72% (inducción de enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con rifampicina en la ausencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación.
Rifabutina	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{máx} ↑ 16% C _t ↓ 30% (inducción de UGT1A1 y CYP3A)	No es necesario ningún ajuste de dosis.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinil estradiol (EE) y Norelgestromina (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{máx} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{máx} ↓ 11%	Dolutegravir no afectó a la farmacodinámica de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) ni progesterona. No es necesario un ajuste de dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran de forma concomitante con dolutegravir.
<i>Analgésicos</i>		
Metadona	Dolutegravir ↔ Metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{máx} ↔ 0% C _t ↓ 1%	No es necesario ningún ajuste de dosis de ninguno de ellos.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Lamivudina+ abacavir

Uno de los medicamentos presentes en este kit es una dosis fija combinada que contiene abacavir+ lamivudina, por tanto, cualquiera de las interacciones identificadas para estas drogas individualmente, son relevantes para ese medicamento.

Los ensayos clínicos han demostrado que no hay interacciones significativas desde el punto de vista clínico entre abacavir y lamivudina.

Abacavir se metaboliza por las enzimas UDP-glucuroniltransferasa (UGT) y alcohol deshidrogenasa; la administración concomitante con inductores o inhibidores de las enzimas UGT o con compuestos eliminados a través de la enzima alcohol deshidrogenasa puede alterar la exposición a abacavir. Lamivudina se elimina por vía renal. La secreción renal activa de lamivudina en la orina es mediada a través de transportadores de cationes orgánicos (TCOs); la administración conjunta de lamivudina con inhibidores de TCO puede aumentar la exposición a lamivudina.

Abacavir y lamivudina no son metabolizados significativamente por enzimas del citocromo P450 (tales como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6), ni tampoco inhiben o inducen este sistema enzimático.

Por lo tanto, hay una baja probabilidad de interacciones con antirretrovirales inhibidores de la proteasa, no-nucleósidos y otros medicamentos metabolizados por enzimas del citocromo P450.

No se debe agregar a este tratamiento ningún otro medicamento que contenga lamivudina



Tabla 3 - Interacciones medicamentosas de lamivudina+abacavir

Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Cambio en la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración concomitante
MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES		
Didanosina /Abacavir	Interacción no estudiada	No se requiere un ajuste de dosis
Didanosina/Lamivudina	Interacción no estudiada	
Zidovudina/ Abacavir	Interacción no estudiada	
Zidovudina/Lamivudina Zidovudina 300 mg n dosis única Lamivudina 150 mg en dosis única	Lamivudina: AUC ↔ Zidovudina: AUC ↔	
Emtricitabina/Lamivudina	Interacción no estudiada	Debido a las similitudes, a combinación en dosis fija de lamivudina+abacavir no debe ser administrado de forma concomitante con otros análogos de citidina, como la emtricitabina.
MEDICAMENTOS ANTIINFECCIOSOS		
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir	Interacción no estudiada	No es necesario ajustar la dosis de la combinación en dosis fija de lamivudina+abacavir. Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deben ser vigilados clínicamente. No se han estudiado dosis altas de trimetoprima/ sulfametoxazol para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) y la toxoplasmosis, por lo que se debe evitar
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg en dosis única)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibición del transportador de cationes orgánicos)	
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis
Rifampicina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

ANTICONVULSIVANTES		
Fenobarbital/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Fenobarbital/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Fenitoína/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis. Monitorear las concentraciones de fenitoína.
ANTI-HISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2 DE HISTAMINA)		
Ranitidina/Abacavir	Interacción no estudiada	No se requiere un ajuste de dosis.
Ranitidina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa poco probable. Ranitidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	
Cimetidina/Abacavir	Interacción no estudiada.	No se requiere un ajuste de dosis
Cimetidina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa poco probable. Cimetidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	
CITOTÓXICOS		
Cladribina/Lamivudina.	Interacción no estudiada. La lamivudina <i>in vitro</i> inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre la lamivudina y la cladribina.	Por lo tanto, se desaconseja el uso concomitante de lamivudina con cladribina
OPIOIDES		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg una vez al día durante 14 días/600 mg en dosis única, a continuación, 600 mg dos veces al día durante 14 días)	Abacavir: AUC ↔ Cmax ↓35% Metadona: CL/F ↑22%	No se requiere un ajuste de dosis de Los comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina+abacavir. El ajuste de la dosis de metadona es poco probable en la mayoría de los pacientes; ocasionalmente puede que sea necesaria la reevaluación de la metadona.
Metadona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	



RETINOIDES		
Compuestos retinoides (ej. isotretinoína)/Abacavir	Interacción no estudiada. Posible interacción dado que comparten la misma vía de eliminación a través de la alcohol deshidrogenasa	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis
Compuestos retinoides (ej. isotretinoína)/Lamivudina No hay estudios sobre interacciones de medicamentos	Interacción no estudiada.	
MISCELÁNEA		
Etanol/Abacavir (0,7 g/kg en dosis única/600 mg en dosis única)	Abacavir: AUC ↑41% Etanol: AUC ↔ (Inhibición de la alcohol deshidrogenasa)	No se requiere un ajuste de dosis.
Etanol/Lamivudina	Interacción no estudiada	No se requiere un ajuste de dosis.
Solución de sorbitol (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) / Lamivudina	Dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de Los comprimidos de dosis fija combinada de lamivudina+abacavir con medicamentos que contienen sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej. xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar una monitorización más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica

Abreviaturas: ↑ = aumento; ↓ = disminución; ↔ = ningún cambio significativo; AUC = área bajo la curva de concentraciones en función del tiempo; C_{max} = concentración máxima observada; CL/F = aclaramiento oral aparente

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Dolutegravir

Dolutegravir no fue mutagénico ni clastogénico en pruebas *in vitro* en bacterias y células cultivadas de mamíferos, ni en un ensayo de micronúcleos en roedores *in vivo*. Dolutegravir no fue carcinogénico en estudios a largo plazo en ratones y ratas.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Dolutegravir no afectó a la fertilidad masculina ni femenina en ratas a dosis de hasta 1.000 mg/kg/día, la dosis más alta probada (24 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC).

La administración oral de dolutegravir a ratas preñadas a dosis de hasta 1.000 mg/kg al día desde los 6 a los 17 días de gestación no provocó toxicidad materna, ni toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (27 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC).

La administración oral de dolutegravir a conejos hembra preñadas a dosis de hasta 1000 mg/kg al día desde los 6 a los 18 días de gestación no provocó toxicidad para el desarrollo o teratogenicidad (0,40 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC). En conejos, la toxicidad materna (disminución del consumo de comida, escasa/nula deposición/micción, ganancia de peso corporal suprimida) se observó a los 1.000 mg/kg (0,40 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en el AUC).

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas, la administración de dolutegravir dio lugar a dos muertes de crías a 75 mg/kg/día. Durante el período predestete del tratamiento, la ganancia de peso medio corporal disminuyó en este grupo de edad, persistiendo esta disminución a lo largo de todo el estudio para las hembras durante el período de postdestete. La exposición sistémica a dolutegravir en esta dosis (basada en el AUC) fue aproximadamente 17-20 veces más alto que en los seres humanos a la exposición pediátrica recomendada. No se identificaron nuevos órganos diana en jóvenes en comparación con adultos. En el estudio de desarrollo pre/post-alumbramiento en ratas, se observó una disminución del peso de la descendencia en desarrollo durante la lactancia a dosis tóxicas para la madre (aproximadamente 27 veces la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada).

Se ha evaluado el efecto del tratamiento diario prolongado con dosis altas de dolutegravir en estudios de toxicidad por dosis orales repetidas en ratas (hasta 26 semanas) y en monos (hasta 38 semanas). El efecto principal de dolutegravir fue intolerancia o irritación gastrointestinal en ratas y monos a dosis que producen exposición sistémica de aproximadamente 21 y 0,82 veces la exposición clínica humana de 50 mg dos veces al día basada en las AUC, respectivamente. Dado que se considera que la intolerancia gastrointestinal (GI) se debe a la administración local del principio activo, las medidas en mg/kg o mg/m² son apropiadas para cubrir con seguridad esta toxicidad. La intolerancia GI en monos se produjo a 15 veces la dosis equivalente en humanos en mg/kg (en base a una persona de 50 kg) y 5 veces la dosis equivalente en humanos en mg/m² para una dosis clínica de 50 mg dos veces al día.


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



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Lamivudina+abacavir

No se dispone de datos en animales sobre los efectos de la combinación de abacavir y lamivudina, a excepción de un resultado negativo en el test de micronúcleos en ratas *in vivo*.

Ni abacavir, ni lamivudina fueron mutagénicos en pruebas con bacterias, pero al igual que otros análogos de nucleósidos, ambos inhiben la replicación del ADN celular en ensayos *in vitro* en mamíferos tales como el ensayo de linfoma en ratón. Los resultados de un test de micronúcleos en ratas *in vivo* con abacavir y lamivudina en combinación fueron negativos.

Lamivudina no ha mostrado actividad genotóxica en estudios *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas hasta 40-50 veces más elevadas que las concentraciones plasmáticas clínicas. Abacavir tiene una débil posibilidad de originar lesiones cromosómicas tanto *in vitro* como *in vivo* a las concentraciones elevadas estudiadas.

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de una combinación de abacavir y lamivudina. En estudios de carcinogenicidad a largo plazo por vía oral realizados con ratas y ratones se demostró la ausencia de potencial carcinogénico de lamivudina. Los estudios de carcinogenicidad realizados con abacavir administrado por vía oral en ratones y ratas, demostraron un incremento en la incidencia tanto de tumores malignos como no malignos. Los tumores malignos aparecieron en la glándula del prepucio de machos y en el clítoris de hembras de ambas especies, así como en glándula tiroides de machos de rata y en el hígado, vejiga urinaria, ganglios linfáticos y debajo de la piel de hembras de rata.

La mayoría de estos tumores aparecieron a la concentración de abacavir más elevada de 330 mg/kg/día en ratones y de 600 mg/kg/día en ratas. El tumor de la glándula del prepucio resultó ser una excepción, apareciendo a una dosis de 110 mg/kg. La exposición sistémica en el nivel de no-efecto en ratas y ratones fue equivalente a 3 y 7 veces la exposición sistémica en humanos durante el tratamiento. Si bien se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, estos datos sugieren que el riesgo de carcinogenicidad en humanos se ve compensado por el posible beneficio clínico.

Toxicidad a dosis repetidas

En los estudios toxicológicos, el tratamiento con abacavir demostró incrementar el peso del hígado en ratas y monos. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. No existe evidencia a partir de los estudios clínicos de que abacavir sea hepatotóxico. Además, en el hombre no se ha observado autoinducción del metabolismo de abacavir o inducción del metabolismo de otros fármacos metabolizados en el hígado.

Se observó una leve degeneración del miocardio en el corazón de ratones y ratas tras la administración de abacavir durante dos años. Las exposiciones sistémicas resultaron equivalentes a 7 – 24 veces la exposición sistémica



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

esperada en humanos. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.

En estudios de toxicidad reproductiva en animales se observó que lamivudina y abacavir atraviesan la placenta.

Lamivudina no resultó ser teratogénica en los estudios con animales, pero existieron indicios de un incremento en las muertes embrionarias tempranas en conejos con exposiciones sistémicas relativamente bajas, comparables a las alcanzadas en humanos. En las ratas no se observó un efecto similar, incluso con una exposición sistémica muy elevada.

Se demostró la existencia de toxicidad debida a abacavir para el embrión en desarrollo y para el feto en ratas pero no en conejos. Estos hallazgos incluyeron una disminución del peso corporal fetal, edema fetal, un aumento de las variaciones en el esqueleto/malformaciones, muertes intrauterinas prematuras y abortos. No se puede extraer ninguna conclusión con respecto al potencial teratogénico de abacavir debido a su toxicidad embriofetal.

En un estudio de fertilidad realizado en ratas, se ha demostrado que abacavir y lamivudina carecen de efecto alguno sobre la fertilidad de machos o hembras.

Dolutegravir

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil (MEEF) se deben someter a pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento con dolutegravir. Las MEEF que estén tomando dolutegravir deben utilizar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Embarazo

Los datos preliminares de un estudio de farmacovigilancia indican un aumento de la incidencia de defectos del tubo neural (0,9 %) en madres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción comparado con madres expuestas a tratamientos sin dolutegravir (0,1 %). La incidencia de los defectos del tubo neural en la población general oscila entre 0,5-1 caso por cada 1.000 recién nacidos vivos (0,05-0,1 %). Ya que los defectos del tubo neural tienen lugar en las 4 primeras semanas del desarrollo fetal (momento en que se sellan los tubos neurales), este posible riesgo afecta a mujeres expuestas a dolutegravir en el momento de la concepción y en el inicio del embarazo. Debido al posible riesgo de defectos del tubo neural, dolutegravir no se debe utilizar durante el primer trimestre salvo que no exista alternativa.

Más de 1.000 desenlaces clínicos tras la exposición de mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre no indican prueba alguna de que aumente el riesgo de malformaciones ni efectos negativos neonatales/para el feto. No obstante, dado que se desconoce el mecanismo mediante el cual dolutegravir puede interferir en el embarazo humano, no es posible confirmar la seguridad del uso durante el segundo y tercer trimestre. Dolutegravir solo se debe utilizar



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

durante el segundo y tercer trimestre de embarazo cuando el beneficio esperado justifique el posible riesgo para el feto.

En estudios de toxicología para la reproducción animal, no se detectaron resultados adversos en el desarrollo, incluidos defectos del tubo neural. Se demostró que dolutegravir atraviesa la placenta en animales

Lamivudina+abacavir

Embarazo

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en mujeres embarazadas y en consecuencia, para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos en animales, así como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

Estudios con abacavir en animales han mostrado toxicidad en el desarrollo del embrión y del feto en las ratas, pero no en conejos. Los estudios con lamivudina en animales mostraron un aumento en las muertes embrionarias tempranas en conejos pero no en ratas. Tanto lamivudina como abacavir pueden inhibir la replicación del ADN celular y abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. En los seres humanos se ha demostrado que ocurre transferencia placentaria de abacavir y lamivudina.

En mujeres embarazadas tratadas con abacavir, más de 800 casos de exposición después del primer trimestre y más de 1.000 casos de exposición después del segundo y tercer trimestre indican que no hay toxicidad malformativa fetal/neonatal. En mujeres embarazadas tratadas con lamivudina, más de 1.000 casos de exposición después del primer trimestre y más de 1.000 casos de exposición después del segundo y tercer trimestre indican que no hay toxicidad malformativa fetal/neonatal. No existen datos sobre el uso de la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir en el embarazo, sin embargo en base a esos datos, el riesgo malformativo en los seres humano es poco probable.

Para las pacientes coinfectadas con hepatitis que estén siendo tratadas con un medicamento que contenga lamivudina como y posteriormente queden embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una recurrencia de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina.

Disfunción mitocondrial

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado in vitro e in vivo que causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos intraútero y/o parto a análogos de nucleósidos.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Lactancia

Dolutegravir

Se desconoce si dolutegravir se excreta en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de dolutegravir en la leche. En ratas lactantes que recibieron una dosis oral única de 50 mg/kg a los 10 días del parto, se detectó dolutegravir en la leche en concentraciones normalmente superiores que en sangre. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus bebés bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Lamivudina+abacavir

Abacavir y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Abacavir también se excreta en la leche humana.

Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas frente al VIH, se puede afirmar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH son muy bajas (<4% de las concentraciones séricas maternas) y éstas disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de abacavir y lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad.

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

Dolutegravir

No existen datos sobre los efectos de dolutegravir en la fertilidad humana masculina o femenina. Los estudios en animales no indican efectos de dolutegravir sobre la fertilidad masculina o femenina

Lamivudina+abacavir

Estudios en animales mostraron que ni abacavir ni lamivudina han tenido ningún efecto sobre la fertilidad.

Empleo en ancianos

Dolutegravir

Existen pocos datos disponibles sobre el uso de dolutegravir en pacientes de 65 años y mayores. No hay evidencia de que los pacientes de edad avanzada requieran una dosis diferente a los pacientes adultos más jóvenes.

Lamivudina+abacavir

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Empleo en pediatría

Dolutegravir

No se establecido aún la seguridad y eficacia de dolutegravir en niños menores de 6 años o con menos de 15 kg de peso. No hay datos suficientes para recomendar una pauta posológica de dolutegravir en niños y adolescentes, en presencia de resistencia a un inhibidor de la integrasa.

Lamivudina+abacavir

Abacavir se absorbe bien y rápidamente cuando se administran a niños las formulaciones orales. Los estudios farmacocinéticos pediátricos han demostrado que la administración de la dosis una vez al día proporciona un AUC₂₄ equivalente a la administración dos veces al día de la dosis diaria total para ambas formulaciones, comprimidos y solución oral.

La biodisponibilidad absoluta de lamivudina (aproximadamente de 58 al 66%) fue menor y más variable en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos pediátricos con formulaciones en comprimidos han demostrado que la dosis una vez al día proporciona un AUC₂₄ equivalente a la dosis dos veces al día de la misma dosis diaria total.

Insuficiencia renal

Dolutegravir

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina (CrCl) <30 ml/min, sin diálisis). No se dispone de datos en sujetos que reciben diálisis, aunque no se esperan diferencias farmacocinéticas en esta población.

Lamivudina+abacavir

Se han obtenido datos farmacocinéticos para abacavir y lamivudina de por separado. Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de abacavir inalterado en orina. La farmacocinética de abacavir en pacientes con enfermedad renal en fase terminal es similar a la de pacientes con función renal normal. Ensayos con lamivudina demuestran que las concentraciones plasmáticas (AUC) están aumentadas en pacientes con disfunción renal debido a la disminución del aclaramiento. No se recomienda el uso de la dosis fija combinada de lamivudina 300+abacavir (como sulfato) 600 mg en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, ya que no se puede hacer el ajuste de dosis necesario.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Insuficiencia hepática

Dolutegravir

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh grado A o B). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C); por lo tanto, dolutegravir debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

Lamivudina+abacavir

Se han obtenido datos farmacocinéticos para abacavir y lamivudina por separado.

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. Se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) que recibieron una dosis única de 600 mg de abacavir; la mediana (rango) valor AUC fue de 24,1 (10,4 a 54,8) ug.h/ml. Los resultados (IC 90%) indicaron que, por término medio, el AUC de abacavir aumentó 1,89 veces (1,32; 2,70) y que la semivida de abacavir aumentó 1,58 veces (1,22; 2,04). No es posible una recomendación definitiva acerca de la reducción de la 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 demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática. En base a los datos obtenidos para abacavir, la dosis fija combinada de lamivudina 300 mg+abacavir (como sulfato) 600 mg no está recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dolutegravir

Se debe informar a los pacientes de que se ha notificado mareo durante el tratamiento con dolutegravir. Al valorar la capacidad de los pacientes para conducir o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de dolutegravir.

Lamivudina

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se deben tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de la combinación a dosis fija de lamivudina+abacavir al considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.



REACCIONES ADVERSAS

La reacción adversa más grave, vista en un único paciente, fue una reacción de hipersensibilidad que incluyó erupción y efectos hepáticos graves. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el tratamiento fueron náuseas (13%), diarrea (18%) y cefalea (13%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con dolutegravir y lamivudina+abacavir se incluyen de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta en las Tablas 4 y 5. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Dolutegravir

Tabla 4 - Reacciones adversas de dolutegravir

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Poco frecuentes	Síndrome de Reconstitución Inmune **
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Sueños anormales
	Frecuentes	Depresión
	Frecuentes	Ansiedad
	Poco frecuentes	Pensamientos suicidas*, intentos de suicidio* *especialmente en pacientes con una historia anterior de depresión o de enfermedad psiquiátrica
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Muy frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Vómitos
	Frecuentes	Flatulencia
	Frecuentes	Dolor abdominal alto
	Frecuentes	Dolor abdominal
	Frecuentes	Molestia abdominal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatitis
	Raras	Fallo hepático agudo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Artralgia
	Poco frecuentes	Mialgia



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)
	Frecuentes	Aumento de creatinfosfoquinasa (CPK)

** vea más adelante bajo "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

Descripción de reacciones adversas de dolutegravir seleccionadas

Anomalías de laboratorio

Durante la primera semana de tratamiento con dolutegravir se produjeron aumentos en la creatinina sérica y se mantuvieron estables a lo largo de 48 semanas. Se observó un cambio medio desde el momento inicial de 9,96 µmol/L después de 48 semanas de tratamiento. Los aumentos de creatinina fueron comparables por varios tratamientos de base. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Coinfección con Hepatitis B o C

En estudios Fase III se permitió incluir pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C siempre que en las pruebas analíticas hepáticas basales no superaran 5 veces el límite superior normal (LSN). En general, el perfil de seguridad en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C fue similar al observado en los pacientes sin coinfección por hepatitis B o C, aunque las tasas de AST y ALT anormales fueron mayores en el subgrupo con coinfección por hepatitis B y/o C para todos los grupos de tratamiento. En algunos sujetos coinfectados con hepatitis B y/o C se observaron aumentos en las analíticas hepáticas consistentes con un síndrome de reconstitución inmune al comienzo del tratamiento con dolutegravir, particularmente en aquellos cuyo tratamiento contra la hepatitis B fue retirado.

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o latentes. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Población pediátrica

En base a los limitados datos disponibles en niños y adolescentes (de 6 a menos de 18 años de edad y un peso de al menos 15 kg), no hubo tipos de



Laboratorios
RICHMOND

ZEUVIR® ABC PACK

reacciones adversas adicionales más allá de los observados en la población adulta.

Lamivudina+abacavir

Tabla 5 - Reacciones adversas de lamivudina y abacavir

Sistema corporal	Frecuencia	Lamivudina	Abacavir
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia.	
	Muy raras	Aplasia eritrocitaria pura.	
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes		Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes		Anorexia
	Muy raras	Acidosis láctica	Acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Dolor de cabeza, insomnio.	Cefalea
	Muy raras	Neuropatía periférica (o parestesia).	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos, síntomas nasales.	
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea.	Náuseas, vómitos, diarrea.
	Raras	Pancreatitis, aumento de la amilasa en suero.	Se han comunicado casos de pancreatitis : si bien no es seguro que exista relación causal con el tratamiento con abacavir
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT).	
	Raras	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea, alopecia.	Erupción (sin síntomas sistémicos)
	Raras	Angioedema	
	Muy raras		Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Artralgia, alteraciones musculares	
	Raras	Rabdomiolisis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, malestar general, fiebre	Fiebre, letargo, fatiga



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Hipersensibilidad a abacavir

Los signos y síntomas de las RHS se describen a continuación. Estos se han identificado o bien en los ensayos clínicos o en vigilancia poscomercialización.

Aquellos que se han notificado en **al menos un 10%** de pacientes con reacción de hipersensibilidad aparecen en **negrita**.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad tienen fiebre y/o erupción (normalmente maculopapular o urticariforme) como parte del síndrome, sin embargo, algunas reacciones han tenido lugar sin erupción ni fiebre. Otros síntomas clave incluyen síntomas gastrointestinales, respiratorios o constitucionales como letargo y malestar.

Cutáneos: **Erupción** (generalmente maculopapular o urticariforme)

Tracto gastrointestinal: **Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal**, úlceras bucales

Tracto respiratorio: **Disnea, tos**, dolor de garganta, síndrome de distress respiratorio en el adulto, fallo respiratorio

Otros: **Fiebre, letargo, malestar**, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia

Neurológicos/Psiquiátricos: **Cefalea**, parestesias

Hematológicos: Linfopenia

Hepáticos/Pancreáticos: **Pruebas de función hepática elevadas**, hepatitis, fallo hepático

Musculoesqueléticos: **Mialgia**, raramente miolisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada

Urológicos Creatinina elevada, fallo renal

Los síntomas relacionados con esta RHS empeoran con el tratamiento prolongado y puede suponer una amenaza para la vida y en casos raros, han sido fatales.

Reiniciar abacavir tras una RHS con abacavir puede resultar en una rápida reaparición de los síntomas en cuestión de horas. La recurrencia de las RHS es normalmente más grave que en la aparición inicial y puede incluir una hipotensión que pueda ser potencialmente mortal, e incluso mortal. Han tenido lugar reacciones similares de forma no frecuente tras reiniciar el tratamiento



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

con abacavir en pacientes que tuvieron solamente uno de los síntomas clave de hipersensibilidad antes de interrumpir abacavir y en muy raras ocasiones también se ha observado en pacientes que han reiniciado el tratamiento sin síntomas precedentes de RHS (ej. pacientes que anteriormente se habían considerado tolerantes a abacavir).

Peso y parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento Antirretroviral.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa

SOBREDOSIFICACIÓN

Dolutegravir

Actualmente la experiencia sobre sobredosis con dolutegravir es limitada. La limitada experiencia con dosis únicas altas (hasta 250 mg en sujetos sanos) no reveló síntomas ni signos específicos, aparte de los incluidos como reacciones adversas.

No hay ningún tratamiento específico para la sobredosis de dolutegravir. Si se produce una sobredosis, se debe administrar al paciente tratamiento de soporte con supervisión apropiada, según sea necesario. Dado que dolutegravir presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, es poco probable que se elimine significativamente por diálisis.



Laboratorios
RICHMOND

ZEUVIR® ABC PACK

Lamivudina+abacavir

No se han identificado síntomas o signos específicos tras una sobredosis aguda con abacavir o lamivudina aparte de las enumeradas como reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se vigilará al paciente para determinar la toxicidad y se aplicará el tratamiento de soporte estándar que sea necesario. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque ello no se ha estudiado. Se desconoce si abacavir puede eliminarse 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 PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

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

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg y 30 comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg+abacavir (como sulfato) 600 mg.

Los comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg son biconvexos, lisos, recubiertos, de color amarillo claro, con la inscripción "DO" en una de sus caras.

Los comprimidos recubiertos de la dosis fija combinada de lamivudina 300 mg+abacavir son rosas, oblongos, lisos, biconvexos, con la inscripción "SE" en una de sus caras.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 58.930 Y CERTIFICADO N° 56.195


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

47


IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT
LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
Apoderada
Página 51 de 92

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S. A.C. I. F.

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción
médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”**

“Fecha de revisión última.....”



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-67584328 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 48 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.17 21:40:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.17 21:40:12 -03:00



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZEVUVIR® ABC PACK

DOLUTEGRAVIR 50 mg
Comprimidos recubiertos

LAMIVUDINA 300 mg - ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Dolutegravir (como Dolutegravir sódico)	50,00 mg
Manitol	145,40 mg
Celulosa microcristalina (Tipo 102)	60,00 mg
Povidona PVP K30	15,00 mg
Almidón glicolato de sodio	21,00 mg
Estearil fumarato de sodio	6,00 mg
Hipromelosa 2910/5	2,925 mg
Polietilenglicol 8000	0,810 mg
Talco	3,600 mg
Dióxido de titanio	0,180 mg
Lactosa monohidrato micronizada	1,449 mg
Óxido de hierro amarillo (CI N° 77492)	0,036 mg


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

1


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	300 mg
Abacavir (como sulfato)	600 mg
Almidón pregelatinizado	143,5 mg
Croscarmelosa sódica	67,50 mg
Celulosa microcristalina PH 102	40,50 mg
Celulosa microcristalina PH 200	54 mg
Talco	39 mg
Estearato de magnesio	13,5 mg
Hidroxipropil metil celulosa	9,75 mg
Polietilenglicol 8000	2,70 mg
Dióxido de titanio	0,5025 mg
Lactosa micronizada	4,95 mg
Óxido de hierro rojo	0,0975 mg

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **ZEVUVIR® ABC PACK** y cada vez que obtenga su nueva receta. Puede haber nueva información. Esta información no reemplaza lo conversado con su médico acerca de su condición médica o tratamiento.

1. ¿Qué es ZEVUVIR® ABC PACK?

ZEVUVIR® ABC PACK es un kit multiempaque que contiene comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg y comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg-abacavir (como sulfato) 600 mg. Este kit está indicado para tratar la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1).

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar ZEVUVIR® ABC PACK?

Dolutegravir

No tome dolutegravir

- si es alérgico a dolutegravir o a alguno de los demás componentes


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

2


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

- de este medicamento
- si está tomando otro medicamento llamado dofetilida (para tratar las afecciones cardíacas).

Si cree que algo de esto le aplica, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Preste atención a los síntomas importantes.

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Estos incluyen:

- síntomas de infecciones e inflamación
- dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos.

Usted necesita saber a qué signos y síntomas importantes debe estar atento mientras esté tomando dolutegravir.

Toma de dolutegravir con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

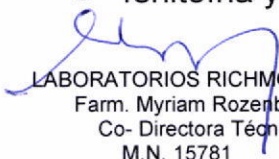
No tome dolutegravir con el siguiente medicamento:

- dofetilida, utilizada para tratar las afecciones cardíacas.

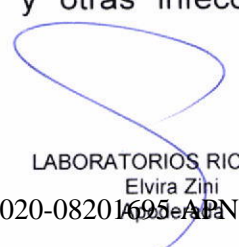
Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de dolutegravir, o aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos. Dolutegravir también puede afectar al funcionamiento de algunos otros medicamentos.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- metformina, para tratar la diabetes
- medicamentos llamados antiácidos, para tratar la indigestión y el ardor de estómago. No tome un antiácido durante las 6 horas antes de tomar dolutegravir, o por lo menos 2 horas después de tomarlo
- suplementos de calcio, suplementos de hierro y preparados multivitamínicos. No tome un suplemento de calcio, suplemento de hierro o preparado multivitamínico durante las 6 horas antes de tomar dolutegravir, o por lo menos 2 horas después de tomarlo.
- etravirina, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapina o tipranavir/ritonavir, para tratar la infección por el VIH
- rifampicina, para tratar la tuberculosis (TB) y otras infecciones bacterianas
- fenitoína y fenobarbital, para tratar la epilepsia


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

3


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zihni
IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

- oxcarbazepina y carbamazepina, para tratar la epilepsia o el trastorno bipolar
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas para tratar la depresión.

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos, para que él decida si debe ajustar su dosis o si usted necesita chequeos adicionales.

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar dolutegravir.

Tomar dolutegravir en el momento de quedar embarazada o durante las primeras doce semanas de embarazo puede aumentar el riesgo de un tipo de defecto de nacimiento, denominado defecto del tubo neural, como la espina bífida (malformación de la médula espinal).

Si existe la posibilidad de quedar embarazada mientras recibe dolutegravir, debe utilizar un método anticonceptivo de barrera (por ejemplo, un preservativo) junto con otros métodos anticonceptivos, como los orales (píldora) u otros anticonceptivos hormonales (por ejemplo, implantes, inyecciones) para evitar el embarazo.

Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o tiene intención de quedar embarazada. Su médico revisará su tratamiento. No interrumpa el tratamiento con dolutegravir sin consultar a su médico, ya que esto podría dañarles a usted y a su feto.

Lactancia

Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna.

Se desconoce si los componentes de dolutegravir pueden pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho, o pensando en la lactancia materna, consulte con su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

Dolutegravir puede hacer que se sienta mareado y tiene otros efectos adversos que reducen su atención. No conduzca ni maneje maquinaria, a menos que esté seguro de que no le afecta.

4

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

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini

IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

No tome la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato)

- si es **alérgico** (*hipersensible*) a abacavir (o a cualquier otro medicamento que contenga abacavir —

Lea atentamente toda la información sobre reacciones de hipersensibilidad.

Consulte a su médico si piensa que le afecta alguna de estas circunstancias. Algunas personas que toman la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) u otros tratamientos combinados frente al VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- si tiene una **enfermedad hepática moderada o grave**
- si alguna vez ha tenido una **enfermedad hepática**, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar
- si tiene un **sobrepeso** importante (especialmente si es mujer)
- si tiene algún un **problema de riñón**.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) si padece alguna de estas circunstancias. Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad a abacavir

Incluso los pacientes que no presentan el gen HLA-B*5701 pueden desarrollar una **reacción de hipersensibilidad** (una reacción alérgica grave).

Lea atentamente la información sobre reacciones de hipersensibilidad en este prospecto.


Riesgo de ataque al corazón

No puede excluirse una asociación entre el tratamiento con abacavir y un riesgo aumentado de ataque al corazón.

Informe a su médico si tiene problemas de corazón, fuma o sufre de enfermedades que puedan aumentar su riesgo de enfermedad cardiaca como la tensión sanguínea alta y la diabetes. No deje de tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) a menos que su médico se lo aconseje.


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

5


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras está tomando la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato).

Proteja a otras personas

La infección por el VIH se transmite por mantener contacto sexual con alguien que padezca la infección o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas.

Uso de la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los medicamentos a base de plantas y los adquiridos sin receta.

Recuerde informar a su médico o farmacéutico si empieza a tomar un nuevo medicamento mientras está tomando la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato).

Los siguientes medicamentos no se deben usar junto con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato):


- emtricitabina, para tratar la **infección por el VIH**
- otros medicamentos que contengan lamivudina, utilizados para tratar la **infección por el VIH o la hepatitis B**
- altas dosis de **cotrimoxazol** (asociación de trimetoprima y sulfametoxazol), un antibiótico
- **cladribina**, utilizada para tratar la **leucemia de células pilosas**.

Informe a su médico si está siendo tratado con alguno de estos medicamentos.

Algunos medicamentos interactúan con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato)

Éstos incluyen:

- **fenitoína**, para tratar la **epilepsia**.


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

6


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Informe a su médico si está tomando fenitoína. Su médico puede necesitar hacerle un seguimiento mientras esté tomando La dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato).

- **metadona**, usada como **sustituto de la heroína**. Abacavir aumenta la velocidad a la cual la metadona se elimina del organismo. Si está tomando metadona, deberá ser controlado por si sufre algún síntoma de abstinencia. Puede necesitar que su dosis de metadona sea modificada.

Informe a su médico si está tomando metadona.

- medicamentos (generalmente líquidos) que contengan **sorbitol y otros polialcoholes** (como xilitol, manitol, lactitol o maltitol), si se toman con regularidad.

Informe a su médico o farmacéutico si está siendo tratado con alguno de éstos.

Embarazo

No se recomienda el uso de la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) durante el embarazo. La dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo. Si ha estado tomando la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron INTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

Lactancia

Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna. Una pequeña cantidad de los componentes de

La dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) también puede pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho, o tiene dudas sobre la lactancia: consulte con su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

La dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) puede provocar efectos adversos que pueden afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Consulte con su médico acerca de su capacidad para conducir o manejar máquinas mientras está tomando la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato)


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

7


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

3. ¿Cómo utilizar ZEVUVIR® ABC PACK?

Antes de tomar los medicamentos que contiene el kit siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es de **un comprimido recubierto de dolutegravir 50 mg junto con un comprimido recubierto que contiene lamivudina 300 mg+abacavir (como sulfato) 600 mg una vez al día.**

Consulte con su médico si usted toma otros medicamentos. Puede llegar a aconsejarle que deje de tomar los medicamentos que contiene el kit **ZEVUVIR® ABC PACK** y pasarlo a otro tratamiento.

Dolutegravir

Uso en niños y adolescentes

Los niños y adolescentes que pesen por lo menos 40 kg pueden tomar la dosis de adultos de un comprimido (50 mg), una vez al día.

Dolutegravir no debe utilizarse en niños y adolescentes con infección por el VIH resistente a otros medicamentos similares a Dolutegravir.

Medicamentos antiácidos

Los antiácidos, utilizados para tratar la indigestión y el ardor de estómago, pueden interrumpir la absorción de dolutegravir en su cuerpo y hacer que éste sea menos eficaz.

No tome un antiácido durante las 6 horas antes de tomar dolutegravir, o por lo menos 2 horas después de tomarlo.

Otros medicamentos que disminuyen la acidez, como ranitidina y omeprazol, pueden tomarse al mismo tiempo que dolutegravir.

Consulte con su médico para que le aconseje sobre qué medicamentos contra la acidez puede tomar con dolutegravir.

Suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos

Los suplementos de calcio, los suplementos de hierro o los preparados multivitamínicos pueden interrumpir la absorción de dolutegravir en su cuerpo y hacer que éste sea menos eficaz.

No tome un suplemento de calcio o un suplemento de hierro o preparados multivitamínicos durante las 6 horas previas a la toma de dolutegravir, o por lo menos 2 horas después de tomarlo.


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

8

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Consulte a su médico para que le aconseje sobre cómo tomar suplementos de calcio, suplementos de hierro o preparados multivitamínicos con dolutegravir.

Si toma más dolutegravir del que está indicado

Si excede el número de comprimidos recubiertos de dolutegravir, contacte con su médico para que le asesore.

Si olvidó tomar algún componente de dolutegravir

Si olvida una dosis de dolutegravir, tómela tan pronto como lo recuerde. Pero si quedan menos de 4 horas para su próxima dosis, sátese esa dosis que olvidó y tome la siguiente a la hora habitual. Luego continúe su tratamiento como antes.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

No interrumpa el tratamiento con dolutegravir

Tome dolutegravir hasta que su médico se lo indique. No deje de tomarlo a menos que su médico se lo aconseje. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Trague los comprimidos enteros, con un poco de agua. La dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) puede tomarse con o sin alimentos.

Mantenga un contacto regular con su médico

La dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) ayuda a controlar su estado. Necesitará tomarlo todos los días para evitar que su enfermedad empeore. Puede continuar desarrollando otras infecciones y enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Permanezca en contacto con su médico y no deje de tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) sin hablar primero con su médico.

Si toma más la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) del que debe

Si accidentalmente toma más la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) del que debe, comuníquese a su médico, o póngase en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano para más información.


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

9


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-08201605-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Si olvida tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato)

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y luego continúe con su tratamiento habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Es importante tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) de forma regular, dado que la ingesta irregular de la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) puede incrementar el riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad.

Si ha interrumpido el tratamiento con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato)

Si por alguna razón, ha dejado de tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o por otra enfermedad, Consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento. Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Si su médico considera que pudo haber relación, le indicará que nunca debe volver a tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) o cualquier otro medicamento que contenga abacavir Es importante que siga esta advertencia.

Si su médico le aconseja reiniciar el tratamiento con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato), puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica por si fuese necesario.

3. Posibles efectos adversos

Existe la posibilidad de que los medicamentos contenidos en **ZEVUVIR® ABC PACK** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Dolutegravir

Reacciones alérgicas

Estas son poco frecuentes en personas que toman dolutegravir. Los signos incluyen:

- erupción cutánea
- una alta temperatura (fiebre)
- falta de energía (fatiga)
- hinchazón, a veces de la cara o la boca (angioedema), causando dificultad para respirar


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

10


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

- dolores musculares o articulares.

Acuda a un médico inmediatamente.

Su médico puede decidir realizar pruebas hepáticas, de riñón o sanguíneas y puede que le indique que deje de tomar dolutegravir.

Efectos adversos muy frecuentes

Estos pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- dolor de cabeza
- diarrea
- náuseas.

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- erupción cutánea
- picazón (prurito)
- vómitos
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- molestias en el estómago (abdomen)
- insomnio
- mareo
- sueños anormales
- depresión (sensación de tristeza profunda y falta de autoestima)
- ansiedad
- falta de energía (fatiga)
- gases (flatulencia)
- aumento en el nivel de las enzimas del hígado
- aumento en el nivel de las enzimas producidas en los músculos (creatinfosfoquinasa).


Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- inflamación del hígado (hepatitis)
- intento de suicidio*
- pensamientos suicidas*
- dolor articular
- dolor muscular


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

11


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

*especialmente en pacientes que anteriormente han tenido depresión o problemas de salud mental.

Efectos adversos raros

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

- insuficiencia hepática (los signos pueden incluir coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos u orina inusualmente oscura).

Síntomas de infección e inflamación

Las personas con infección por el VIH avanzada (SIDA) tienen un sistema inmunitario debilitado y es más probable que desarrollen infecciones graves (infecciones oportunistas). Tales infecciones pueden haberse desarrollado de manera "silenciosa", no siendo detectadas por el sistema inmunitario debilitado antes de que el tratamiento se iniciara. Después de iniciar el tratamiento, el sistema inmunitario se vuelve más fuerte y puede luchar contra estas infecciones, lo que puede causar síntomas de infección o inflamación. Los síntomas generalmente incluyen fiebre, además de algunos de los siguientes:


- dolor de cabeza
- dolor de estómago
- dificultad para respirar.

En casos raros, como el sistema inmunitario se vuelve más fuerte, también puede atacar tejidos sanos (trastornos autoinmunitarios). Los síntomas de los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después de comenzar a tomar medicamentos para tratar la infección por el VIH. Los síntomas pueden incluir:


- palpitaciones (latidos cardíacos irregulares o rápidos) o temblor
- hiperactividad (excesiva inquietud y movimiento)
- debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo.

Si tiene cualquier síntoma de infección e inflamación o si nota cualquiera de los síntomas anteriores:

Consulte a su médico inmediatamente. No tome otros medicamentos para la infección sin consultar antes con su médico.


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

12


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Dolor en las articulaciones, rigidez y problemas de huesos

Algunas personas en tratamiento combinado para el VIH desarrollan osteonecrosis. En esta afección, partes del tejido óseo mueren debido al menor aporte de sangre a los huesos. Las personas pueden ser más propensas a padecer esta afección:

- si han tomado un tratamiento combinado durante un largo tiempo
- si también están tomando medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si tienen sobrepeso.

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

- rigidez en las articulaciones
- molestias y dolores en las articulaciones (especialmente en la cadera, rodilla u hombro)
- dificultad de movimiento.

Lamivudina+abacavir (como sulfato)

Durante el tratamiento frente al VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos frente al VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Cuando esté en tratamiento frente al VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) o de otros medicamentos que esté tomando, o es debido a un efecto propio de la enfermedad producida por el VIH. Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.

Incluso los pacientes que no presentan el gen HLA-B*5701 pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad (una reacción alérgica grave), descrita en este prospecto en el recuadro llamado "Reacciones de hipersensibilidad".

Es muy importante que lea y comprenda la información sobre esta grave reacción.


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

13


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT



Además de los efectos adversos listados a continuación para la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato), se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento combinado frente al VIH.

Reacciones de hipersensibilidad

Abacavir puede producir una reacción alérgica grave conocida como reacción de hipersensibilidad.

Estas reacciones de hipersensibilidad se han observado con más frecuencia en personas que tomaban medicamentos que contenían abacavir.

¿Quién sufre estas reacciones?

Cualquier persona que esté tomando la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) podría desarrollar una reacción de hipersensibilidad a abacavir, que podría poner en riesgo su vida si continúa tomando la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato).

Usted tiene más probabilidad de desarrollar esta reacción si tiene un gen llamado **HLA-B*5701** (pero puede sufrir dicha reacción incluso si no tiene este gen). Antes de iniciar el tratamiento con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato), le deberían haber realizado la prueba de detección de este gen. **Si sabe que tiene este gen, dígaselo a su médico antes de tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato).**

Alrededor de 3 a 4 de cada 100 pacientes tratados con abacavir en un ensayo clínico que no presentaban el gen HLA-B*5701 desarrollaron una reacción de hipersensibilidad.

¿Cuáles son los síntomas?

Los síntomas más frecuentes son:

fiebre (temperatura elevada) y **erupción cutánea**.

Otros signos frecuentemente observados son:

- náuseas (malestar), vómitos, diarrea, dolor abdominal (estómago) y cansancio excesivo.

Otros síntomas pueden incluir:

- Dolor de las articulaciones o músculos, hinchazón del cuello, dificultad respiratoria, dolor de garganta,
- tos, dolor de cabeza ocasional, inflamación en el ojo (*conjuntivitis*), úlceras bucales, tensión
- sanguínea baja y hormigueo o entumecimiento de las manos o pies.



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

¿Cuándo ocurren estas reacciones?

Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato), pero es más probable que lo hagan en las primeras 6 semanas de tratamiento.

Contacte con su médico inmediatamente:

- 1. si tiene una erupción cutánea o bien**
- 2. si tiene síntomas incluidos en al menos 2 de los siguientes grupos:**
 - fiebre
 - dificultad respiratoria, dolor de garganta o tos
 - náuseas o vómitos, diarrea o dolor abdominal
 - cansancio excesivo o dolores o malestar general.

Su médico puede aconsejarle dejar de tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato).

Si ha dejado de tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato)

Si ha dejado de tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) debido a una reacción de hipersensibilidad, **JAMÁS VUELVA a tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) o cualquier otro medicamento que contenga abacavir**

Si lo hace, en cuestión de horas, puede experimentar una bajada de tensión arterial que puede representar un riesgo para su vida u ocasionarle la muerte.

Si por alguna razón, ha interrumpido el tratamiento con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) — especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o por otra enfermedad:

Consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento. Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Si su médico considera que pudo haber relación, **le indicará que nunca debe volver a tomar la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato) o cualquier otro medicamento que contenga abacavir.** Es importante que siga esta advertencia.

Ocasionalmente, las reacciones de hipersensibilidad se han desarrollado en personas que vuelven a tomar abacavir, tras haber tenido un sólo síntoma de los incluidos en la Tarjeta de Información antes de que dejaran de tomarlo.

Muy raramente, las reacciones se han desarrollado en personas que reinician el tratamiento con abacavir, pero que no tuvieron ningún síntoma de hipersensibilidad antes de dejar de tomarlo.

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

15

LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Si su médico le aconseja reiniciar el tratamiento con la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato), puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica por si fuese necesario.

Si es hipersensible a la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato), debe devolver todos sus comprimidos de la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir(como sulfato) sin usar, para que sean eliminados de forma segura. Consulte con su médico o farmacéutico.

Efectos adversos frecuentes

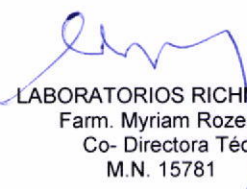
Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:

- reacción de hipersensibilidad
- dolor de cabeza
- vómitos
- malestar (*náuseas*)
- diarrea
- dolor de estómago
- pérdida de apetito
- cansancio, falta de energía
- fiebre (temperatura elevada)
- sensación de malestar general
- dificultad para conciliar el sueño (*insomnio*)
- dolores musculares y molestias
- dolor de las articulaciones
- tos
- nariz irritada o con exceso de secreción nasal
- erupción cutánea
- pérdida de cabello.

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas y pueden reflejarse en los análisis de sangre:

recuento bajo de glóbulos rojos (*anemia*) o recuento bajo de glóbulos blancos (*neutropenia*) aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado una disminución en el número de células implicadas en la coagulación sanguínea (*trombocitopenia*).


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

16


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

Efectos adversos raros

Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000** personas:

- alteraciones hepáticas, como ictericia, aumento del tamaño del hígado o hígado graso, inflamación (hepatitis)
- inflamación del páncreas (pancreatitis)
- rotura del tejido muscular.

Los efectos adversos raros que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- aumento de una enzima llamada *amilasa*.

Efectos adversos muy raros

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10.000** personas:

- entumecimiento, sensación de hormigueo en la piel (pinchazos)
- sensación de debilidad en las extremidades
- erupción de la piel, que puede formar ampollas que parecen pequeñas dianas (punto central oscuro rodeado por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (eritema multiforme)
- erupción diseminada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y los genitales (síndrome de Stevens-Johnson), y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica)
- acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre).

Si nota cualquiera de estos síntomas contacte con un médico urgentemente.

Un efecto adverso muy raro que puede aparecer en los análisis de sangre es:


- fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos (*aplasia pura de glóbulos rojos*).

Si sufre efectos adversos

Informe a su médico o farmacéutico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH

Los tratamientos combinados, como la dosis fija combinada de lamivudina+abacavir (como sulfato), pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento frente al VIH.


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

17


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT



Síntomas de infección e inflamación

Exacerbación de infecciones antiguas

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen un sistema inmunitario debilitado y es más probable que desarrollen infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Tales infecciones pueden haber estado "latentes" y no haber sido detectadas por el sistema inmunitario debilitado antes de que se comenzara el tratamiento. Después de comenzar el tratamiento, el sistema inmunológico se vuelve más fuerte, de forma que empieza a luchar contra estas infecciones, que pueden causar síntomas de infección o inflamación. Los síntomas generalmente incluyen **fiebre**, además de algunos de los siguientes:

- dolor de cabeza
- dolor de estómago
- dificultad para respirar.

En casos raros, como el sistema inmunológico se vuelve más fuerte, también puede atacar tejidos sanos (*trastornos autoinmunitarios*). Los síntomas de los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después de comenzar a tomar medicamentos para tratar la infección por el VIH. Los síntomas pueden incluir:

- palpitaciones (latidos cardíacos rápidos o irregulares) o temblor
- hiperactividad (excesiva inquietud y movimiento)
- debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo.

Si observa cualquier síntoma de infección e inflamación o si nota cualquiera de los síntomas anteriores, informe a su médico inmediatamente. No tome ningún otro medicamento para la infección sin que su médico se lo aconseje.

Puede tener problemas con sus huesos

Algunos pacientes que reciben un tratamiento combinado frente al VIH desarrollan una enfermedad de los huesos llamada *osteonecrosis*. Con esta enfermedad, parte del tejido óseo muere debido a una reducción del aporte de sangre al hueso. Las personas tienen más probabilidad de padecer esta enfermedad:

- si han estado tomando un tratamiento combinado durante un largo periodo de tiempo
- si también toman unos medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si tienen sobrepeso



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

- **Los signos de la osteonecrosis incluyen:**
- rigidez en las articulaciones
- dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla u hombro)
- dificultad de movimiento.

Si nota cualquiera de estos síntomas, informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Cómo debe conservarse ZEVUVIR® ABC PACK?

Conserve **ZEVUVIR® ABC PACK** a una temperatura ambiente no mayor de 30°C en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“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”.

“Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”


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

19


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT



Laboratorios
RICHMOND

ZEVUVIR® ABC PACK

PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg y 30 comprimidos recubiertos de lamivudina 300 mg+abacavir (como sulfato) 600 mg.

Los comprimidos recubiertos de dolutegravir 50 mg son biconvexos, lisos, recubiertos, de color amarillo claro, con la inscripción "DO" en una de sus caras.

Los comprimidos recubiertos de la dosis fija combinada de lamivudina 300 mg+abacavir son rosas, oblongos, lisos, biconvexos, con la inscripción "SE" en una de sus caras

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 58.930 Y CERTIFICADO N° 56.195

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

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico

Elaborado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas."

"Fecha de revisión última....."


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

20


LABORATORIOS RICHMOND
Elvira Zini
IF-2020-08201695-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-67584328 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.17 21:40:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.17 21:40:28 -03:00