



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN N° **8441**

BUENOS AIRES, **15 DIC 2014**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008166-14-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante de Viiv HEALTHCARE UK LIMITED, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ZIAGENAVIR / ABACAVIR (COMO SULFATO) Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR (COMO SULFATO) 300 mg - SOLUCION ORAL, ABACAVIR 20 mg/ml, aprobada por Certificado N° 47.705.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN Nº

8441

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 266 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZIAGENAVIR / ABACAVIR (COMO SULFATO) Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR (COMO SULFATO) 300 mg - SOLUCION ORAL, ABACAVIR 20 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 47.705 y Disposición Nº 0972/99, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante de Viiv HEALTHCARE UK LIMITED, cuyos textos constan de fojas 192 a 245.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0972/99 los prospectos autorizados por las fojas 192 a 209, de



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° **8441**

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.705 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008166-14-5

DISPOSICIÓN N°

Jfs

**8441**

  
Dr. FEDERICO KASKI  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
 Secretaría de Políticas,  
 Regulación e Institutos  
 A.N.M.A.7.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8441** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.705 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante de Viiv HEALTHCARE UK LIMITED, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ZIAGENAVIR / ABACAVIR (COMO SULFATO) Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR (COMO SULFATO) 300 mg - SOLUCION ORAL, ABACAVIR 20 mg/ml.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0972/99.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000404-99-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0171/10.	Prospectos de fs. 192 a 245, corresponde desglosar de fs. 192 a 209.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante de Viiv HEALTHCARE UK LIMITED, Titular del Certificado de Autorización N° 47.705 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **15 de Dic. 2014**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-008166-14-5

DISPOSICIÓN N°

**8441**

Jfs

**Dr. FEDERICO KASKI**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

8441



PROYECTO DE PROSPECTO

ZIAGENAVIR

ABACAVIR 300 mg Comprimidos recubiertos ranurados

ABACAVIR 20 mg/ml Solución oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Abacavir (como sulfato).....	300,00 mg
Celulosa microcristalina.....	414,60 mg
Glicolato de almidón sódico tipo A.....	24,00 mg
Estearato de magnesio.....	8,00 mg
Sílice coloidal anhidro.....	2,40 mg
Opadry amarillo YS-1-12789-A.....	14,00 mg

Cada ml de solución oral contiene:

Abacavir (como sulfato).....	20,00 mg
Sorbitol 70%.....	492,00 mg
Sacarina sódica.....	0,30 mg
Sabor artificial de fresa.....	2,00 mg
Sabor artificial de banana.....	2,00 mg
Citrato sódico.....	10,00 mg
Ácido cítrico anhidro.....	7,00 mg
Metilparahidroxibenzoato.....	1,50 mg
Propilparahidroxibenzoato.....	0,18 mg
Propilenglicol.....	50,00 mg
Ácido clorhídrico diluido y/o	
Solución de hidróxido de sodio..... c.s.p.....	pH = 4,1
Agua purificada..... c.s.p.....	1,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antivirales de uso sistémico y de acción directa. Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa reversa. (Código ATC: J05AF06).

INDICACIONES

Ziagenavir está indicado en terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

La demostración del beneficio del tratamiento con **ZIAGENAVIR** se basa principalmente en los resultados de los estudios realizados con un régimen de dos veces al día en pacientes adultos no tratados previamente administrado en combinación (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS-Propiedades farmacodinámicas-**)

Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se debería llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B\*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial. También se recomienda la detección sistemática antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en aquellos pacientes en los que se desconoce el estatus HLA-B\*5701, que han tolerado anteriormente abacavir (Ver "Conducta tras la interrupción del tratamiento con **ZIAGENAVIR**"). En función de los antecedentes de tratamiento y examen de resistencia, abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B\*5701, a menos que no exista otra opción terapéutica para estos pacientes (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**).


ACCIÓN FARMACOLÓGICA

*Propiedades farmacodinámicas*

Mecanismo de acción

Abacavir es un análogo de nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa. Es un potente inhibidor selectivo frente al VIH-1 y VIH-2. Abacavir es metabolizado intracelularmente a su fracción activa, carbovir 5'-trifosfato (TP). Los estudios *in vitro* han demostrado que su mecanismo de acción en relación con el VIH consiste en la inhibición de la enzima



  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
APODEF. 170

transcriptasa inversa del VIH, lo cual da lugar a la terminación de la cadena de ácido nucleico y a la interrupción del ciclo de replicación viral. Abacavir muestra sinergia *in vitro* en combinación con zidovudina y nevirapina. Ha demostrado ser aditivo en combinación con didanosina, lamivudina, y stavudina.

#### Resistencia in vitro

Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 resistentes a abacavir y se han relacionado con cambios genotípicos específicos en los codones M184V, K65R, L74V e Y115F de la transcriptasa inversa. La resistencia a abacavir se desarrolla relativamente lento *in vitro* precisando múltiples mutaciones para alcanzar un incremento clínicamente significativo en la  $CI_{50}$  sobre el virus de tipo salvaje.

#### Resistencia in vivo (pacientes no tratados previamente)

En estudios clínicos pivotaes se seleccionaron aislamientos de la mayoría de los pacientes que experimentaron fracaso virológico con un régimen que contenía abacavir, que no mostraron cambios relacionados con INTI (inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa) respecto al estado basal (45%) o sólo se seleccionó M184V o M184I (45%). La frecuencia de selección global para M184V o M184I fue alta (54%) y menos frecuente fue la selección de L74V (5%), K65R (1%) e Y115F (1%). Se ha encontrado que la inclusión de zidovudina en el régimen reduce la frecuencia de selección de L74V y K65R en presencia de abacavir (con zidovudina: 0/40, sin zidovudina 15/192, 8%).

Tratamiento	Abacavir + 3TC Complex <sup>®1</sup>	Abacavir + Lamivudina + INNTI	Abacavir + lamivudina+ IP (o IP/ritonavir)	Total
Número de pacientes	282	1.094	909	2.285
Número de fracasos virológicos	43	90	158	291
Número de genotipos en tratamiento	40 (100%)	51 (100%) <sup>2</sup>	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
MATs <sup>3</sup>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

<sup>1</sup>-3TC Complex<sup>®</sup> es una combinación a dosis fija de lamivudina y zidovudina.

<sup>2</sup>-Incluye tres fracasos no virológicos y cuatro fracasos virológicos no confirmados.

<sup>3</sup>-Número de pacientes con Mutaciones de Análogos de Timidina (MATs)  $\geq 1$ .

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)

Se ha demostrado una reducción de la susceptibilidad a abacavir clínicamente significativa en aislamientos 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 estudios clínicos donde se añadió abacavir 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 ( $\leq 3\%$ ). 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 ó más mutaciones asociadas a resistencia a INTI se relacionó con la respuesta reducida en la semana 4 ( $p=0,015$ ) ó 4 ó más mutaciones en la semana 24 ( $p\leq 0,012$ ). 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.

8741



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 o M184I sola es limitada. Zidovudina, didanosina, estavudina 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, didanosina y lamivudina, mientras que M184V con L74V provoca un aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, didanosina y lamivudina. La presencia de M184V con Y115F provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, didanosina y lamivudina. El empleo adecuado de abacavir puede realizarse siguiendo los algoritmos de resistencia actualmente recomendados.

No es probable la aparición de resistencias cruzadas entre abacavir y otras clases de fármacos antirretrovirales, por ej.: IPs o INNTIs (Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa).

#### Experiencia clínica

La demostración del beneficio de **ZIAGENAVIR** se basa principalmente en resultados de estudios realizados en pacientes adultos no tratados previamente, empleando un régimen de **ZIAGENAVIR** 300 mg dos veces al día en combinación con zidovudina y lamivudina.

#### Administración dos veces al día (300 mg)

- Pacientes no tratados previamente:

En adultos tratados con abacavir en combinación con lamivudina y zidovudina, la proporción de pacientes con niveles indetectables de carga viral (<400 copias/ml) fue del 70%, aproximadamente (análisis de pacientes con intención de ser tratados a las 48 semanas) con el correspondiente incremento de las células CD4.

Un estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo en adultos comparó la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina con la combinación de indinavir, lamivudina y zidovudina. Debido a la elevada proporción de interrupciones prematuras del tratamiento (el 42% de los pacientes interrumpieron el tratamiento aleatorio en la semana 48), no se pueden extraer conclusiones definitivas relativas a la equivalencia entre los regímenes de tratamiento en la semana 48. Aunque se observó un efecto antiviral similar entre los regímenes que contenían abacavir e indinavir en términos de proporción de pacientes con una carga viral indetectable ( $\leq 400$  copias/ml; análisis de la población con intención de tratar (ITT), 47% frente al 49%; como análisis de la población tratada (AT) 86% frente a 94%, para las combinaciones con abacavir e indinavir, respectivamente) los resultados favorecieron la combinación con indinavir, particularmente en el subgrupo de pacientes con una elevada carga viral (>100.000 copias/ml a nivel basal, ITT 46% frente a 55%, AT 84% frente a 93% para abacavir e indinavir, respectivamente).

En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado (CNA30024), 654 pacientes infectados por el VIH, no tratados previamente con terapia antirretroviral, fueron asignados aleatoriamente para recibir abacavir 300 mg dos veces al día o zidovudina 300 mg dos veces al día, ambos en combinación con lamivudina 150 mg dos veces al día y efavirenz 600 mg una vez al día. La duración del tratamiento doble ciego fue de al menos 48 semanas. En la Población con Intención de Tratar (ITT), el 70% de los pacientes en el grupo del abacavir, en comparación con el 69% de los pacientes en el grupo de zidovudina, alcanzaron una respuesta virológica de ARN VIH-1 plasmático  $\leq 50$  copias/ml en la semana 48 (punto estimado para la diferencia del tratamiento: 0,8; IC 95%: -6,3; 7,9). En el análisis

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scaserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
APODERADA



por protocolo, la diferencia entre ambos brazos de tratamiento fue más evidente (88% de los pacientes en el grupo de abacavir, en comparación con el 95% de los pacientes del grupo de la zidovudina (punto estimado para la diferencia del tratamiento: -6,8; IC 95%: -11,8; -1,7). Sin embargo, ambos análisis eran compatibles con una conclusión de no inferioridad entre ambos grupos.

ACTG5095 fue un estudio, aleatorizado (1:1:1), doble ciego, controlado con placebo realizado en 1.147 adultos infectados por el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales, que comparó 3 regimenes de tratamiento: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) frente a ZDV/3TC/EFV frente a ZDV/3TC/ABC. Tras una mediana de seguimiento de 32 semanas, la triple terapia con los 3 nucleósidos ZDV/3TC/ABC mostró ser virológicamente inferior a los otros dos grupos a pesar de la carga viral basal (< o > de 100.000 copias/ml) con un 26% de individuos en el grupo de ZDV/3TC/ABC, un 16% en el grupo de ZDV/3TC/EFV y un 13% en el grupo de la cuádruple terapia, categorizados como que tenían fracaso virológico (VIH ARN >200 copias/ml). En la semana 48 la proporción de pacientes con VIH ARN <50 copias/ml fue de 63%, 80% y 86% para los grupos tratados con ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV y ZDV/3TC/ABC/EFV, respectivamente. En este momento del estudio el Comité de Monitoreo de Datos de Seguridad interrumpió el grupo tratado con ZDV/3TC/ABC basándose en la alta proporción de pacientes con fracaso virológico. Los grupos restantes continuaron en un estudio ciego. Tras una mediana de seguimiento de 144 semanas, un 25% de los individuos del grupo de ZDV/3TC/ABC/EFV y un 26% en el de ZDV/3TC/EFV fueron categorizados como que tenían fracaso virológico. No hubo diferencia significativa en el tiempo entre los dos grupos hasta el primer fracaso virológico ( $p=0,73$ ; prueba del orden logarítmico). En este estudio, la incorporación de ABC a ZDV/3TC/EFV no mejoró significativamente la eficacia.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Fracaso virológico (VIH ARN >200 copias/ml)	32 semanas	26%	16%	13%
	144 semanas	-	26%	25%
Éxito virológico (48 semanas VIH ARN < 50 copias/ml)		63%	80%	86%

- Niños no tratados previamente:

En un estudio abierto en el que se comparaban combinaciones de INTI (con o sin nelfinavir) en niños, una proporción superior de niños tratados con abacavir y lamivudina (71%) o con abacavir y zidovudina (60%), presentó  $\leq 400$  copias/ml de ARN de VIH-1 a las 48 semanas en comparación con aquellos tratados con lamivudina y zidovudina (47%) [ $p=0,09$ , análisis de pacientes con intención de ser tratados]. De forma similar, una mayor proporción de niños tratados con combinaciones conteniendo abacavir presentó  $\leq 50$  copias/ml de ARN de VIH a las 48 semanas (53%, 42% y 28% respectivamente,  $p=0,07$ ).

- Pacientes tratados con anterioridad:

En adultos moderadamente expuestos a terapia antirretroviral, la adición de abacavir al tratamiento combinado antirretroviral, proporcionó modestos beneficios en cuanto a la reducción de la carga viral (mediana del cambio 0,44  $\log_{10}$  copias/ml a las 16 semanas).

En pacientes previamente tratados intensamente con INTI, la eficacia de abacavir es muy escasa. El grado de beneficio como parte de una nueva combinación dependerá de la naturaleza y duración del tratamiento anterior que podría haber seleccionado variantes del VIH-1 con resistencia cruzada a abacavir.

#### Administración una vez al día (600 mg)

- Adultos no tratados previamente:

Se investigó el régimen de tratamiento de una vez al día de abacavir en un estudio de 48 semanas, multicéntrico, doble-cego, controlado (CNA30021) en 770 adultos infectados por el VIH, no tratados previamente. Estos fueron principalmente pacientes infectados por el VIH asintomáticos (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades -CDC- estadio A). Fueron asignados aleatoriamente para recibir 600 mg de abacavir (ABC) una vez al día o 300 mg de abacavir dos veces al día, ambos en combinación con lamivudina y efavirenz

administrados una vez al día. Se observó un éxito clínico similar en ambos regímenes (punto estimado para la diferencia de tratamiento: -1,7; IC 95%: -8,4; 4,9). De estos resultados, se puede concluir con un 95% de confianza, que la diferencia real no es mayor de un 8,4% a favor del régimen de dos veces al día. Esta diferencia potencial es suficientemente pequeña para concluir que el régimen de abacavir una vez al día no es inferior respecto al régimen de abacavir dos veces al día.

La incidencia total de fallo virológico (carga viral >50 copias/ml) fue baja y similar tanto en el grupo de tratamiento de una vez como en el grupo de dos veces al día (10% y 8% respectivamente). En el pequeño tamaño de muestra utilizado para los análisis genotípicos, hubo una mayor tendencia de mutaciones asociadas a INTI en el régimen de abacavir una vez al día frente al régimen de dos veces al día. Debido a los limitados datos obtenidos de este estudio, no se pueden extraer conclusiones firmes. Datos a largo plazo con abacavir utilizado como régimen una vez al día (durante 48 semanas) son limitados.

- **Pacientes tratados previamente:**

En el estudio CAL30001, 182 pacientes con fallo virológico tratados con anterioridad, fueron asignados aleatoriamente y recibieron tratamiento con la combinación a dosis fija de abacavir /lamivudina (FDC) una vez al día o abacavir 300 mg dos veces al día más lamivudina 300 mg una vez al día, ambos en combinación con tenofovir y un IP o un INNTI durante 48 semanas.

Los datos indican que el grupo tratado con FDC no fue inferior al grupo tratado con abacavir dos veces al día, basado en reducciones similares del ARN del VIH-1 medido como el área bajo la curva medio menos el basal (AAUCMB, -1,65 log<sub>10</sub> copias/ml versus -1,83 log<sub>10</sub> copias/ml respectivamente, IC 95%: -0,13; 0,38). Las proporciones de ARN del VIH-1 <50 copias/ml (50% frente a 47%) y <400 copias/ml (54% frente a 57%) fueron también similares en cada grupo (población ITT). No obstante, estos resultados deben interpretarse con precaución ya que en este estudio sólo se incluyeron pacientes con experiencia previa moderada, con desequilibrio entre ambos grupos en relación con la carga viral basal.

En el estudio ESS30008, 260 pacientes con supresión virológica en un régimen terapéutico en primera línea con abacavir 300 mg más lamivudina 150 mg, ambos administrados dos veces al día y un IP o un INNTI, fueron asignados aleatoriamente para continuar este régimen o cambiar a abacavir/lamivudina (FDC), más un IP o un INNTI durante 48 semanas. Los datos indicaron que el grupo tratado con abacavir/lamivudina (FDC) fue asociado con un resultado virológico similar (no inferior) comparado con el grupo tratado con abacavir más lamivudina, basado en las proporciones de individuos con ARN del VIH-1 <50 copias/ml (90% y 85% respectivamente, IC 95%: -2,7; 13,5).

- **Información adicional:**

Todavía no se ha evaluado completamente la seguridad y eficacia de **ZIAGENAVIR** en una serie de distintas combinaciones múltiples de fármacos (especialmente en combinación con INNTI).

Abacavir penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (Ver **PROPIEDADES**

**FARMACOLÓGICAS-Propiedades Farmacocinéticas**-) y ha demostrado reducir los niveles de ARN de VIH-1 en el LCR. No obstante, no se observaron efectos sobre el comportamiento neuropsicológico cuando se administró a pacientes con demencia asociada a SIDA.

**Propiedades Farmacocinéticas**

Absorción

Abacavir se absorbe bien y rápidamente tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de abacavir oral en adultos es de un 83%. Tras la administración oral, el tiempo promedio (t<sub>máx</sub>) para alcanzar las concentraciones máximas en suero es de alrededor de 1,5 horas para el comprimido y de 1,0 hora para la solución.

A dosis de 300 mg dos veces al día, la C<sub>máx</sub> y C<sub>min</sub> medias (CV) en el estado de equilibrio de abacavir son aproximadamente de 3,00 µg/ml (30%) y 0,01 µg/ml (99%), respectivamente. El ABC medio (CV) durante un intervalo de dosis de 12 horas fue de 6,02 µg.h/ml (29%), equivalente a un ABC diario de aproximadamente 12,0 µg.h/ml. El valor de C<sub>máx</sub> para la solución oral es ligeramente más elevado que para el comprimido. Luego de la dosis de un comprimido de abacavir de 600 mg, la C<sub>máx</sub> media (CV) de abacavir fue aproximadamente de 4,26 µg/ml (28%) y el ABC<sub>inf</sub> medio (CV) de 11,95 µg.h/ml (21%).

Los alimentos retrasaron la absorción y disminuyeron la  $C_{m\acute{a}x}$ , pero no afectaron las concentraciones globales en plasma (ABC). En consecuencia, Ziagenavir puede tomarse con o sin alimentos.

No se considera que la administración de comprimidos triturados junto con una pequeña cantidad de comida semi-sólida o líquido afecte a la calidad farmacéutica, por lo que no se espera que pueda alterar la eficacia clínica. Esta conclusión está basada en los datos fisicoquímicos y farmacocinéticos, y siempre y cuando el paciente ingiera inmediatamente el 100% del comprimido triturado.

#### Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución aparente fue de 0,8 l/kg indicando que abacavir penetra libremente en los tejidos corporales.

Estudios realizados en pacientes infectados por VIH han demostrado buena penetración de abacavir en el LCR, con un cociente del LCR con respecto al ABC 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  $\mu\text{M}$  cuando se administran 600 mg de abacavir dos veces al día.

Los estudios *in vitro* de unión a proteínas indican que abacavir se une sólo baja a moderadamente (aproximadamente un 49%) a las proteínas plasmáticas a concentraciones terapéuticas. Esto indica una escasa probabilidad de interacciones medicamentosas por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.

#### Metabolismo

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 la de alcohol-deshidrogenasa y por glucuronidación para producir el ácido 5'-carboxílico y el 5'-glucurónido, que representan alrededor del 66% de la dosis administrada. Los metabolitos se excretan en la orina.

#### Eliminación

La vida media promedio 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 del fármaco. 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.

#### Farmacocinética intracelular

En un estudio con 20 pacientes infectados por el VIH que recibieron 300 mg de abacavir dos veces al día, con una única toma de 300 mg en las 24 horas previas al período de muestreo, la media geométrica de la vida media terminal del carbovir-TP intracelular en el estado de equilibrio fue de 20,6 horas, en comparación con la media geométrica de la vida media plasmática de abacavir en este estudio de 2,6 horas. En un ensayo cruzado con 27 pacientes infectados por el VIH, las exposiciones a carbovir-TP intracelular fueron mayores para el régimen de abacavir 600 mg una vez al día ( $ABC_{24,ss} + 32\%$ ,  $C_{m\acute{a}x 24,ss} + 99\%$  y  $C_{min} + 18\%$ ) en comparación con el régimen de abacavir de 300 mg dos veces al día. En general, estos datos apoyan el empleo de 600 mg de abacavir una vez al día para el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH. Adicionalmente, se ha demostrado la eficacia y seguridad de abacavir administrado una vez al día en un estudio clínico pivotal (CNA30021-Ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA - Experiencia Clínica**).

#### **Poblaciones especiales**

##### Insuficiencia hepática

Abacavir es metabolizado principalmente en el hígado. La farmacocinética del abacavir ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) que recibieron una única dosis de 600mg. Los resultados mostraron que existe un incremento medio de 1,89 veces [1.32; 2.70] del ABC del abacavir y de 1,58 veces [1.22; 2.04] en la vida media.

No es posible una recomendación acerca de la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve debido a la variabilidad sustancial de la exposición a abacavir.

##### Insuficiencia renal

8441



Abacavir es metabolizado primariamente en el hígado con aproximadamente un 2% del mismo excretado sin alteraciones en la orina. La farmacocinética de abacavir en pacientes con enfermedad renal en el estadio terminal es similar a la de pacientes con función renal normal. De aquí, que no se requieran reducciones de dosis en pacientes con insuficiencia renal. En función de la limitada experiencia, se debe evitar la administración de Ziagenavir a pacientes con enfermedad renal en fase terminal.

Niños: De acuerdo a los ensayos clínicos realizados en niños, abacavir se absorbe bien y rápidamente a partir de una solución oral administrada a los niños. Los parámetros farmacocinéticos globales en niños son comparables a los de los adultos, con una variabilidad ligeramente superior en las concentraciones plasmáticas. La dosis recomendada para niños desde los 3 meses a 12 años es de 8 mg/kg dos veces al día. Esta dosis proporciona concentraciones plasmáticas medias ligeramente superiores en niños, asegurando que la mayoría alcanzarán concentraciones terapéuticas equivalentes a 300 mg dos veces al día en adultos. No existen datos de seguridad suficientes para recomendar el uso de Ziagenavir en bebés menores de tres meses. Los escasos datos disponibles indican que una dosis de 2 mg/kg en neonatos de menos de 30 días proporciona valores de ABC parecidos o superiores en comparación con la dosis de 8 mg/kg administrada a niños mayores.

Ancianos: No se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes mayores de 65 años.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional con experiencia en el tratamiento de la infección con el VIH.

Ziagenavir puede administrarse con o sin alimentos.

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

Ziagenavir también está disponible en solución oral para su uso en niños mayores de tres meses y que pesen menos de 14 kg y para pacientes para los que los comprimidos sean inadecuados.

Alternativamente, aquellos pacientes con dificultades para tragar los comprimidos enteros, pueden partirlos y añadirlos a una pequeña cantidad de comida semi-sólida o líquido, la cual debe tomarse inmediatamente (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICA-Propiedades Farmacocinéticas**).

**Adultos y adolescentes (mayores de 12 años):** La dosis recomendada de Ziagenavir es de 600 mg al día. Esta dosis puede administrarse como 300 mg (un comprimido o 15 ml de solución oral) dos veces al día o como 600 mg (dos comprimidos o 30 ml de solución oral) una vez al día (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICA-Propiedades farmacodinámicas**)

Los pacientes que cambian a la dosificación de una vez al día deberían tomar 300 mg dos veces al día y cambiar a 600 mg una vez al día a la mañana siguiente. Cuando se prefiera una dosificación de una vez al día por la noche, deberían tomar 300 mg de Ziagenavir sólo en la primera mañana, seguida de 600 mg por la noche. Cuando se vuelva al régimen de dos veces al día, los pacientes deberían completar los días de tratamiento y comenzar con 300 mg dos veces al día la mañana siguiente.

**Niños (menores de 12 años):**

Se recomienda la administración de Ziagenavir comprimidos en función de grupos de peso. El régimen de dosis para pacientes pediátricos que pesan entre 14-30 kg está basado principalmente en la farmacocinética. Puede tener lugar una sobreexposición farmacocinética de abacavir, ya que no puede conseguirse una dosis tan precisa con esta formulación. Por lo tanto, se recomienda un estrecho seguimiento de la seguridad de estos pacientes.

*Niños que pesan al menos 30 kg:* Debe tomarse la dosis de adultos de 300 mg dos veces al día.

*Niños que pesan entre 21 kg y 30 kg:* Medio comprimido de abacavir por la mañana y un comprimido entero por la noche.



GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18454  
APODERADA

3 4 5 1



Niños que pesan entre 14 kg y 21 kg: Medio comprimido de abacavir dos veces por día.

**Niños menores de 3 meses:** Los datos disponibles sobre el uso de Ziagenavir en este grupo de edad son muy escasos (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICA-Propiedades Farmacocinéticas**-).

**Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis de Ziagenavir en pacientes con disfunción renal. No obstante, se debe evitar la administración de Ziagenavir en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICA-Propiedades Farmacocinéticas**-).

**Insuficiencia hepática:** Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. No pueden hacerse recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática leve. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada por tanto, no se recomienda el uso de abacavir a menos que se considere necesario. Si se utiliza abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, será necesario realizar una estrecha monitorización, y si es posible, se recomienda controlar los niveles plasmáticos de abacavir (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICA-Propiedades Farmacocinéticas**-).

Abacavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Ver **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

**Ancianos:** Actualmente no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años.

**CONTRAINDICACIONES**

Ziagenavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a abacavir o a cualquiera de los excipientes de su formulación. Ver la **INFORMACIÓN SOBRE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD CONTENIDAS EN EL RECUADRO** en las secciones de **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **REACIONES ADVERSAS**.

Ziagenavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Reacción de Hipersensibilidad (Ver también REACIONES ADVERSAS):**

En un ensayo clínico, el 3,4 % de los sujetos con un estatus HLA-B\*5701 negativo que recibieron abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad.

-Estudios han mostrado que la portación del alelo HLA-B\*5701 está asociada con un significativo aumento del riesgo de una reacción de hipersensibilidad al abacavir. En base a los datos de un estudio prospectivo CNA 106030 (PREDICT-1), la detección del alelo HLA-B\*5701 antes del inicio del tratamiento y posteriormente, evitando el abacavir en pacientes con este alelo, redujo en forma significativa la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al abacavir. En poblaciones similares a las incluidas en el ensayo PREDICT-1, se estimó que del 48% al 61% de los pacientes con el alelo HLA-B\*5701 desarrollarán una reacción de hipersensibilidad en el transcurso del tratamiento comparado con un 0% a un 4% de los pacientes que no tienen el alelo HLA-B\*5701.

Estos resultados son coherentes con aquellos obtenidos de ensayos retrospectivos previos.

Como consecuencia, antes de iniciar el tratamiento con abacavir se debería considerar la detección de la portación del alelo HLA-B\*5701 en cualquier paciente infectado con VIH independientemente del origen racial. También se recomienda la detección sistemática antes del reinicio del tratamiento con abacavir en aquellos pacientes con estado HLA-B\*5701 desconocido que previamente han tolerado abacavir (Ver **Tratamiento tras la interrupción del tratamiento con Ziagenavir**). Debido al historial del tratamiento y a los ensayos de resistencia, no se recomienda el uso de abacavir en pacientes portadores

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
APODERADA

conocidos del alelo HLA B\*5701 a menos que no exista otra opción terapéutica para estos pacientes (Ver **INDICACIONES**).

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de la sospecha de reacción de hipersensibilidad debe seguir siendo la base para la toma de decisiones clínicas. Hay que destacar que entre los pacientes con sospecha de reacción de hipersensibilidad, una proporción de ellos no era portadora del alelo HLA-B\*5701. Por lo tanto, aún en ausencia del alelo HLA-B\*5701, es importante suspender el tratamiento con abacavir en forma permanente y no reinstaurarlo si una reacción de hipersensibilidad no ha podido ser desestimada por motivos clínicos, debido al potencial de reacciones severas o hasta fatales.

Los ensayos de parches en la piel se han empleado como herramienta de investigación para el ensayo PREDICT-1, aunque no tienen utilidad en el tratamiento clínico de los pacientes y por tanto no deben usarse en clínica.

-Descripción clínica:

Las reacciones de hipersensibilidad se caracterizan por la aparición de síntomas que indican compromiso multiorgánico. En casi todas las reacciones de hipersensibilidad aparecerán fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas pueden incluir signos y síntomas respiratorios tales como disnea, dolor de garganta, tos y hallazgos anormales en radiografías torácicas (predominantemente infiltrados, que pueden ser localizados), síntomas gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal, **y pueden conducir a realizar un diagnóstico equivocado de enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis en lugar de hipersensibilidad.** Otros signos o síntomas frecuentemente observados de la reacción de hipersensibilidad pueden incluir letargo o malestar y síntomas musculoesqueléticos (mialgia, raramente miólisis, artralgia).

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

-Tratamiento clínico:

Los síntomas de la reacción de hipersensibilidad **pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con Ziagenavir**, pero generalmente ocurren en las primeras seis semanas de terapia. Se debe controlar estrechamente a los pacientes, especialmente durante los dos primeros meses de tratamiento con Ziagenavir, programándose una consulta con el paciente cada dos semanas.

Independientemente de su estatus HLA-B\*5701, los pacientes a los que se les diagnostique una reacción de hipersensibilidad estando en tratamiento, **DEBEN interrumpir Ziagenavir inmediatamente.**

**Ziagenavir o cualquier otro producto conteniendo abacavir, (Kivexa<sup>®</sup>, Tricivir<sup>®</sup>) NUNCA DEBE SER reiniciado luego de una reacción de hipersensibilidad.** El reinicio del tratamiento con abacavir después de una reacción de hipersensibilidad conduce a que, en cuestión de horas, vuelvan a aparecer los síntomas. Esta recurrencia normalmente es más grave que en la presentación inicial, y puede incluir hipotensión con riesgo para la vida y desenlace de muerte.

Para evitar una demora en el diagnóstico y minimizar el riesgo de una reacción de hipersensibilidad fatal, Ziagenavir debería ser suspendido permanentemente si no puede establecerse dicha reacción, aún cuando puedan ser posibles otros diagnósticos (enfermedades respiratorias, síndrome pseudo-gripal, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos).

Es necesario tener un cuidado especial en aquellos pacientes que comienzan simultáneamente el tratamiento con Ziagenavir y otros medicamentos que producen toxicidad cutánea (como los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos- INNTI). Esto se debe a que actualmente es difícil diferenciar entre las erupciones inducidas por estos productos y las reacciones de hipersensibilidad relativas a abacavir.

-Tratamiento tras la interrupción del tratamiento con Ziagenavir:

Independientemente de la condición HLA-B\*5701 del paciente, si el tratamiento con Ziagenavir ha sido suspendido y se está considerando reiniciar el tratamiento, la razón para dicha suspensión debería ser evaluada de modo tal de asegurar que el paciente no presentó síntomas de hipersensibilidad.

**Si no se pudo descartar una reacción de hipersensibilidad a abacavir, el tratamiento con Ziagenavir o cualquier otro producto medicinal conteniendo abacavir (Kivexa<sup>®</sup>, Tricivir<sup>®</sup>) no debería ser reiniciado.**

Se han producido reacciones de hipersensibilidad de inicio rápido incluyendo reacciones que ponen en peligro la vida del paciente después de reiniciar el tratamiento con Ziagenavir en pacientes que habían tenido sólo uno de los síntomas principales de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, síntomas gastrointestinales, respiratorios o generales tales como letargo y malestar) antes de suspender el tratamiento. El síntoma aislado de una reacción de hipersensibilidad más frecuente fue erupción cutánea.

En muy raras ocasiones se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que reiniciaron el tratamiento y que no habían presentado previamente ningún síntoma de una reacción de hipersensibilidad (es decir, pacientes que anteriormente fueron considerados como tolerantes a abacavir).

En ambos casos, si se toma la decisión de reiniciar la administración de Ziagenavir, esto debe realizarse en un medio en el que la asistencia médica este fácilmente disponible.

Se recomienda la detección sistemática de la portación del alelo HLA-B\*5701 previo al inicio con abacavir en pacientes con estado HLA-B\*5701 desconocido que previamente han tolerado abacavir. No se recomienda el reinicio del tratamiento con abacavir en aquellos pacientes cuyo test para HLA-B\*5701 resultó positivo y sólo debe considerarse bajo circunstancias excepcionales cuando el beneficio potencial supere al riesgo y con una cuidadosa supervisión médica.

-Información esencial para el paciente:

**Los médicos deben asegurarse que los pacientes están completamente informados acerca de la siguiente información sobre reacciones de hipersensibilidad:**

- Los pacientes deben estar advertidos de la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad a Ziagenavir que podría resultar en una reacción que represente un riesgo para la vida o la muerte y que el riesgo de una reacción de hipersensibilidad se incrementa si son HLA-B\*5701 positivos.

- Los pacientes deben ser informados que aun siendo HLA B\*5701 negativo también pueden experimentar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. Así es que, CUALQUIER paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir **DEBE COMUNICARSE CON SU MÉDICO INMEDIATAMENTE.**

- Deberá recordarse a los pacientes hipersensibles a abacavir que nunca deben volver a tomar Ziagenavir o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (por ej.: Kivexa<sup>®</sup>, Tricivir<sup>®</sup>), independientemente de su condición HLA B\*5701.

- Con el fin de evitar el reinicio del tratamiento con Ziagenavir, se debe pedir a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad que devuelvan a la farmacia los comprimidos o la solución oral de Ziagenavir restantes.

- Los pacientes que han suspendido la terapia con Ziagenavir por alguna razón, y particularmente debido a posibles reacciones adversas o enfermedad, deben ser advertidos de consultar a su médico antes de reiniciar la terapia.

- Se debe recordar a cada paciente que lea la Información para el paciente contenida en este prospecto. Se les debe recordar la importancia de retirar la Tarjeta de Advertencia incluida en el estuche y de llevarla siempre consigo.

**Acidosis láctica:** Han sido reportados casos de acidosis láctica generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática con el uso de análogos de nucleósidos. Los síntomas iniciales (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso,

síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora).

La acidosis láctica es causa de una elevada mortalidad y puede estar asociada a pancreatitis, fallo hepático o fallo renal.

La acidosis láctica generalmente aparece después de unos pocos o varios meses de tratamiento.

Se debe interrumpir el tratamiento con análogos de nucleósidos si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas.

Se debe tener precaución cuando se administra análogos de nucleosidos a pacientes (en especial en mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores conocidos de riesgo de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes con hepatitis C concomitante y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial.

Los pacientes que tienen un riesgo mayor deberán ser vigilados estrechamente.

*Disfunción mitocondrial:* Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleótido y nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleótido o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, debe someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

*Lipodistrofia:* El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs).

Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados.

La evaluación clínica debe incluir la detección de signos físicos de redistribución adiposa. Se deben considerar los niveles de lípidos en suero y glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los desórdenes lipídicos deben ser manejados clínicamente en forma apropiada (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

*Pancreatitis:* Se ha comunicado la aparición de pancreatitis, pero la relación causal con el tratamiento con Ziagenavir es incierta.

*Triple terapia con nucleósidos:* En pacientes con elevada carga viral (>100.000 copias/ml) la elección de una combinación triple con abacavir, lamivudina y zidovudina necesita una consideración especial (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS -Propiedades Farmacodinámicas**).

Ha habido informes de una elevada tasa de fallo virológico y de aparición de resistencia en una fase temprana cuando abacavir se combina con tenofovir disoproxil fumarato y lamivudina en un régimen de una vez al día.



**Enfermedad hepática:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ziagenavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Ziagenavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, es mayor la 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.

Se ha realizado un estudio farmacocinético en pacientes con alteración hepática leve. Sin embargo, no es posible una recomendación definitiva acerca de la reducción de la dosis debida a la variabilidad sustancial de la exposición al fármaco en esta población de pacientes (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS –Propiedades Farmacocinética-**). Los datos de seguridad clínica disponibles para abacavir en pacientes con alteración hepática son muy limitados. A causa de los potenciales incrementos de la exposición (ABC) en algunos pacientes, se requiere un estrecho control. No se dispone de datos en pacientes con alteración hepática moderada o grave. Se espera que las concentraciones plasmáticas se eleven sustancialmente en estos pacientes. Por tanto, no se recomienda el empleo de abacavir en pacientes con alteración hepática moderada a menos que se estime necesario y se requiere un estrecho control de estos pacientes.

**Pacientes con 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 antiviral concomitante para con hepatitis B o C, consultar la información de prescribir relevante del producto. Se debe tener precaución cuando abacavir y ribavirina se administran conjuntamente (Ver **interacciones**).

**Enfermedad renal:** No se debe administrar Ziagenavir a pacientes con enfermedad renal en fase terminal (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS –Propiedades Farmacocinética-**).

**Excipientes:** La solución oral de Ziagenavir contiene 492 mg/ml de sorbitol. Cuando se toma de acuerdo a las recomendaciones posológicas, cada dosis de 15 ml contiene 7.4 g de sorbitol aproximadamente. Los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. El sorbitol puede tener un ligero efecto laxante. El valor calórico del sorbitol es de 2,6 kcal/g.

Ziagenavir solución oral también contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

**Síndrome de reconstitución inmune:** En pacientes infectados con VIH con severa deficiencia inmune al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria debida a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas, causando condiciones clínicas serias o agravamiento de los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses del tratamiento antirretroviral combinado. Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas focalizadas y/o generalizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P.carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado e iniciar tratamiento cuando sea necesario.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) 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 identificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad de moverse.

**Infecciones oportunistas:** Los pacientes que estén recibiendo Ziagenavir o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. En consecuencia, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.



**Transmisión de la infección:** Se debe informar a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo Ziagenavir, no ha demostrado prevenir el riesgo de transmisión del VIH a través del contacto sexual o contaminación sanguínea. Se deberán seguir tomando las precauciones adecuadas.

**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 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 existe mecanismo biológico conocido para explicar un potencial aumento. Cuando se prescriba Ziagenavir se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo: Hipertensión, hiperlipidemia, y tabaquismo).

### **Interacciones**

En función de los resultados de las pruebas *in vitro* y de las principales vías metabólicas conocidas de abacavir, la posibilidad de interacciones con otros medicamentos en las que esté implicado abacavir, mediadas por el citocromo P450, es baja. El P450 no desempeña una función principal en el metabolismo de abacavir y el abacavir no tiene capacidad para inhibir el metabolismo mediado por el citocromo CYP 3A4. También se ha demostrado *in vitro* que no inhibe las enzimas CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. En los estudios clínicos no se ha observado inducción del metabolismo hepático. Por lo tanto, la posibilidad de que existan interacciones con inhibidores de la proteasa antirretrovirales y otros fármacos metabolizados por las principales enzimas P450, es escasa. Los estudios clínicos han demostrado que no se dan interacciones clínicamente significativas entre abacavir, zidovudina y lamivudina. Potentes inductores enzimáticos como rifampicina, fenobarbital y fenitoína pueden disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por su acción sobre las UDP-glucuroniltransferasas.

**Etanol:** El metabolismo de abacavir se ve alterado por la administración concomitante de etanol originándose un incremento de alrededor de un 41% en el ABC de abacavir. Estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos. Abacavir carece de efecto sobre el metabolismo del etanol.

**Metadona:** En un estudio farmacocinético, la administración conjunta de 600 mg de abacavir dos veces al día con metadona mostró una reducción del 35% en la  $C_{m\acute{a}x}$  de abacavir, y un retraso de una hora en el  $t_{m\acute{a}x}$ , si bien el valor de ABC no se vio alterado. Los cambios en la farmacocinética de abacavir no se consideran clínicamente relevantes. En este estudio el abacavir incrementó la depuración sistémica media de la metadona en un 22%. Por lo tanto, no puede excluirse la inducción de las enzimas metabolizadores del fármaco. En pacientes tratados con metadona y abacavir debería controlarse la evidencia de síntomas de abandono que indican una infra-dosificación, ya que ocasionalmente puede requerirse un reajuste en la dosis de metadona.

**Retinoides:** Los compuestos retinoides se eliminan vía alcohol-deshidrogenasa. La interacción con el abacavir es posible pero no ha sido estudiada.

**Ribavirina:** Dado que abacavir y ribavirina comparten la misma vía de fosforilación, se ha supuesto una posible interacción intracelular entre estos medicamentos, que podría conducir a una reducción de los metabolitos intracelulares fosforilados de ribavirina y, como consecuencia potencial, a una menor posibilidad de respuesta virológica sostenida (RVS) de la Hepatitis C (VHC) en pacientes coinfectados con VHC y que son tratados con interferón pegilado más ribavirina. Se han notificado en la literatura hallazgos clínicos conflictivos



sobre la administración conjunta de abacavir y ribavirina. Algunos datos sugieren que los pacientes coinfectados con VIH/VHC, que reciben tratamiento antirretroviral con abacavir, pueden tener riesgo de una menor tasa de respuesta al tratamiento con interferón pegilado/ribavirina. Se debe tener precaución cuando ambos fármacos se administran conjuntamente.

**Carcinogenicidad, mutagenicidad, trastornos de fertilidad**

Abacavir no resultó mutagénico en las pruebas bacterianas pero mostró actividad *in vitro* en el ensayo de aberración cromosómica del linfocito humano, en el ensayo de linfoma del ratón y en la prueba del micronúcleo *in vivo*. Esto concuerda con la actividad conocida de otros análogos de nucleósido. Estos resultados indican que abacavir tiene escasas posibilidades de originar lesiones cromosómicas tanto *in vitro* como *in vivo* a concentraciones de estudio elevadas.

Estudios de carcinogenicidad donde se administró en forma oral abacavir a ratas y ratones mostraron un incremento en la incidencia de tumores malignos y no malignos. Los tumores malignos se presentaron en la glándula prepucial de machos y en la glándula clitorídea de hembras de ambas especies, y en el hígado, vejiga, nódulos linfáticos y en el subcutis de las ratas hembras.

La mayoría de estos tumores aparecieron a la concentración de abacavir de 330 mg/kg/día en ratones y 600 mg/kg/día en ratas. La excepción fue el tumor en la glándula prepucial el cual se presentó a una dosis de 110 mg/kg/día. 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. Mientras que el potencial carcinogénico en humanos es desconocido, esta información sugiere que el riesgo carcinogénico debe balancearse frente a los beneficios clínicos potenciales.

En los estudios toxicológicos preclínicos, 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.

Luego de la administración de abacavir por dos años, fue observada una degeneración leve del miocardio en el corazón de ratas y ratones. Las exposiciones sistémicas fueron equivalentes a 7-24 veces la exposición sistémica esperada en humanos. La relevancia clínica de este hallazgo no ha sido determinada.

En estudios de toxicidad reproductiva se ha observado toxicidad embrionaria y fetal en rata, pero no así en conejo. Los hallazgos incluyeron disminución del peso corporal fetal, edema fetal y un incremento de las variaciones en el esqueleto/malformaciones, muertes intrauterinas prematuras y abortos. No se pueden sacar conclusiones en relación al potencial teratogénico de abacavir debido a esta toxicidad embrionaria y fetal. Un estudio de fertilidad en la rata ha demostrado que abacavir carecía de efecto sobre la fertilidad de machos o hembras.

**Fertilidad, embarazo, lactancia**

**Embarazo**

No se recomienda el uso de Ziagenavir durante el embarazo. No se ha demostrado el uso seguro de abacavir en el embarazo humano. Se ha demostrado que tiene lugar transferencia placentaria de abacavir y/o sus metabolitos relacionados en animales. En ratas, apareció toxicidad en el embrión en desarrollo y en el feto, pero no así en conejos (Ver **Carcinogenicidad, mutagenicidad, trastornos de fertilidad**). No se pudo establecer el potencial teratogénico de abacavir a partir de estudios en animales.

**Lactancia**

Abacavir y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas en período de lactancia. Es de esperar que éstos también se excreten en la leche humana, aunque esto no ha sido confirmado. No se dispone de datos sobre la seguridad de abacavir cuando se administra a niños menores de tres meses. Por lo tanto, se recomienda que las madres que estén en tratamiento con abacavir no amamenten a sus hijos. Además, se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos bajo ninguna circunstancia con el fin de evitar la transmisión del VIH.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
APROBADA

### Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Ziagenavir sobre la capacidad para utilizar y conducir maquinaria.

### REACCIONES ADVERSAS

#### Hipersensibilidad (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En un ensayo clínico, el 3,4 % de los sujetos con un estatus HLA-B\*5701 negativo que recibieron abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad. En ensayos clínicos realizados con abacavir 600 mg una vez al día, la tasa de hipersensibilidad comunicada permaneció dentro del rango establecido para abacavir 300 mg dos veces al día. Algunas reacciones de hipersensibilidad representaron un riesgo para la vida y produjeron algunas muertes a pesar de las precauciones tomadas. Esta reacción se caracteriza por la aparición de síntomas indicativos de que varios órganos/sistemas corporales se encuentran implicados.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad presentan fiebre y/o erupción cutánea (usualmente máculo-papular o urticariano) como parte del síndrome, sin embargo, algunas reacciones han ocurrido sin erupción cutánea o fiebre.

A continuación se relacionan los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad. Ellos se han identificado a partir bien de estudios clínicos o del seguimiento de farmacovigilancia tras la comercialización. **Los notificados en al menos un 10% de pacientes con una reacción de hipersensibilidad están en negrita.**

*Cutáneos:* **Erupción cutánea** (usualmente máculo-papular o urticariano).

*Tracto gastrointestinal:* **Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal**, ulceración de la boca.

*Tracto respiratorio:* **Dísnea, tos, dolor de garganta**, síndrome de distress respiratorio del adulto, paro respiratorio.

*Otros:* **Fiebre, letargo, decaimiento**, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxis.

*Neurológicos/Psiquiátricos:* **Cefalea**, parestesia.

*Hematológicos:* Linfopenia.

*Hepáticos/Pancreáticos:* **Elevación de los tests funcionales hepáticos**, hepatitis, insuficiencia hepática.

*Musculoesqueléticos:* **Mialgia**, raramente miólisis, artralgia, fosfocreatinquinasa elevada.

*Urológicos:* **Creatinina elevada, insuficiencia renal.**

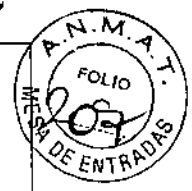
**La erupción cutánea (81% frente a 67% respectivamente) y las manifestaciones gastrointestinales (70% frente a 54% respectivamente) se comunicaron con más frecuencia en niños que en adultos.**

Algunos pacientes con hipersensibilidad fueron diagnosticados inicialmente como portadores de una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis), un síndrome pseudo-gripal, gastroenteritis. Esta demora en el diagnóstico de hipersensibilidad ha resultado en la continuación o reinicio del tratamiento con Ziagenavir, conduciendo a una reacción de hipersensibilidad más severa o muerte. Por lo tanto, el diagnóstico de la reacción de hipersensibilidad debería ser cuidadosamente considerado en aquellos pacientes que presenten síntomas de estas enfermedades.

Generalmente, los síntomas aparecieron en las primeras seis semanas (tiempo medio de comienzo 11 días) de tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Durante los dos primeros meses se requiere una estrecha supervisión médica, debiendo programarse una consulta con el paciente cada dos semanas.

Es probable que el tratamiento intermitente pueda incrementar el riesgo de desarrollar sensibilización y, por lo tanto, de que tengan lugar reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas. En consecuencia, se debe informar a los pacientes de la importancia de tomar Ziagenavir de forma regular.

El reinicio del tratamiento con Ziagenavir tras una reacción de hipersensibilidad resulta en un pronto retorno a los síntomas en cuestión de horas. Esta recurrencia de la hipersensibilidad puede ser más severa que la presentación inicial, y puede incluir hipotensión fatal y desenlace de muerte. **Independientemente de su condición HLA-B\*5701, los pacientes que desarrollan hipersensibilidad deben discontinuar Ziagenavir y no deben volver a recibirlo nunca más así como otros productos conteniendo abacavir (por ej.: Kivexa<sup>®</sup>, Tricivir<sup>®</sup>).**



Para evitar un retraso en el diagnóstico y reducir al mínimo el riesgo de una reacción de hipersensibilidad que ponga en peligro la vida del paciente, debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con Ziagenavir si no puede descartarse la hipersensibilidad, incluso cuando otros diagnósticos son posibles (enfermedades respiratorias, cuadro pseudo-gripal, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos).

**Se han producido reacciones de hipersensibilidad de inicio rápido incluyendo reacciones que ponen en peligro la vida del paciente después de reiniciar el tratamiento con Ziagenavir en pacientes que habían tenido sólo uno de los síntomas principales de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, síntomas gastrointestinales, respiratorios o generales tales como letargo y malestar) antes de interrumpir el tratamiento con Ziagenavir. El síntoma aislado de una reacción de hipersensibilidad más frecuente fue una erupción cutánea. Además, en muy raras ocasiones se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que habían reiniciado el tratamiento y no habían tenido previamente ningún síntoma de una reacción de hipersensibilidad.** En ambos casos, si se decide reiniciar el tratamiento con Ziagenavir esto debe realizarse en un medio en el que la asistencia médica esté fácilmente disponible.

Se debe advertir a cada paciente sobre esta reacción de hipersensibilidad a abacavir.

En el caso de muchas de estas reacciones adversas comunicadas, no está claro si están relacionados con Ziagenavir, con el amplio rango de fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad por VIH o si son consecuencia del proceso de la enfermedad.

Muchas de las reacciones adversas enumeradas a continuación se producen frecuentemente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción cutánea) en pacientes con hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, los pacientes con cualquiera de estos síntomas deben ser evaluados cuidadosamente por la presencia de esta reacción de hipersensibilidad. Si se ha discontinuado el tratamiento con Ziagenavir por experimentar cualquiera de estos síntomas, y se decide reiniciar el tratamiento con un medicamento que contenga abacavir, debería realizarse sólo bajo una estricta supervisión médica (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Muy raramente se han comunicado casos de eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson y necrosis epidérmica tóxica en los que no se puede descartar hipersensibilidad a abacavir. En estos casos debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir.

Muchas de las reacciones adversas no han sido limitantes del tratamiento. La siguiente convención ha sido utilizada para la clasificación de los efectos adversos: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ).

- *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*  
Frecuentes: Anorexia.
- *Trastornos del sistema nervioso*  
Frecuentes: Cefalea.
- *Trastornos gastrointestinales*  
Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea.  
Raras: pancreatitis.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*  
Frecuentes: erupción (sin síntomas sistémicos)  
Muy raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.
- *Trastornos generales y del sitio de administración*  
Frecuentes: Fiebre, letargo, fatiga.

Con el uso de análogos de nucleósidos se han comunicado casos de acidosis láctica, a veces mortales, normalmente asociada a hepatomegalia grave y esteatosis hepática (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Spasserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
APODERADA

8441



y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo). El tratamiento antirretroviral combinado (TARC) se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

*Síndrome de Reconstitución Inmune:* Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), 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); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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 (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

#### *Alteraciones de laboratorio*

En estudios clínicos controlados, no fueron comunes las alteraciones de laboratorio relacionadas con el tratamiento con Ziagenavir, no observándose diferencias en cuanto a la incidencia entre pacientes tratados con Ziagenavir y las ramas control.

#### *Notificación de sospechas de reacciones adversas*

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Para reportar efectos adversos por favor comuníquese a Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Se han administrado dosis únicas de hasta 1.200 mg y dosis diarias de hasta 1.800 mg de Ziagenavir a los pacientes en los estudios clínicos. No se comunicaron reacciones adversas adicionales a las notificadas para las dosis normales. Si tiene lugar una sobredosis, el paciente debe ser controlado para la detección de signos de toxicidad (Ver **REACCIONES ADVERSAS**) y aplicarse el tratamiento estándar de apoyo si es necesario. 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 Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777. - Optativamente otros centros de intoxicaciones.

#### **PRESENTACIÓN**

- Ziagenavir 300 mg comprimidos recubiertos ranurados: Envases por 60 comprimidos recubiertos ranurados.
- Ziagenavir 20 mg/ml solución oral: Frascos por 240 ml.

#### **CONSERVACIÓN**

- Ziagenavir 300 mg comprimidos recubiertos ranurados: A una temperatura inferior a los 30°C.
- Ziagenavir 20 mg/ml solución oral: A una temperatura inferior a los 30°C. Desechar la solución oral transcurridos dos meses desde que se abrió el frasco por primera vez.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.705.

- Ziagenavir 300 mg comprimidos recubiertos ranurados:

Establecimiento elaborador a granel: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poznan, Polonia.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserra  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 13454  
APODERADA

8441



- Ziagenavir 20 mg/ml solución oral:

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Canadá.

Importados por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

EMA Noviembre 2013.

Fecha de la última revisión: .../.../.... Disp. N°....

Logo GlaxoSmithKline  
Logo ViiV Healthcare

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Claudia A. Scasserro  
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464  
APODERADA