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° 4617

BUENOS AIRES, 01 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001775-14-4 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., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada KIVEXA / ABACAVIR - LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR 600 mg – LAMIVUDINA 300 mg, aprobada por Certificado Nº 52.421.

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

Que a fojas 260 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada KIVEXA / ABACAVIR - LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR 600 mg – LAMIVUDINA 300 mg, aprobada por Certificado Nº 52.421 y Disposición Nº 4891/05, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 254 a 256, para los rótulos y de fojas 178 a 252, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4891/05 los prospectos autorizados por las fojas 178 a 202 y los rótulos autorizados por la fojas 254, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

DISPOSICIÓN Nº 4617

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 Nº 52.421 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001775-14-4

DISPOSICIÓN Nº 4617

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº....4617..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 52.421 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: KIVEXA / ABACAVIR - LAMIVUDINA,

Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR 600 mg – LAMIVUDINA 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4891/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004545-05-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 6198/09.-	Prospectos de fs. 178 a 252, corresponde desglosar de fs. 178 a 202. Rótulos de fs. 254 a 256, corresponde desglosar fs. 254.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

Autorización Nº 52.421 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....01 JUL 2014

Expediente Nº 1-0047-0000-001775-14-4

DISPOSICIÓN Nº 4617

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

PROYECTO DE RÓTULO

MESA DE ENTRADAS

4617

KIVEXA®
ABACAVIR 600 mg
LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de **Kivexa®** contiene:
Sulfato de Abacavir (equivalente a 600 mg de Abacavir) 702 mg, Lamivudina 300 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina 309 mg, glicolato sódico de almidón 55 mg, estearato de magnesio 9 mg, Opadry naranja YS-1-13065-A 41 mg.

Posología: Según indicación médica.

Conservación: Almacenar a una temperatura inferior a los 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica".

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.421.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.
Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., España.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Lote / vencimiento: .....

(*) Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Logo GlaxoSmithKline
Logo ViiV Healthcare

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larraguе
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

MESA DE ENTRADAS
FOLIO
F.N.A.M.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

KIVEXA®
ABACAVIR 600 mg
LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido recubierto de **Kivexa®** contiene:
Sulfato de Abacavir (equivalente a 600 mg de Abacavir) 702 mg, Lamivudina 300 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina 309 mg, glicolato sódico de almidón 55 mg, estearato de magnesio 9 mg, Opadry naranja YS-1-13065-A 41 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (INTI). Código ATC: J05AR02.

INDICACIONES
Kivexa® es una combinación a dosis fija de dos análogos de nucleósido (abacavir y lamivudina). Está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
Antes de iniciar el tratamiento con 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. 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.
Abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701, a menos que no exista otra opción terapéutica para estos pacientes en base a los antecedentes de tratamientos previos y examen de resistencia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Acción farmacológica:
Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, combinaciones de antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH.

Mecanismo de acción:
Abacavir y lamivudina son INTIs e inhibidores selectivos potentes 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.

Lamivudina ha mostrado un elevado sinergismo con zidovudina, inhibiendo la replicación del VIH en cultivos celulares. Abacavir muestra sinergia *in vitro* en combinación con amprenavir, nevirapina y zidovudina. Ha demostrado ser aditivo en combinación con didanosina, estavudina y lamivudina.

Actividad antiviral in vitro
Tanto abacavir como lamivudina han demostrado inhibir la replicación de las cepas de laboratorio y aislamientos clínicos del VIH en algunos tipos de células, incluyendo las líneas de células T transformadas, líneas derivadas de monocitos/ macrófagos y cultivos primarios de linfocitos sanguíneos periféricos activados (PBLs) y monocitos /macrófagos. La concentración de fármaco necesaria para

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

afectar la replicación viral en un 50% (CE_{50}) o la concentración inhibitoria media (CI_{50}) varió según el tipo de virus y la célula huésped.

La CE_{50} media de abacavir frente a las cepas de laboratorio del VIH-1IIIB y VIH-1HXB2 varió desde 1,4 hasta 5,8 µM. La mediana o valores medios CE_{50} para lamivudina frente a las cepas de laboratorio del VIH-1 varió desde 0,007 hasta 2,3 µM. La CE_{50} 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 CE_{50} 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 CE_{50} 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.

Se han evaluado muestras de VIH-1 basales de sujetos no tratados previamente sin sustituciones de aminoácidos asociados con *resistencia* 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 CE_{50} 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 CE_{50} 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 de sensibilidad fenotípicos de los aislamientos 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 de seis cepas (n = 4 FRC _AG, n = 1 A y n = 1 no determinado) de Abidjan (Costa de Marfil).

Los aislamientos de 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 CI_{50} < 2,5 veces) y lamivudina (cambio CI_{50} < 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.

<u>*Resistencia*</u>
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 de la transcriptasa inversa (TI) (codones M184V, K65R, L74V y Y115). La selección para la mutación M184V se produjo primero y dio lugar a un aumento de dos veces la CI_{50}. El pasaje continuado en concentraciones crecientes del fármaco dio lugar a la selección de mutantes TI dobles 65R/184V y 74V/184V o mutantes TI triples 74V/115Y/184V. Dos mutaciones confirieron 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 pasaje con un aislado clínico resistente a zidovudina RTMC también seleccionó 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. El pasaje de VIH-1 (HXB2) en presencia de concentraciones crecientes de 3TC dan lugar a un virus con alto nivel de resistencia a lamivudina (> 100 a > 500 veces) y se selecciona rápidamente virus resistentes a lamivudina con las mutaciones de TI

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

M184I o M184V. La CI_{50} para el tipo salvaje HXB2 es de 0,24 a 0,6 µM, mientras que la CI_{50} para M184V que contenga HXB2 es superior a 100 hasta 500 µM.

Tratamiento antiviral en función de la resistencia genotípica/fenotípica
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 estudios clínicos pivotales se seleccionaron aislamientos 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 frecuencia de selección de L74V y K65R en presencia de abacavir (con zidovudina: 0/40, sin zidovudina 15/192, 8%).

Tratamiento	Abacavir + Combivir[1]	Abacavir + Lamivudina + INNTI	Abacavir + Lamivudina + IP (o IP/ritonavir)	Total
Número de pacientes	282	1094	909	2285
Número de fracasos virológicos	43	90	158	306
Número de genotipos en tratamiento	40 (100%)	51 (100%)[2]	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[3]	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir es una combinación a dosis fija de lamivudina y zidovudina
2. Incluye tres fracasos no virológicos y cuatro fracasos virológicos no confirmados
3. Número de pacientes con Mutaciones de Análogos de Timidina (TAMs) ≥ 1

Las TAMs pueden ser seleccionadas cuando los análogos de timidina se asocian con abacavir. En un meta-análisis de seis estudios clínicos, no se seleccionaron TAMs 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, sólo se debe considerar mantener el tratamiento con lamivudina en el contexto de la aparición de la mutación de resistencia M184V cuando no existan otros ITRN activos disponibles.
Se ha demostrado una reducción de sensibilidad 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 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

I.N.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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) ó 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.

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, 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, 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.

Experiencia clínica
La experiencia clínica con la combinación de abacavir y lamivudina administrada una vez al día se basa principalmente en cuatro estudios realizados en sujetos no tratados previamente: CNA30021, EPZ104057 (estudio HEAT), ACTG5202 y CNA109586 (estudio ASSERT) y dos estudios en pacientes previamente tratados: CAL30001 y ESS30008.
Pacientes no tratados previamente
Se ha investigado el régimen de tratamiento de una vez al día de abacavir y lamivudina en un estudio de 48 semanas, multicéntrico, doble-ciego, controlado (CNA30021) con 770 adultos infectados por el VIH, no tratados previamente. Estos fueron principalmente pacientes infectados por el VIH asintomáticos (CDC estado 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 300 mg de lamivudina una vez al día y 600 mg de efavirenz una vez al día. Los resultados se resumen por subgrupo en la siguiente tabla:

Resultados de eficacia en la semana 48 en CNA30021 por ARN VIH-1 basal y categorías CD4 (ITTe, TLOVR, sujetos no tratados previamente con antirretrovirales).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

	ABC QD +3TC+EFV (n = 384)	ABC BID +3TC+EFV (n = 386)
Población ITTe Análisis TLOVR	Proporción con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	
Todos los sujetos	253/384 (66%)	261/386 (68%)
Categoría ARN basal < 100.000 copias/ml	141/217 (65%)	145/217 (67%)
Categoría ARN basal ≥ 100.000 copias/ml	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Categoría CD4 basal < 50 copias/ml	3/6 (50%)	4/6 (67%)
Categoría CD4 basal 50-100 copias/ml	21/40 (53%)	23/37 (62%)
Categoría CD4 basal 101-200 copias/ml	57/85 (67%)	43/67 (64%)
Categoría CD4 basal 201-350 copias/ml	101/143 (71%)	114/170 (67%)
Categoría CD4 basal > 350 copias/ml	71/109 (65%)	76/105 (72%)
Reducción en el ARN del VIH > 1 log ó < 50 copias/ml Todos los pacientes	372/384 (97%)	373/386 (97%)

Se observó un éxito clínico similar en ambos regímenes (punto estimado para la diferencia de tratamiento: -1,7; 95% IC -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 la no-inferioridad del régimen de abacavir una vez al día respecto al régimen de abacavir dos veces al día.
La incidencia total de fracaso virológico (carga viral > 50 copias/ml) fue baja y similar en ambos grupos de tratamiento de una vez y dos veces al día (10% y 8% respectivamente). En el pequeño tamaño de muestra utilizado para los análisis genotípicos, hubo una tendencia hacia mayor grado de mutaciones asociadas a INTI en el régimen de abacavir una vez al día frente a dos veces al día. Debido a los limitados datos obtenidos de este estudio, no se pueden extraer conclusiones firmes.
Existen datos contradictorios procedentes de algunos estudios comparativos realizados con **Kivexa®** por ejemplo: *HEAT, ACTG5202 y ASSERT*:
EPZ104057 (estudio HEAT) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, enmascarado con placebo, de 96 semanas y multicéntrico con el objetivo principal de evaluar la eficacia relativa de abacavir / lamivudina (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) y tenofovir / emtricitabina (TDF / FTC, 300 mg/200 mg), cada uno administrado una vez al día en combinación con lopinavir / ritonavir (LPV / r, 800 mg/200 mg) en el tratamiento de adultos infectados por VIH no tratados previamente (naïve). El análisis principal de eficacia se realizó en la semana 48, continuando el estudio hasta la semana 96 y se concluyó no inferioridad. Los resultados se resumen a continuación:

Respuesta virológica en función de ARN VIH-1 plasmático < 50 copias/ml
Población Expuesta-ITT M = F cambio incluido

Respuesta virológica	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC +LPVr (N = 345)	
	Semana 48	Semana 96	Semana 48	Semana 96
Respuesta general (estratificada por ARN VIH-1 basal)	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
Respuesta por ARN VIH-1	134/188	118/188	141/205	119/205

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.T. FOLIO 183 MESA DE ENTRADAS

basal < 100.000 c/ml	(71%)	(63%)	(69%)	(58%)
Respuesta por ARN VIH-1 basal ≥ 100.000 c/ml	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

En ambos regímenes se observó una respuesta virológica similar (estimación puntual para la diferencia de tratamiento en la semana 48: 0,39%, IC 95%: -6,63; 7,40).
El estudio ACTG 5202 fue un estudio multicéntrico, comparativo, aleatorizado doble ciego comparando abacavir / lamivudina o emtricitabina / tenofovir en combinación con efavirenz o atazanavir / ritonavir de forma abierta en pacientes infectados por VIH-1 no tratados previamente (naïve). Los pacientes fueron estratificados en función de los niveles plasmáticos basales de ARN VIH-1 < 100.000 y ≥ 100.000 copias/ml.
Un análisis intermedio de este estudio ACTG 5202 reveló que abacavir / lamivudina se asoció con un riesgo estadístico significativamente más alto de fracaso virológico, en comparación con emtricitabina / tenofovir (definido como carga viral > 1.000 copias/ml a las 16 semanas o después y antes de 24 semanas, o nivel de VIH-ARN > 200 copias/ml a las 24 semanas o después) en sujetos con la carga viral basal ≥ 100.000 copias/ml (índice de riesgo estimado: 2,33, IC 95%: 1,46; 3,72, p = 0,0003). El Comité de Monitorización de Seguridad (DSMB) recomendó que se estudiara la posibilidad de cambio en el manejo terapéutico de todos los pacientes incluidos en el estrato de alta carga viral debido a las diferencias de eficacia observadas. Los pacientes en el estrato de baja carga viral permanecieron en el estudio que continuó siendo ciego.
El análisis de los datos de los sujetos en el estrato de baja carga viral no mostró ninguna diferencia demostrable entre las combinaciones de nucleósidos en cuanto a la proporción de pacientes libres de fracaso virológico en la semana 96. Los resultados se presentan a continuación:
- 88,3% con ABC/3TC *vs* 90,3% con TDF / FTC cuando se toma con atazanavir / ritonavir como tercer fármaco, diferencia de tratamiento -2,0% (IC 95% -7,5%; 3,4%),
- 87,4% con ABC/3TC *vs* 89,2% con TDF / FTC, cuando se toma con efavirenz como tercer fármaco, diferencia de tratamiento -1,8% (IC 95% -7,5%; 3,9%).
CNA109586 (estudio ASSERT), es un estudio multicéntrico, de rótulo abierto, aleatorizado de abacavir / lamivudina (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) y tenofovir / emtricitabina (TDF / FTC, 300 mg/200 mg), cada uno administrado una vez al día con efavirenz (EFV, 600 mg) en adultos infectados por VIH-1 no tratados previamente (naïve) con antirretrovirales, HLA-B * 5701 negativo. Los resultados virológicos se resumen en el siguiente cuadro:

Respuesta virológica en la semana 48 Población Expuesta-ITT < 50 copias/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (N = 192)	TDF/FTC + EFV (N = 193)
Respuesta general	114/192 (59%)	137/193 (71%)
Respuesta por ARN VIH-1 basal < 100.000 c/ml	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Respuesta por ARN VIH-1 basal ≥ 100.000 c/ml	53/97 (55%)	75/110 (68%)

En la semana 48, se observó una menor tasa de respuesta virológica para ABC/3TC en comparación con TDF / FTC (estimación puntual para la diferencia de tratamiento: 11,6%, IC 95%: 2,2, 21,1).

Pacientes tratados con anterioridad
Los datos de dos estudios, CAL30001 y ESS30008 demuestran que **Kivexa®** una vez al día tiene una eficacia virológica similar a abacavir 300 mg dos veces al día más lamivudina 300 mg una vez al día o 150 mg dos veces al día en los pacientes experimentados de tratamiento.
En el estudio CAL30001, 182 pacientes experimentados con fracaso virológico, fueron asignados aleatoriamente y recibieron tratamiento con **Kivexa®** 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. Se observaron reducciones similares del ARN del VIH-1 medido como el área bajo la curva

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

M.S.A.T. FOLIO 184 MESA DE ENTRADAS

medio menos el basal, lo que indica que el grupo de **Kivexa®** fue no inferior al grupo de abacavir más lamivudina dos veces al día (AAUCMB, -1,65 log_{10} copias/ml frente -1,83 log_{10} copias/ml respectivamente, 95% IC -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%) en la semana 48 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 tratados previamente de forma 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 de 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 **Kivexa®**, más un IP o un INNTI durante 48 semanas. Los resultados a la semana 48 indicaron que el grupo tratado con **Kivexa®** fue asociado con un similar resultado virológico (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, 95% IC -2,7; 13,5).
El TAC no ha establecido una puntuación de sensibilidad genotípica (PSG) para la combinación de abacavir /lamivudina. Se ha tabulado la proporción de pacientes previamente tratados en el estudio CAL30001 con el ARN-VIH < 50 copias/ml en la semana 48 por puntuación de sensibilidad genotípica en el tratamiento de base optimizado (TBO). También se ha evaluado el impacto de las principales mutaciones definidas IAS-USA a abacavir o lamivudina y el número de mutaciones asociadas a multi-resistencia a INTI de mutaciones basales en la respuesta. El PSG se obtuvo de los informes de Monogram con virus susceptibles, y atribuyó valores "1-4" en función del número de fármacos en el tratamiento y el valor "0" cuando el virus tenía sensibilidad reducida. No se obtuvieron, al inicio del estudio, resultados de sensibilidad genotípica para todos los pacientes. Una proporción similar de pacientes en los grupos de abacavir una vez al día y dos veces al día en CAL30001 tuvieron puntuaciones PSG de < 2 ó ≥ 2 y suprimido con éxito a < 50 copias/ml en la semana 48.

Proporción de pacientes en CAL30001 con < 50 copias/ml en la semana 48 por puntuación de sensibilidad genotípica en TBO y número de mutaciones basales

	ABC/3TC FDC QD (n = 94) Número de mutaciones basales [1]				**ABC BID + 3TC QD (n = 88)**
Puntuación de sensibilidad genotípica en TBO	Todas	0-1	2-5	6+	Todas
≤ 2	10/24 (42%)	3/24 (13%)	7/24 (29%)	0	12/26 (46%)
> 2	29/56 (52%)	21/56 (38%)	8/56 (14%)	0	27/56 (48%)
Desconocidas	8/14 (57%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	0	2/6 (33%)
Todas	47/94 (50%)	30/94 (32%)	17/94 (18%)	0	41/88 (47%)

[1] principales mutaciones definidas IAS-USA a abacavir o lamivudina y número de mutaciones asociadas a multi-resistencia a INTI

Para los estudios CNA109586 (ASSERT) y CNA30021 realizados en pacientes no tratados previamente, los datos de genotipo se obtuvieron únicamente en un subconjunto de pacientes durante la selección o al inicio del estudio, así como para aquellos pacientes que cumplieron los criterios de fallo virológico. A continuación se tabulan los datos disponibles para CNA30021 en el subgrupo de pacientes parcial, dichos datos deben interpretarse con precaución. Los resultados de sensibilidad a fármacos fueron asignados para el genotipo viral de cada paciente, utilizando el algoritmo genotípico de resistencia a fármacos VIH-1 ANRS 2009. Cada fármaco sensible del tratamiento, recibió una puntuación de "1" y a los fármacos para los que el algoritmo ANRS predijo resistencia se les atribuyó el valor "0".

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 185 MESA DE ENTRADAS

Proporción de pacientes en CNA30021 con < 50 copias/ml en la semana 48 por puntuación de sensibilidad genotípica en TBO y número de mutaciones basales

	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (n = 384) Número de mutaciones basales [1]				**ABC BID + 3TC QD + EFV QD (n = 386)**
Puntuación de sensibilidad genotípica en TBO	Todas	0-1	2-5	6+	Todas
≤ 2	2/6 (33%)	2/6 (33%)	0	0	3/6 (50%)
> 2	58/119 (49%)	57/119 (48%)	1/119 (< 1%)	0	57/114 (50%)
Todas	60/125 (48%)	59/125 (47%)	1/125 (< 1%)	0	60/120 (50%)

[1] principales mutaciones definidas IAS-USA (Dic.2009) a abacavir o lamivudina

Propiedades farmacocinéticas:
Los comprimidos de combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina (FDC) han mostrado ser bioequivalentes a lamivudina y abacavir administrados por separado. Esto se demostró en un estudio de bioequivalencia, de dosis única, cruzado de 3 vías, de FDC en ayunas, en comparación con la administración de dos comprimidos de abacavir 300 mg, más dos comprimidos de lamivudina 150 mg (en ayunas), y en comparación con FDC administrado con una comida rica en grasas, en voluntarios sanos (n=30). En el estado de ayuno, no hubo diferencias significativas entre los distintos componentes en cuanto a la cantidad absorbida medida como el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas-tiempo (AUC) y el pico de concentración máxima ($C_{máx}$). Se ha observado que el efecto de los alimentos no es clínicamente significativo tras la administración de FDC en el estado de ayuno y con alimentos. Estos resultados indican que FDC puede tomarse con o sin alimentos. Las propiedades farmacocinéticas de lamivudina y abacavir están descritas a continuación.

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 ($t_{máx}$) es de aproximadamente 1,5 horas y 1 hora para abacavir y lamivudina respectivamente. Tras una dosis única de 600 mg de abacavir, la $C_{máx}$ media (CV) es 4,26 µg/ml (28%) y el AUC_{∞} medio (CV) es 11,95 µg.h/ml (21%). Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg/día de lamivudina por vía oral, durante 7 días, la $C_{máx}$ media (CV) en estado de equilibrio es 2,04 µg/ml (26%) y el AUC medio (CV) es 8,87 µg.h/ml (21%).

Distribución:
Los estudios 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). Estudios realizados con abacavir muestran una relación de ABC de LCR en relación a plasma 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 µg/ml ó 0,26 µM cuando se administran 600 mg de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

M.S.A.S. FOLIO 186 MESA DE ENTRADAS

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.

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 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. La depuración 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:
La vida media promedio de abacavir es de, aproximadamente, 1,5 horas. Tras la administración de dosis orales múltiples de 300 mg de abacavir dos veces al día, 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 vida media de eliminación de lamivudina observada es de 5 a 7 horas. La depuración sistémica media de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un clearance predominantemente renal (> 70%) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal, demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Se precisa reducción de dosis en pacientes con clearance de creatinina < 50 ml/min (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Farmacocinética intracelular:
En un estudio con 20 pacientes infectados por el VIH que recibían 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 estudio cruzado con 27 pacientes infectados por el VIH, las exposiciones a carbovir-TP intracelular fueron mayores para el régimen de abacavir de 600 mg una vez al día ($AUC_{24,ss}$ + 32 %, $C_{max24,ss}$ + 99 % y $C_{mín}$ + 18 %) en comparación con el régimen de abacavir de 300 mg dos veces al día. Para pacientes que recibían 300 mg de lamivudina una vez al día, la media geométrica de la vida media terminal de lamivudina-TP se prolongó a 16-19 horas, en comparación con la media geométrica de la vida media plasmática de lamivudina de 5 a 7 horas. En un estudio cruzado en 60 voluntarios sanos, los parámetros farmacocinéticos de lamivudina-TP intracelular fueron similares ($AUC_{24,ss}$ y $C_{máx24,ss}$) o menores ($C_{mín}$ – 24 %) para el régimen de lamivudina de 300 mg una vez al día en comparación con el régimen de lamivudina de 150 mg dos veces al día. En general, estos datos apoyan el empleo de 300 mg de lamivudina y 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 esta combinación administrada una vez al día en un estudio clínico pivotal (CNA30021- Ver **Experiencia Clínica**).

Poblaciones especiales:
Pacientes con insuficiencia hepática: No se dispone de datos sobre el uso de **Kivexa®** en pacientes con insuficiencia hepática. Se han obtenido datos farmacocinéticos para abacavir y lamivudina por separado.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

M.S.A.T. FOLIO 187 MESA DE ENTRADAS

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. Los resultados indicaron que, por término medio, el AUC de abacavir aumentó 1,89 veces (1,32; 2,70) y que la vida media de eliminación de abacavir aumentó 1,58 veces (1,22; 2,04). 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.

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.

Pacientes con insuficiencia renal: Se han obtenido datos farmacocinéticos para abacavir y lamivudina 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. Estudios con lamivudina demuestran que las concentraciones plasmáticas (AUC) están aumentadas en pacientes con disfunción renal debido a la disminución del clearance. Se requiere una reducción de dosis en pacientes con clearance de creatinina < 50 ml/min.

Pacientes de edad avanzada: No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años.

Datos preclínicos sobre seguridad:
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*.

Mutagenicidad y carcinogenicidad:
Ni abacavir, ni lamivudina fueron mutagénicos en pruebas con bacterias, pero al igual que otros análogos de nucleósidos, inhiben la replicación del ADN celular en estudios *in vitro* en mamíferos tales como el estudio de linfoma en ratón. Este hecho es concordante con la actividad conocida de otros análogos de nucleósidos. 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 con dosis repetida:
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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 188 MESA DE ENTRADAS

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

Toxicología en la reproducción:
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 teratógeno 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:
El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

La dosis recomendada de **Kivexa®** en adultos y adolescentes es un comprimido una vez al día.

Kivexa® no debe administrarse en adultos o adolescentes que pesen menos de 40 kg, debido a que el comprimido tiene una dosis fija que no puede reducirse.

Kivexa® puede tomarse con o sin alimentos.

Kivexa® es un comprimido de dosis fija y no debe prescribirse a pacientes que requieran ajustes de dosis. En los casos en que sea necesaria una interrupción del tratamiento o bien una reducción de dosis de uno de los principios activos, se dispone de preparados de abacavir o lamivudina por separado. En estos casos el médico deberá consultar la información individual de estos medicamentos.

Insuficiencia renal: No está recomendado el uso de **Kivexa®** en pacientes con un clearance de creatinina < 50 ml/min (Ver **Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia hepática: No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada, por lo tanto el empleo de **Kivexa®** no está recomendado a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se requiere un control estrecho y si es posible se recomienda un monitoreo de los niveles de abacavir en plasma (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Propiedades farmacocinéticas**). **Kivexa®** está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Pacientes de edad avanzada: No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años. Se recomienda cuidado especial en este grupo de edad debido a cambios asociados con la edad, tales como un descenso en la función renal y alteraciones en los parámetros hematológicos.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

M.S.A.T. FOLIO 189 MESA DE ENTRADAS

Población pediátrica: **Kivexa®** no está recomendado para tratamiento de niños menores de 12 años dado que no se puede realizar una reducción de dosis adecuada.

CONTRAINDICACIONES:

Kivexa® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a abacavir o lamivudina o a cualquiera de los excipientes. Véase la INFORMACIÓN SOBRE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A ABACAVIR en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS.

Pacientes con insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Se incluyen en este epígrafe las advertencias y precauciones especiales relativas a abacavir y lamivudina. No hay advertencias y precauciones adicionales relativas a **Kivexa®**.

Reacción de hipersensibilidad (Ver **REACCIONES ADVERSAS**)

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

Los estudios han demostrado una asociación entre ser portadores del alelo HLA-B*5701 y un mayor riesgo de reacción de hipersensibilidad a abacavir. En base a los datos del estudio prospectivo CNA 106030 (PREDICT-1), la detección antes del inicio del tratamiento del alelo HLA-B*5701 y evitar la administración posterior de abacavir en pacientes con este alelo reduce de forma significativa la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a abacavir. En poblaciones similares a las incluidas en el estudio PREDICT-1, se estima que del 48% al 61% de los pacientes con el alelo HLA-B*5701 desarrollarán una reacción de hipersensibilidad durante el curso de tratamiento con abacavir cuando se compara con un 0% a 4% de pacientes que no poseen el alelo HLA-B*5701.

Estos resultados son coherentes con aquellos obtenidos de estudios retrospectivos previos. Como consecuencia, antes de iniciar el tratamiento con abacavir se debería llevar a cabo un estudio de detección del alelo HLA-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial. También se recomienda la detección 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 **Kivexa®***). 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 **INDICACIONES**), luego del análisis de los antecedentes de tratamiento y test de resistencia previos.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la decisión clínica a tomar. 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, incluso en ausencia del alelo HLA-B*5701, es importante suspender de forma permanente el tratamiento con abacavir y no volverse a exponer a abacavir si la reacción de hipersensibilidad a abacavir no puede descartarse en términos clínicos, debido a que es una reacción potencial grave o incluso mortal.

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

- **<u>Descripción clínica</u>**

Las reacciones de hipersensibilidad se caracterizan por la aparición de síntomas indicativos de que varios órganos se encuentran implicados. En casi todas las reacciones de hipersensibilidad aparecerán fiebre y/o erupción como parte del síndrome.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Yarrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 190 MESA DE ENTRADAS

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 miolisis, artralgia).

Los síntomas relacionados con esta 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 abacavir.

- **Tratamiento clínico**

Los síntomas de la reacción de hipersensibilidad aparecen normalmente en las primeras seis semanas de tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones **pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento**. Se debe controlar estrechamente a los pacientes, especialmente durante los dos primeros meses del tratamiento con abacavir, 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 Kivexa® inmediatamente. NUNCA SE DEBE reiniciar el tratamiento con Kivexa® o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Ziagenavir o Tricivir®) en pacientes que lo han interrumpido a causa 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 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 **Kivexa®** si no puede descartarse la hipersensibilidad, incluso cuando otros diagnósticos sean posibles (enfermedades respiratorias, cuadro pseudogripal, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos).

Es necesario tener un cuidado especial en aquellos pacientes que comienzan simultáneamente el tratamiento con **Kivexa®** y otros medicamentos que producen toxicidad cutánea (como los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa - 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.

- **Conducta tras la interrupción del tratamiento con Kivexa®**

Independientemente de la condición HLA B*5701 de un paciente, si por cualquier razón se ha interrumpido el tratamiento con **Kivexa®** y se considera la posibilidad de reiniciar el tratamiento, se debe determinar la causa de la interrupción para valorar si el paciente tuvo algún síntoma de una reacción de hipersensibilidad. **Si no puede descartarse una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse el tratamiento con Kivexa® o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (por ej.: Ziagenavir o Tricivir®).**

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 abacavir 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

FOLIO 191 MESA DE ENTRADAS

malestar) antes de interrumpir el tratamiento con abacavir. 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 (es decir, pacientes que anteriormente fueron considerados como tolerantes a abacavir). En ambos casos, si se decide reiniciar el tratamiento con abacavir, esto debe realizarse en un medio en el que la asistencia médica esté fácilmente disponible.

Se recomienda la detección de la portación del alelo HLA B*5701 previo al reinicio con abacavir en pacientes con estado HLA B*5701 desconocido que previamente han tolerado abacavir. No se recomienda el reinicio 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 importante para el paciente**

Los prescriptores deben asegurarse que los pacientes estén completamente informados en relación a la siguiente información sobre la reacción de hipersensibilidad:

Se debe concientizar a los pacientes de la posibilidad de que aparezca una reacción de hipersensibilidad a abacavir que puede resultar en 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 también deben ser informados de que un paciente HLA-B*5701 negativo también puede experimentar una reacción de hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, CUALQUIER paciente que desarrolle signos o síntomas relacionados con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir **DEBE PONERSE INMEDIATAMENTE EN CONTACTO CON SU MÉDICO**.

- Debe recordarse a los pacientes hipersensibles a abacavir que nunca deben volver a tomar **Kivexa®** o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Ziagenavir o Tricivir®), independientemente de su estatus HLA-B*5701.

- Con el fin de evitar el reinicio del tratamiento con abacavir, se debe pedir a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad que devuelvan a la farmacia los comprimidos de **Kivexa®** restantes, de acuerdo a la normativa local. Pregunte a su médico o farmacéutico.

- Se debe aconsejar a los pacientes que por cualquier motivo que hayan interrumpido el tratamiento con **Kivexa®** y especialmente cuando se haya debido a posibles reacciones adversas o enfermedad, que se pongan en contacto con su médico antes de reiniciarlo.

- Se debe informar a los pacientes acerca de la importancia de tomar **Kivexa®** de forma regular.

- Se debe recordar a cada paciente que lea el prospecto incluido en el envase de **Kivexa®**.

- Se les debe recordar la importancia de separar la Tarjeta de advertencia incluida en el envase y de llevarla siempre consigo.

Acidosis láctica: Con el uso de análogos de nucleósido se ha comunicado la aparición de acidosis láctica generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática. Los síntomas iniciales (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

M.A.T. FOLIO 192 MESA DE ENTRADAS

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, insuficiencia hepática o renal.

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

El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse 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 administren análogos de nucleósido a cualquier paciente (en especial, mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos 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.

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 nucleósidos de la transcriptasa inversa (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. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

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 **Kivexa®** puede ser mayor que con otras opciones terapéuticas (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

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

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una mayor frecuencia de anormalidades de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado, y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Lanague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

Pacientes con hepatitis B o C crónica: Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretrovírica combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consultar también la información de prescribir para estos fármacos.
Si utiliza lamivudina de forma concomitante para el tratamiento del VIH y de la hepatitis B, puede encontrar información adicional relacionada con el uso de lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B en la información de prescribir de Heptodine®.

Si se interrumpe el tratamiento con **Kivexa®** en pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB ya que el retiro de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis (Ver la información de prescribir de Heptodine®).

Dado que abacavir y ribavirina comparten las mismas vías 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 Hepatits C (VHC) en pacientes coinfectados con VHC y que son tratados con interferón pegilado más RBV. Se han comunicado 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 (Ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

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). Estas reacciones son a menudo transitorias. 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.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura una 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 carinii.* Cuando sea necesario se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y puede ocurrir 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 tratamiento antirretroviral combinado (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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Arrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 104 MESA DE ENTRADAS

consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Infecciones oportunistas: Los pacientes deben saber que **Kivexa®** 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.

Transmisión de VIH: Se debe informar a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo **Kivexa®**, no ha demostrado prevenir el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por vía sexual o contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.

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 estudios 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 estudios 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 **Kivexa®**, se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo fumar, la hipertensión y la hiperlipidemia).

Kivexa® no debe tomarse con ningún otro medicamento que contengan lamivudina o medicamentos que contengan emtricitabina.

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina (Ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Excipientes: **Kivexa®** contiene el colorante azoico amarillo anaranjado S, que puede causar reacciones alérgicas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Kivexa® contiene abacavir y lamivudina, por tanto cualquiera de las interacciones identificadas para éstos individualmente, son relevantes para **Kivexa®**. Los estudios 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 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 P_{450} (tales como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6), 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 P_{450}.

Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos. La siguiente lista no es exhaustiva, pero es representativa de las clases estudidadas.

Fármacos por área terapéutica	Interacción Cambio de media	Recomendación relativa a la coadministración

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

M.S.A.T. FOLIO 195 MESA DE ENTRADAS

	geométrica (%) (Mecanismo posible)	
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 en dosis única Lamivudina 150 mg en dosis única	Lamivudina AUC ↔ Zidovudina: AUC ↔	
MEDICAMENTOS ANTIINFECCIOSOS		
Trimetoprim/Sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir	Interacción no estudiada	No es necesario ajustar la dosis de **Kivexa®**, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).** Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deben ser vigilados clínicamente. No se han estudiado dosis altas de trimetoprim/ sulfametoxazol para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) y la toxoplasmosis, por lo que se debe evitar.
Trimetoprim/Sulfametoxazol(Cotrimoxazol)/ Lamivudina (160 mg/ 800 mg una vez al día durante 5 días/ 300 mg en dosis única)	Lamivudina: AUC ↑40 % Trimetoprim: 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	
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	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis. Monitorizar las

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

FOLIO 196 MESA DE ENTRADAS

	plasmáticas de abacavir por inducción UGT	concentraciones de fenitoína.
Fenitoína/Lamivudina	Interacción no estudiada	
ANTIHISTAMÍNICOS		
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 eliina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	
CITOTÓXICOS		
Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada. La lamivudina *in vitro* 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 (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
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 ↔ $C_{máx}$ ↓ 35% Metadona: CL/F ↑22%	No se requiere ajuste de dosis de **Kivexa®**. El ajuste de la dosis de metadona es poco probable en la mayoría de los pacientes; ocasionalmente puede que sea necesario la retitulación de la metadona.
Metadona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
RETINOIDES		
Compuestos retinoides (ej. isotretinoina)/Abacavir	Interacción no estudiada. Posible interacción dado que comparten la misma vía de eliminación a través	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

M.S.A.T. FOLIO 197 MESA DE ENTRADAS

	de la alcohol deshidrogenasa.	
Compuesto retinoides (ej. isotretinoina)/Lamivudina No hay estudios sobre interacciones de medicamentos	Interacción no estudiada.	
ANTIVIRALES		
Ribavirina/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial teórico para reducir los metabolitos intracelulares fosforilados.	Se debe tener precaución cuando ambos fármacos se administran conjuntamente (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
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.	

Abreviaturas: ↑ = aumento; ↓ = disminución; ↔ = ningún cambio significativo; AUC = área bajo la curva de concentraciones en función del tiempo; Cmáx = concentración máxima observada; CL/F = clearance oral aparente.

Fertilidad

Estudios en animales mostraron que ni abacavir, ni lamivudina han tenido ningún efecto sobre la fertilidad (Ver *Datos preclínicos sobre seguridad*).

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. No hay datos sobre el uso de **Kivexa®** durante el embarazo. La cantidad moderada de datos sobre las mujeres embarazadas que tomaban simultáneamente los principios activos por separado, abacavir y lamivudina, indican que no hay toxicidad malformativa (más de 400 casos de exposición durante el primer trimestre). En cuanto a lamivudina, una gran cantidad de datos (más de 3000 casos durante el primer trimestre) indican que no hay toxicidad malformativa. Una cantidad moderada de datos (más de 600 casos durante el primer trimestre) indican que no hay toxicidad malformativa para abacavir. El riesgo de malformaciones es poco probable en los seres humanos, en base a la moderada cantidad de datos mencionada.

Los principios activos de **Kivexa®** pueden inhibir la replicación del ADN celular y abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales (Ver *Datos preclínicos sobre seguridad*). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

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

Disfunción mitocondrial: 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 *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos.

Lactancia

Lamivudina se excreta en la leche humana a concentraciones similares a las encontradas en suero. Es

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Yarrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

FOLIO 199 MESA DE ENTRADAS

de esperar que abacavir también se excrete en la leche humana, aunque esto no ha sido confirmado. Como norma general, se recomienda que las madres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se han realizado estudios 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 **Kivexa®** al considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:
Las reacciones adversas comunicadas para **Kivexa®** fueron consistentes con los perfiles de seguridad conocidos para abacavir y lamivudina cuando se administran como fármacos por separado. Para muchas de ellas no está claro si están relacionados con el principio activo, con la amplia serie de medicamentos utilizados en el control de la infección causada por el VIH, o si son consecuencia de la enfermedad subyacente.

Hipersensibilidad al abacavir (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

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

Alguna de estas reacciones de hipersensibilidad representaron un riesgo para la vida y produjeron la muerte 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 desarrollen reacciones de hipersensibilidad presentarán fiebre y/o erupción (normalmente maculopapular o urticariforme) como parte del síndrome, no obstante han tenido lugar reacciones de hipersensibilidad sin erupción o fiebre.

Los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad a abacavir se resumen a continuación. Éstos se han identificado ya sea a partir de estudios clínicos o del seguimiento de farmacovigilancia tras la comercialización. Se señalan en negrita los signos y síntomas comunicados **en al menos el 10% de los pacientes** con una reacción de hipersensibilidad.

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, insuficiencia respiratoria.
Otros	**Fiebre, letargo, malestar**, edema, linfoadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia.
Neurológicos/Psiquiátricos	**Cefalea**, parestesias.
Hematológicos	Linfopenia.
Hepáticos/Pancreáticos	**Pruebas de función hepática elevadas,** hepatitis, insuficiencia hepática.
Musculoesqueléticos	**Mialgia**, raramente miolisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

FOLIO 199 MESA DE ENTRADAS

Urológicos	Creatinina elevada, insuficiencia renal.

Inicialmente se pensaba que algunos pacientes con reacciones de hipersensibilidad presentaban gastroenteritis, enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o una afección de tipo gripal. Este retraso en el diagnóstico de hipersensibilidad ha dado lugar a que continuase el tratamiento o se reinstaurara el abacavir luego de haber sido suspendido, conduciendo a reacciones de hipersensibilidad más graves o muerte. Por lo tanto, en aquellos pacientes que presenten síntomas de estas enfermedades se debe considerar cuidadosamente un diagnóstico de reacción de hipersensibilidad.

Generalmente, los síntomas aparecieron en las primeras seis semanas (tiempo medio al inicio de 11 días) de tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Durante los primeros dos 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 **Kivexa®** de forma regular.

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 de la reacción de hipersensibilidad es en general más grave que en la presentación inicial, y puede incluir hipotensión con riesgo para la vida y muerte. **Independientemente de su condición HLA B*5701, los pacientes que desarrollen esta reacción de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con Kivexa® y nunca deben volver a ser tratados con Kivexa® o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Ziagenavir o Tricivir®).**

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 abacavir si no puede descartarse la hipersensibilidad, incluso cuando otros diagnósticos son posibles (enfermedades respiratorias, cuadro pseudogripal, 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 abacavir 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 abacavir. 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 <u>no habían tenido previamente ningún síntoma</u> de una reacción de hipersensibilidad. En ambos casos, si se decide reiniciar el tratamiento con abacavir 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.

Muchas de las reacciones adversas enumeradas a continuación se producen frecuentemente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción cutánea) en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, en los pacientes con cualquiera de estos síntomas debe evaluarse cuidadosamente la aparición de esta reacción de hipersensibilidad. Si se ha interrumpido el tratamiento con **Kivexa®** en los pacientes por haber experimentado cualquiera de estos síntomas y se decide reiniciar el tratamiento con un medicamento que contenga abacavir, esto debe realizarse teniendo en cuenta que la asistencia médica esté fácilmente disponible (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Muy raramente se han comunicado casos de eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Seasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

M.A.T. FOLIO 200 MESA DE ENTRADAS

en los que no se puede descartar hipersensibilidad a abacavir. En estos casos debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir.

A continuación se presentan las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con abacavir o lamivudina, clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000).

Sistema corporal	Abacavir	Lamivudina
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	
Trastornos del sistema nervioso	*Frecuentes:* cefalea	*Frecuentes:* cefalea, insomnio *Muy raras:* Se han comunicado casos de neuropatía periférica (o parestesia)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		*Frecuentes:* Tos, síntomas nasales
Trastornos gastrointestinales	*Frecuentes:* Náuseas, vómitos, diarrea *Raras:* Se han comunicado casos de pancreatitis si bien no es seguro que exista una relación causal con el tratamiento con abacavir	*Frecuentes:* Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea *Raras:* Aumento de la amilasa en suero. Se han comunicado casos de pancreatitis
Trastornos hepatobiliares		*Poco frecuentes:* Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (TGO/TGP), *Raras:* Hepatitis
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo	*Frecuentes:* Erupción (sin síntomas sistémicos) *Muy raras:* Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	*Frecuentes:* Erupción, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		*Frecuentes:* Artralgia, alteraciones musculares *Raras:* Rabdomiólisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	*Frecuentes:* Fiebre, letargo, fatiga	*Frecuentes:* Fatiga, malestar, fiebre

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

FOLIO 201 MESA DE ENTRADAS

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 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 se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir 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 tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

SOBREDOSIS:
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 (Ver **REACCIONES ADVERSAS**) 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 del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/ 2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN:
Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN:
Temperatura ambiente, hasta 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.421.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.
Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.
Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., España.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 202 FOJAS

4617

Importado 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.

SmPC EMA (Agosto 2013)

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

gsk GlaxoSmithKline

ViiV Healthcare

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Lafague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571