



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº 5300

BUENOS AIRES, 01 JUL 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003777-15-6 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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZIAGENAVIR / ABACAVIR Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR (COMO SULFATO) 300 mg - SOLUCION ORAL, ABACAVIR (COMO SULFATO) 20 mg/ml; aprobada por Certificado Nº 47.705.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 5300

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

Que a fojas 272 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZIAGENAVIR / ABACAVIR Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR (COMO SULFATO) 300 mg - SOLUCION ORAL, ABACAVIR (COMO SULFATO) 20 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 47.705 y Disposición Nº 0972/99, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 3 a 22, 33 a 52 y 63 a 82, para los prospectos y de fojas 23 a 32, 53 a 62 y 83 a 92, para la información para el paciente.

rp.



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

DISPOSICIÓN N° 5300

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0972/99 los prospectos autorizados por las fojas 33 a 52 y la información para el paciente autorizada por las fojas 53 a 62, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

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

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003777-15-6

DISPOSICIÓN N° 5300

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 5300 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.705 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 8441/14 (prospectos)	Prospectos de fs. 3 a 22, 33 a 52 y 63 a 82, corresponde desglosar de fs. 33 a 52. Información para el paciente de fs. 23 a 32, 53 a 62 y 83 a 92, corresponde desglosar de fs. 53 a 62.

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



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.705 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de... 0.1 JUL 2015

Expediente N° 1-0047-0000-003777-15-6

DISPOSICIÓN N°

Jfs

5300

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Handwritten initials and a vertical line

PROYECTO DE PROSPECTO



ZIAGENAVIR®
ABACAVIR 300 mg
Comprimidos recubiertos ranurados

ABACAVIR 20 mg/ml
Solución oral

5300

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

01 JUL 2015

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

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

Cada ml de solución oral contiene:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

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

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

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

GlaxoSmithKline, Argentina S.A.
Flórencina H. Comingsuez
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 20210

JS

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



Resistencia

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

5300

Resistencia *in vivo* (pacientes no tratados previamente)

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

Tratamiento	Abacavir + 3TC Complex ^{®1}	Abacavir + Lamivudina + INNTI	Abacavir + lamivudina+ IP (o IP/ritonavir)	Total
Número de pacientes	282	1.094	909	2.285
Número de fracasos virológicos	43	90	158	291
Número de genotipos en tratamiento	40 (100%)	51 (100%) 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%)
TAMs ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

¹-3TC Complex[®] 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 más de 1 Mutaciones de Análogos de Timidina (TAMs)

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

Resistencia *in vivo* (pacientes tratados previamente)

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Florencia K. Comiliquez
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 20270

inserción 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%

5300

Resistencia fenotípica y resistencia cruzada

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

La resistencia cruzada fenotípica a otros INTI con la mutación M184V o M184I sola es limitada. Zidovudina, didanosina, estavudina y tenofovir mantienen su actividad antirretroviral frente a esas variantes del VIH-1. La presencia de M184V con K65R provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, tenofovir, didanosina y lamivudina, mientras que M184V con L74V provoca un aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, didanosina y lamivudina. La presencia de M184V con Y115F provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir y lamivudina. El empleo adecuado de abacavir puede realizarse siguiendo los algoritmos de resistencia actualmente recomendados.

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

Eficacia y seguridad clínica

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

Administración dos veces al día (300 mg)

- Pacientes no tratados previamente:
En adultos tratados con abacavir en combinación con lamivudina y zidovudina, la proporción de pacientes con niveles indetectables de carga viral (<400 copias/ml) fue del 70%, aproximadamente (análisis de pacientes con intención de ser tratados a las 48 semanas) con el correspondiente incremento de las células CD4.

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

En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado (CNA30024), se asignaron en forma aleatoria 654 pacientes infectados por el VIH, no tratados previamente con terapia antirretroviral, aleatoriamente para recibir abacavir 300 mg dos veces al día o zidovudina 300 mg dos veces al día, ambos en combinación con lamivudina 150 mg dos veces al día y efavirenz 600 mg una vez al día. La duración del tratamiento doble ciego fue de al menos 48 semanas. En la población con intención de tratar (ITT), el 70% de los pacientes en el grupo del abacavir, en comparación con el 69% de los pacientes en el grupo de zidovudina,

GileadSmithKline Argentina S.A.
 Florencia H. Domínguez
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 20270

J

alcanzaron una respuesta virológica de ARN VIH-1 plasmático ≤ 50 copias/ml en la semana 48 (punto estimado para la diferencia del tratamiento: 0,8; IC 95%: -6,3; 7,9). En el análisis de pacientes tratados, la diferencia entre ambos brazos de tratamiento fue más evidente (88% de los pacientes en el grupo de abacavir, en comparación con el 95% de los pacientes del grupo de la zidovudina; punto estimado para la diferencia del tratamiento: -6,8; IC 95%: -11,8;-1,7). Sin embargo, ambos análisis eran compatibles con una conclusión de inferioridad entre ambos grupos.



ACTG5095 fue un estudio, aleatorizado (1:1:1), doble ciego, controlado con placebo realizado en 1.147 adultos infectados por el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales, que comparó 3 regímenes de tratamiento: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) frente a ZDV/3TC/EFV frente a ZDV/3TC/ABC. Tras una mediana de seguimiento de 32 semanas, la triple terapia con los 3 nucleósidos ZDV/3TC/ABC mostró ser virológicamente inferior a los otros dos grupos independientemente de la carga viral basal ($< o >$ de 100.000 copias/ml) con un 26% de individuos en el grupo de ZDV/3TC/ABC, un 16% en el grupo de ZDV/3TC/EFV y un 13% en el grupo de la cuádruple terapia, categorizados como que presentaron fracaso virológico (VIH ARN > 200 copias/ml). En la semana 48 la proporción de pacientes con VIH ARN < 50 copias/ml fue de 63%, 80% y 86% para los grupos tratados con ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV y ZDV/3TC/ABC/EFV, respectivamente. En este momento del estudio el Comité de Monitoreo de Datos de Seguridad interrumpió el grupo tratado con ZDV/3TC/ABC basándose en la alta proporción de pacientes con fracaso virológico. Los grupos restantes continuaron en un estudio ciego.

5300

Tras una mediana de seguimiento de 144 semanas, un 25% de los individuos del grupo de ZDV/3TC/ABC/EFV y un 26% en el de ZDV/3TC/EFV fueron categorizados como que tenían fracaso virológico. No hubo diferencia significativa en el tiempo entre los dos grupos hasta el primer fracaso virológico ($p=0,73$; prueba del orden logarítmico). En este estudio, la incorporación de ABC a ZDV/3TC/EFV no mejoró significativamente la eficacia.

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

• **Pacientes adultos tratados con anterioridad:**

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

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

Administración una vez al día (600 mg)

• **Adultos no tratados previamente:**

Se investigó el régimen de tratamiento de una vez al día de abacavir en un estudio de 48 semanas, multicéntrico, doble-cego, controlado (CNA30021) en 770 adultos infectados por el VIH, no tratados previamente. Estos fueron principalmente pacientes infectados por el VIH asintomáticos (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades -CDC- estadio A). Fueron asignados aleatoriamente para recibir 600 mg de abacavir (ABC) una vez al día o 300 mg de abacavir dos veces al día, ambos en combinación con lamivudina y efavirenz administrados una vez al día. Se observó un éxito clínico similar en ambos regímenes (punto estimado para la diferencia de tratamiento: -1,7; IC 95%: -8,4; 4,9). De estos resultados, se puede concluir con un 95% de confianza, que la diferencia real no es mayor de un 8,4% a favor del régimen de dos veces al día. Esta diferencia potencial es

GlaxoSmithkline Argentina S. A.
 Florencia H. Domínguez
 CO-ORDINADORA TÉCNICA
 M P 20270

suficientemente pequeña para concluir que el régimen de abacavir una vez al día no es inferior respecto al régimen de abacavir dos veces al día.



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

5300

• **Pacientes adultos tratados previamente:**

En el estudio CAL30001, 182 pacientes con fallo virológico tratados con anterioridad, fueron asignados aleatoriamente y recibieron tratamiento con la combinación a dosis fija de abacavir /lamivudina (FDC) una vez al día o abacavir 300 mg dos veces al día más lamivudina 300 mg una vez al día, ambos en combinación con tenofovir y un IP o un INNTI durante 48 semanas. Los datos indican que el grupo tratado con FDC fue no inferior al grupo tratado con abacavir dos veces al día, basado en reducciones similares del ARN del VIH-1 medido como el área bajo la curva medio menos el basal (AAUCMB, $-1,65 \log_{10}$ copias/ml versus $-1,83 \log_{10}$ copias/ml respectivamente, IC 95%: $-0,13; 0,38$). Las proporciones de ARN del VIH-1 <50 copias/ml (50% frente a 47%) y <400 copias/ml (54% frente a 57%) fueron también similares en cada grupo (población ITT). No obstante, estos resultados deben interpretarse con precaución ya que en este estudio sólo se incluyeron pacientes con experiencia previa moderada, con desequilibrio entre ambos grupos en relación con la carga viral basal.

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

Información adicional

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

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

Población pediátrica

Dentro de un ensayo aleatorizado, controlado, multicéntrico de pacientes pediátricos infectados por el VIH se llevó a cabo una comparación aleatoria de un régimen posológico que incluía una toma al día frente dos tomas al día de abacavir y lamivudina. En el ensayo ARROW (COL105677) participaron 1.206 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 3 meses y los 17 años de edad, a los que se les administró una pauta posológica en base a rengos de peso, tal como lo recomiendan las pautas de tratamiento de la Organización Mundial de la Salud (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*). Después de 36 semanas en un régimen que incluía lamivudina y abacavir dos veces al día, 669 sujetos elegibles fueron asignados al azar para continuar bien con un régimen de dos tomas al día o bien para cambiar a un régimen de abacavir y lamivudina de una vez al día durante por lo menos 96 semanas. Cabe destacar, que en este estudio no existen datos clínicos disponibles en niños menores de un año de edad. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Respuesta virológica basada en menos de 80 copias/ml de ARN VIH-1 plasmático a la semana 48 y a la semana 96 del régimen de una vez al día frente al régimen

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Florence H. Domínguez
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M P 20270

aleatorizado de abacavir + lamivudina dos veces al día de ARROW (observado en análisis)



	Dos veces al día N (%)	Una vez al día N (%)
Semana 0 (Después ≥36 semanas de tratamiento)		
ARN VIH-1 en plasma <80 c/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-4,8% (IC 95% -11,5% a +1,9%); p=0,16	
Semana 48		
ARN VIH-1 en plasma <80 c/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-1,6% (IC 95% -8,4% a +5,2%); p=0,65	
Semana 96		
ARN VIH-1 en plasma <80 c/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-2,3% (IC 95% -9,3% a +4,7%); p=0,52	

5300

En un estudio farmacocinético (PENTA 15) cuatro sujetos menores de 12 meses de edad virológicamente controlados cambiaron la pauta posológica de abacavir y lamivudina solución oral de dos veces al día a una vez al día. Tres sujetos tuvieron una carga viral indetectable y uno tuvo 900 copias/ml de ARN-VIH en la semana 48. No se observaron problemas de seguridad en estos sujetos.

El grupo que recibió abacavir y lamivudina una vez al día demostró ser no inferior al grupo que recibió dos veces al día de acuerdo al margen de no inferioridad establecido previamente de -12%, para la variable principal de < 80 c/mL a la semana 48, así como en la semana 96 (variable secundaria) y todos los demás umbrales probados (<200 c/mL, <400 c/mL, <1.000 c/mL), los cuales cayeron todos dentro de este margen de no inferioridad. Las pruebas de heterogeneidad de una vez al día frente a dos veces al día de los análisis de subgrupos, demostraron un efecto no significativo de género, edad o carga viral en la randomización. Las conclusiones apoyaron la no inferioridad independientemente del método de análisis.

En un estudio separado que compara las combinaciones de INTI sin ciego (con o sin nelfinavir ciego) en niños, una mayor proporción tratada con abacavir y lamivudina (71%) o abacavir y zidovudina (60%) tuvo ARN HIV-1 ≤ 400 copias/ml a las 48 semanas, en comparación con aquellos tratados con lamivudina y zidovudina (47%) [p=0,09; análisis por intención de tratar]. Igualmente, una mayor proporción de niños tratados con combinaciones que contienen abacavir tuvo ARN HIV-1 ≤ 50 copias/ml a las 48 semanas (53%, 42% y 28% respectivamente; p=0,07).

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

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

No se observaron diferencias entre el ABC para los comprimidos y la solución. A dosis terapéuticas de 300 mg dos veces al día, la C_{máx} y C_{min} medias (CV) en el estado de equilibrio de abacavir son aproximadamente de 3,00 µg/ml (30%) y 0,01 µg/ml (99%), respectivamente. El ABC medio (CV) durante un intervalo de dosis de 12 horas fue de 6,02 µg.h/ml (29%), equivalente a un ABC diario de aproximadamente 12,0 µg.h/ml. El valor de C_{máx} para la solución oral es ligeramente más elevado que para el comprimido. Luego de

As

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Florencia H. Domínguez
 CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
 M.P. 20270



la dosis de un comprimido de abacavir de 600 mg, la $C_{m\acute{a}x}$ media (CV) de abacavir aproximadamente de 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%) y el ABC_{inf} medio (CV) de 11,95 $\mu\text{g.h/ml}$ (21%). Los alimentos retrasaron la absorci3n y disminuyeron la $C_{m\acute{a}x}$, pero no afectaron las concentraciones globales en plasma (ABC). En consecuencia, **Ziagenavir[®]** puede tomarse con o sin alimentos.

No se considera que la administraci3n de comprimidos triturados junto con una peque1a cantidad de comida semi-s3lida o l3quido afecte a la calidad farmac3utica, por lo que no se espera que pueda alterar la eficacia cl3nica. Esta conclusi3n est3 basada en los datos fisicoqu3micos y farmacocin3ticos, y siempre y cuando el paciente ingiera inmediatamente el 100% del comprimido triturado.

5300

Distribuci3n

Tras la administraci3n intravenosa, el volumen de distribuci3n aparente fue de 0,8 l/kg indicando que abacavir penetra libremente en los tejidos corporales.

Estudios realizados en pacientes infectados por VIH han demostrado buena penetraci3n de abacavir en el LCR, con un cociente del LCR con respecto al ABC plasm3tica entre el 30 y el 44%. Los valores observados de las concentraciones m3ximas son 9 veces superiores a la CI_{50} de abacavir de 0,08 $\mu\text{g/ml}$ 3 0,26 μM cuando se administran 600 mg de abacavir dos veces al d3a.

Los estudios *in vitro* de uni3n a prote3nas indican que abacavir se une s3lo baja a moderadamente (aproximadamente un 49%) a las prote3nas plasm3ticas a concentraciones terap3uticas. Esto indica una escasa probabilidad de interacciones medicamentosas por desplazamiento de la uni3n a prote3nas plasm3ticas.

Metabolismo

Abacavir se metaboliza principalmente en el h3gado, excret3ndose aproximadamente un 2% de la dosis administrada por v3a renal, como compuesto inalterado. Las principales v3as metab3licas en el hombre son la de alcohol-deshidrogenasa y por glucuronidaci3n para producir el 3cido 5'-carbox3lico y el 5'-glucur3nido, que representan alrededor del 66% de la dosis administrada. Los metabolitos se excretan en la orina.

Eliminaci3n

La vida media promedio de abacavir es de aproximadamente 1,5 horas. Tras la administraci3n de m3ltiples dosis de 300 mg de abacavir dos veces al d3a por v3a oral, no se produce una acumulaci3n significativa del f3rmaco. La eliminaci3n de abacavir tiene lugar a trav3s del metabolismo hep3tico con la posterior excreci3n 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.

Farmacocin3tica intracelular

En un estudio con 20 pacientes infectados por el VIH que recibieron 300 mg de abacavir dos veces al d3a, con una 3nica toma de 300 mg en las 24 horas previas al per3odo de muestreo, la media geom3trica de la vida media terminal del carbovir-TP intracelular en el estado de equilibrio fue de 20,6 horas, en comparaci3n con la media geom3trica de la vida media plasm3tica de abacavir en este estudio de 2,6 horas. En un ensayo cruzado con 27 pacientes infectados por el VIH, las exposiciones a carbovir-TP intracelular fueron mayores para el r3gimen de abacavir 600 mg una vez al d3a ($ABC_{24,ss} + 32\%$, $C_{m\acute{a}x,24,ss} + 99\%$ y $C_{min} + 18\%$) en comparaci3n con el r3gimen de abacavir de 300 mg dos veces al d3a. En general, estos datos apoyan el empleo de 600 mg de abacavir una vez al d3a para el tratamiento de los pacientes con infecci3n por el VIH. Adicionalmente, se ha demostrado la eficacia y seguridad de abacavir administrado una vez al d3a en un estudio cl3nico pivotal (CNA30021- Ver **ACCI3N FARMACOL3GICA - Experiencia Cl3nica**).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hep3tica

Abacavir es metabolizado principalmente en el h3gado. La farmacocin3tica del abacavir ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hep3tica leve (puntuaci3n Child-Pugh 5-6) que recibieron una 3nica dosis de 600mg. Los resultados mostraron que existe un incremento medio de 1,89 veces [1.32; 2.70] del ABC del abacavir y de 1,58 veces [1.22; 2.04] en la vida media de eliminaci3n.

No es posible una recomendaci3n acerca de la reducci3n de la dosis en pacientes con insuficiencia hep3tica leve debido a la variabilidad sustancial de la exposici3n a abacavir.

Handwritten signature/initials.

GlaxoSmithKline Argentina S. A.
 Florencia H. Dom3nguez
 CO-DIRECTORA T3CNICA
 MP 20270

Insuficiencia renal

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



Niños

De acuerdo a los ensayos clínicos realizados en niños, abacavir se absorbe bien y rápidamente a partir de solución oral y comprimidos administrados a los niños. La exposición plasmática a abacavir ha demostrado ser la misma para ambas formulaciones cuando se administran en dosis iguales. Los niños que reciben abacavir solución oral según el régimen posológico recomendado logran una exposición plasmática a abacavir similar a los adultos. Los niños que recibieron los comprimidos orales de abacavir según el régimen posológico recomendado lograron una mayor exposición a abacavir en plasma que los niños que recibieron la solución oral, debido a que con los comprimidos se administran mayores dosis mg/kg.

5300

No existen datos de seguridad suficientes para recomendar el uso de Ziagenavir® en bebés menores de tres meses. Los escasos datos disponibles indican que una dosis de solución oral de 2 mg/kg en neonatos de menos de 30 días proporciona valores de ABC parecidos o superiores en comparación con la dosis de 8 mg/kg administrada a niños mayores.

Los datos farmacocinéticos derivados de 3 estudios farmacocinéticos (PENTA 13, PENTA 15 y subestudio ARROW PK) incluyen niños menores de 12 años de edad. Los datos se muestran en la tabla siguiente:

Resumen del AUC (0-24) (µg.h/mL) de abacavir en plasma en estado de estacionario y las comparaciones estadísticas para administraciones orales de una vez y dos veces al día a través de estudios

Estudio	Grupo de edad	Media geométrica de un régimen de abacavir de 16 mg/kg una vez al día (IC 95%)	Media geométrica de un régimen de abacavir de 8 mg/kg dos veces al día (IC 95%)	Ratio Medio GLS comparando una vez frente dos veces al día (IC 90%)
Parte 1 Subestudio ARROW PK	3 a 12 años (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89-1,08)
PENTA 13	2 a 12 años (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 a 36 meses (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

En el estudio PENTA 15, las medias geométricas del AUC (0-24) (IC 95%) de abacavir en plasma de 4 sujetos menores de 12 meses de edad que cambiaron de un régimen posológico de dos veces al día a una vez al día (ver **Propiedades farmacodinámicas**) fueron 15,9 (8,86; 28,5) µg.h/mL en el régimen de una vez al día y 12,7 (6,52; 24,6) µg.h/mL en el régimen de dos veces al día.

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

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

Ziagenavir® puede administrarse con o sin alimentos.

Handwritten signature or mark.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Florencia H. Lombronez
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 20270

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

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

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



5300

Posología:

Adultos, adolescentes y niños (de al menos 25 kg): La dosis recomendada de **Ziagenavir®** es de 600 mg al día. Esta dosis puede administrarse como 300 mg (un comprimido o 15 ml de solución oral) dos veces al día o como 600 mg (dos comprimidos o 30 ml de solución oral) una vez al día (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y PROPIEDADES FARMACOLÓGICA-Propiedades farmacodinámicas**-)

Posología de comprimidos en niños de menos de 25 kg:

Se recomienda la administración de **Ziagenavir®** comprimidos en función de grupos de peso.

Niños que pesan ≥ 20 kg y < 25 kg: La dosis recomendada es 450 mg por día. Ésta puede ser administrada como una dosis de 150 mg (medio comprimido) por la mañana y 300 mg (un comprimido entero) por la noche, o 450 mg (un comprimido y medio) una vez al día.

Niños que pesan de 14 kg a < 20 kg: La dosis recomendada es 300 mg al día. Ésta puede ser administrada como 150 mg (medio comprimido) dos veces por día o 300 mg (un comprimido entero) una vez al día.

Posología de solución en niños de menos de 25 kg:

Niños mayores a 1 año de edad: la dosis recomendada es de 8 mg/kg dos veces al día o 16 mg/kg una vez al día, hasta un máximo de 600 mg (30 ml) al día.

Niños de 3 meses a 1 año de edad: la dosis recomendada es de 8 mg/kg dos veces al día. Si un régimen de dos veces al día no es factible, se puede considerar un régimen de una vez al día (16 mg/kg/día). Se debe tener en cuenta que los datos para el régimen de una vez al día son muy limitados en esta población (ver **Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas**)

Niños menores de 3 meses de edad: la experiencia clínica disponible en niños menores a 3 meses es limitada e insuficiente para proponer recomendaciones de dosificación específicas (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICA-Propiedades Farmacocinéticas**-).

Los pacientes que cambien su pauta posológica de dos veces al día a una vez al día deben tomar la dosis recomendada en una sola toma al día (como se describe anteriormente) aproximadamente 12 horas después de la última dosis tomada de la pauta posológica de dos veces al día, y luego continuar tomando la dosis recomendada una vez al día (como se describe anteriormente) aproximadamente cada 24 horas. Cuando se vuelve a la pauta posológica de dos veces al día, los pacientes deben tomar la dosis diaria recomendada en dos veces, aproximadamente 24 horas después de la última dosis tomada de la pauta posológica de una vez al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis de **Ziagenavir®** en pacientes con disfunción renal. No obstante, **Ziagenavir®** no está recomendado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICA-Propiedades Farmacocinéticas**-).

Insuficiencia hepática: Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. No pueden hacerse recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática leve. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada por tanto, no se recomienda el uso de abacavir a menos que se considere necesario. Si se utiliza

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Flórencio H. Domínguez
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 20270

abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, será necesario realizar una estrecha monitorización, y si es posible, se recomienda controlar los niveles plasmáticos de abacavir (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICA-Propiedades Farmacocinéticas**).

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



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

5300

CONTRAINDICACIONES

Ziagenavir® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a abacavir o a cualquiera de los excipientes de su formulación.

Ver la INFORMACIÓN SOBRE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD CONTENIDAS EN EL RECUADRO en las secciones de **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**.

Ziagenavir® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacción de Hipersensibilidad (Ver también REACCIONES ADVERSAS):

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

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

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

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

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

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

-Descripción clínica:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Florencia H. Domínguez
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.F. 20270

A



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

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

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

-Tratamiento clínico:

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

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

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

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

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

-Tratamiento tras la interrupción del tratamiento con Ziagenavir®.

Independientemente de la condición HLA-B*5701 del paciente, si el tratamiento con abacavir ha sido suspendido y se está considerando reiniciar el tratamiento, se debe evaluar la razón para dicha suspensión debería de modo tal de asegurar que el paciente no presentó síntomas de hipersensibilidad. **Si no se pudo descartar una reacción de hipersensibilidad a abacavir, el tratamiento con Ziagenavir® o cualquier otro producto medicinal conteniendo abacavir (Kivexa®, Tricivir®) no debería ser reiniciado.**

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Florencia H. Dominguez

CO-DIRECTORA TÉCNICA

MP 20270

reacciones de hipersensibilidad en pacientes que reiniciaron el tratamiento y que no habían presentado previamente ningún síntoma de una reacción de hipersensibilidad (es decir, pacientes que anteriormente fueron considerados como tolerantes a abacavir). En ambos casos, si se toma la decisión de reiniciar la administración de **Ziagenavir®**, esto debe realizarse en un medio en el que la asistencia médica este fácilmente disponible.



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

-Información esencial para el paciente:

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

- Los pacientes deben estar advertidos de la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad a abacavir que podría resultar en una reacción que represente un riesgo para la vida o la muerte y que el riesgo de una reacción de hipersensibilidad se incrementa si son HLA-B*5701 positivos.
- Los pacientes deben ser informados que aun siendo HLA-B*5701 negativo también pueden experimentar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. Así es que, CUALQUIER paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir **DEBE COMUNICARSE CON SU MÉDICO INMEDIATAMENTE.**
- Deberá recordarse a los pacientes hipersensibles a abacavir que nunca deben volver a tomar **Ziagenavir®** o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (por ej.: Kivexa®, Tricivir®), independientemente de su condición HLA-B*5701.
- Con el fin de evitar el reinicio del tratamiento con **Ziagenavir®**, se debe pedir a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad que devuelvan a la farmacia los comprimidos o la solución oral de **Ziagenavir®** restantes.
- Los pacientes que han suspendido la terapia con **Ziagenavir®** por alguna razón, y particularmente debido a posibles reacciones adversas o enfermedad, deben ser advertidos de consultar a su médico antes de reiniciar la terapia.
- Se debe recordar a cada paciente que lea la Información para el paciente contenida en este prospecto. Se les debe recordar la importancia de retirar la Tarjeta de Advertencia incluida en el estuche y de llevarla siempre consigo.

Acidosis láctica: Han sido reportados casos de acidosis láctica generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática con el uso de análogos de nucleósidos. Los síntomas iniciales (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora).

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

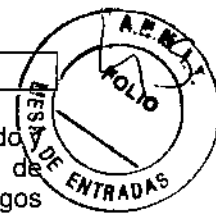
La acidosis láctica generalmente aparece después de unos pocos o varios meses de tratamiento.

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

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

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

GlaxoSmithkline Argentina S. A.
Flores H. Cortínez
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 20270



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

500

Lipodistrofia: El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. La evaluación clínica debe incluir la detección de signos físicos de redistribución adiposa. Se deben considerar los niveles de lípidos en suero y glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los desórdenes lipídicos deben ser manejados clínicamente en forma apropiada (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

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

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

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

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

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

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

As

Biotech Argentina S.A.
 Encargada: E. Domínguez
 CO-DIR. I.D. TECNICA
 M.P. 20270

Pacientes con hepatitis B o C crónica: Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para con hepatitis B o C, consultar la información de prescribir relevante de estos productos. Se debe tener precaución cuando abacavir y ribavirina se administran conjuntamente (Ver **interacciones**).



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

Excipientes: La solución oral de **Ziagenavir®** contiene 340 mg/ml de sorbitol. Cuando se toma de acuerdo a las recomendaciones posológicas, cada dosis de 15 ml contiene 5 g de sorbitol aproximadamente. Los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. El sorbitol puede tener un ligero efecto laxante. El valor calórico del sorbitol es de 2,6 kcal/g.

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

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

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

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

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

Transmisión de la infección: Si bien la supresión viral efectiva con terapia antirretroviral ha probado reducir sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión de acuerdo a las guías nacionales.

Infarto de miocardio: Estudios observacionales han mostrado una asociación entre el infarto de miocardio y el uso de abacavir. Los pacientes estudiados fueron principalmente pacientes tratados previamente con antirretrovirales. Los datos de los ensayos clínicos mostraron un número limitado de infartos de miocardio y no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. En general los datos disponibles de cohortes observacionales y de ensayos aleatorizados muestran algunas inconsistencias, por lo que no se puede confirmar ni negar una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto de miocardio. Hasta la fecha, no existe mecanismo biológico conocido para explicar un potencial aumento. Cuando se prescriba **Ziagenavir®** se deben tomar las medidas



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Francisco M. Dominguez
UN-DIRE 10 A TECNICA
104 20270



necesarias para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo: hipertensión, hiperlipidemia, y tabaquismo).

Interacciones

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

5300

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

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

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

Ribavirina: Dado que abacavir y ribavirina comparten la misma vía de fosforilación, se ha supuesto una posible interacción intracelular entre estos medicamentos, que podría conducir a una reducción de los metabolitos intracelulares fosforilados de ribavirina y, como consecuencia potencial, a una menor posibilidad de respuesta virológica sostenida (RVS) de la Hepatitis C (VHC) en pacientes coinfectados con VHC y que son tratados con interferón pegilado más ribavirina. Se han notificado en la literatura hallazgos clínicos conflictivos sobre la administración conjunta de abacavir y ribavirina. Algunos datos sugieren que los pacientes coinfectados con VIH/VHC, que reciben tratamiento antirretroviral con abacavir, pueden tener riesgo de una menor tasa de respuesta al tratamiento con interferón pegilado/ribavirina. Se debe tener precaución cuando ambos fármacos se administran conjuntamente.

Carcinogenicidad, mutagenicidad, trastornos de fertilidad

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

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

La mayoría de estos tumores aparecieron a la concentración más alta de abacavir de 330 mg/kg/día en ratones y 600 mg/kg/día en ratas. La excepción fue el tumor en la glándula

Handwritten mark resembling a stylized 'A' or 'G'.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Florencia H. Dominguez
CO-URR-10 A TECNICA
M F 20240

prejudicial el cual se presentó a una dosis de 110 mg/kg/día. La exposición sistémica en el nivel de no-efecto en ratas y ratones fue equivalente a 3 y 7 veces la exposición sistémica en humanos durante el tratamiento. Mientras que el potencial carcinogénico en humanos es desconocido, esta información sugiere que el riesgo carcinogénico es superado frente a los beneficios clínicos potenciales.



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

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

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

Fertilidad, embarazo, lactancia

Embarazo

Como regla general, cuando se decida el uso de agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV en mujeres embarazadas y consecuentemente para reducir el riesgo de transmisión vertical del HIV al recién nacido, deben ser tenidos en cuenta tanto los datos en animales como la experiencia clínica en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad en embriones y fetos en desarrollo en ratas, pero no en conejos (Ver **Carcinogenicidad, mutagenicidad, trastornos de fertilidad**). El abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales (Ver **Carcinogenicidad, mutagenicidad, trastornos de fertilidad**) La relevancia clínica de estos datos en humanos es desconocida. Se ha demostrado la transferencia placentaria de abacavir y/o sus metabolitos en humanos.

En mujeres embarazadas, más de 800 nacimientos luego de exposición en el primer trimestre y más de 1000 nacimientos luego de la exposición en el segundo y tercer trimestre indican que no hay efecto malformativo o efecto sobre el feto/neonato del abacavir. Basado en estos datos, el riesgo malformativo es poco probable en humanos.

Disfunción mitocondrial: los análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado causar un grado variable de daño mitocondrial *in vitro* e *in vivo*. Se ha reportado disfunción mitocondrial en niños HIV negativos expuestos a análogos nucleósidos *in utero* y/o luego del nacimiento (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Lactancia

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

Fertilidad

Los estudios en animales mostraron que el abacavir no tenía efecto sobre la fertilidad (Ver **Carcinogenicidad, mutagenicidad, trastornos de fertilidad**)

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

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

GlaxoSmithkline Argentina S. A.
Elicencia M. González
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M P 20270



REACCIONES ADVERSAS

Hipersensibilidad (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

5300

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

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

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

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

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

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

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

Hematológicos: Linfopenia.

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

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

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

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

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

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

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

El reinicio del tratamiento con **Ziagenavir**[®] tras una reacción de hipersensibilidad resulta en un pronto retorno a los síntomas en cuestión de horas. Esta recurrencia de la hipersensibilidad puede ser más severa que la presentación inicial, y puede incluir hipotensión con riesgo de muerte y desenlace de muerte. **Independientemente de su condición HLA-B*5701, los pacientes que desarrollan hipersensibilidad deben suspender Ziagenavir[®] y no deben volver a recibirlo nunca más así como otros productos que contienen abacavir (por ej.: Kivexa[®], 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, se debe interrumpir el tratamiento con **Ziagenavir**[®] permanentemente si no puede descartarse la

JS

GlaxoSmithKline Argentina S. A.
Florencia H. Lomínguez
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
M.P. 20270

hipersensibilidad, incluso cuando son posibles otros diagnósticos (enfermedades respiratorias, cuadro pseudo-gripal, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos). **Se han producido reacciones de hipersensibilidad de inicio rápido, incluyendo reacciones que ponen en peligro la vida del paciente después de reiniciar el tratamiento con Ziagenavir® en pacientes que habían tenido sólo uno de los síntomas principales de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, síntomas gastrointestinales, respiratorios o generales tales como letargo y malestar) antes de interrumpir el tratamiento con Ziagenavir®. El síntoma aislado más frecuente de una reacción de hipersensibilidad fue la erupción cutánea. Además, en muy raras ocasiones se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que habían reiniciado el tratamiento y no habían tenido previamente ningún síntoma de una reacción de hipersensibilidad.** En ambos casos, si se decide reiniciar el tratamiento con Ziagenavir® esto debe realizarse en un medio en el que la asistencia médica esté fácilmente disponible.
Se debe advertir a cada paciente sobre esta reacción de hipersensibilidad a abacavir.



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

Muchas de las reacciones adversas enumeradas a continuación se producen frecuentemente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción cutánea) en pacientes con hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, los pacientes con cualquiera de estos síntomas deben ser evaluados cuidadosamente para descartar que no se trata de esta reacción de hipersensibilidad. Si se ha suspendido el tratamiento con Ziagenavir® por experimentar cualquiera de estos síntomas y se decide reiniciar el tratamiento con un medicamento que contenga abacavir, debería realizarse sólo bajo una estricta supervisión médica (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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

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

- *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*
Frecuentes: Anorexia.

- *Trastornos del sistema nervioso*
Frecuentes: Cefalea.

- *Trastornos gastrointestinales*
Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea.
Raras: pancreatitis.

- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*
Frecuentes: erupción cutánea (sin síntomas sistémicos)
Muy raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.

- *Trastornos generales y del sitio de administración*
Frecuentes: Fiebre, letargo, fatiga.

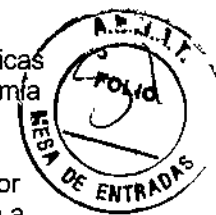
Con el uso de análogos de nucleósidos se han comunicado casos de acidosis láctica, a veces mortales, normalmente asociada a hepatomegalia grave y esteatosis hepática (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Florencia H. Domínguez
UN-DIRECCIÓN TÉCNICA
M.P. 202/0

As

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



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

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

Alteraciones de laboratorio

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

Población pediátrica

En el ensayo ARROW (COL105677) se incluyeron 1.206 pacientes pediátricos infectados por el VIH de edades comprendidas entre los 3 meses y los 17 años de edad, 669 de los cuales recibieron abacavir y lamivudina tanto una como dos veces al día (ver **Propiedades farmacodinámicas**). No se han identificado otros problemas de seguridad en sujetos pediátricos ya sean tratados una o dos veces al día, comparado con adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han administrado dosis únicas de hasta 1.200 mg y dosis diarias de hasta 1.800 mg de **Ziagenavir**[®] a los pacientes en los estudios clínicos. No se comunicaron reacciones adversas adicionales a las notificadas para las dosis normales. Se desconocen los efectos de dosis mayores. Si tiene lugar una sobredosis, el paciente debe ser controlado para la detección de signos de toxicidad (Ver **REACCIONES ADVERSAS**) y aplicarse el tratamiento estándar de apoyo si es necesario. Se desconoce si abacavir puede eliminarse por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

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

PRESENTACIÓN

- **Ziagenavir**[®] 300 mg comprimidos recubiertos ranurados: Envases por 60 comprimidos recubiertos ranurados.

- **Ziagenavir**[®] 20 mg/ml solución oral: Frascos por 240 ml.

CONSERVACIÓN

- **Ziagenavir**[®] 300 mg comprimidos recubiertos ranurados: A una temperatura inferior a los 30°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Florencia H. Domínguez
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 20210



- **Ziagenavir**® 300 mg comprimidos recubiertos ranurados:
Establecimiento elaborador a granel: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.
Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poznan, Polonia.
- **Ziagenavir**® 20 mg/ml solución oral: Elaborado por: GlaxoSmithKline, Canadá.

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

5300

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

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

EMA Febrero 2015
Fecha de la última revisión: Disp. N°

Logo GlaxoSmithKline
Logo ViV Healthcare


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Florencia R. Dominguez
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 28278



Información para el paciente

ZIAGENAVIR®
ABACAVIR 300 mg
Comprimidos recubiertos ranurados

ABACAVIR 20 mg/ml
Solución oral



5300

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

IMPORTANTE — Reacciones de hipersensibilidad

Ziagenavir® contiene abacavir (que es también el principio activo de medicamentos como **Kivexa®** y **Tricivir®**). Algunas personas que toman abacavir pueden desarrollar una **reacción de hipersensibilidad** (reacción alérgica grave), que puede poner en riesgo la vida si continúan tomando abacavir.

Debe leer atentamente la información sobre “Reacciones de hipersensibilidad” en la sección 4.

El envase de **Ziagenavir®** incluye una **Tarjeta Informativa** para recordarle a usted y al personal médico la hipersensibilidad a abacavir. **Debe sacar esta tarjeta y llevarla siempre con usted.**

Contenido del prospecto

1. Qué es **Ziagenavir®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Ziagenavir®**
3. Cómo tomar **Ziagenavir®**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **Ziagenavir®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es **Ziagenavir®** y para qué se utiliza

Ziagenavir® se utiliza en el tratamiento de la infección producida por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana).

Ziagenavir® contiene como principio activo abacavir. Abacavir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales denominados *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos* (INTIs).

Ziagenavir® no cura la infección por VIH; reduce la cantidad de virus en el organismo y la mantiene en un nivel bajo. También aumenta el número de células CD4 en sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulo blanco que es importante ayudando a su organismo a luchar contra la infección.

No todo el mundo responde al tratamiento con **Ziagenavir®** de la misma manera. Su médico controlará la eficacia de su tratamiento.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Patricia A. Domínguez
C.O. 0001.10 - TÉCNICA
M.P. 202/10



2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ziagenavir®

No tome Ziagenavir®:

- si es **alérgico** (*hipersensible*) a abacavir (o a cualquier otro medicamento que contenga abacavir — como **Tricivir®** o **Kivexa®**) o a cualquiera de los demás ingredientes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Lea atentamente toda la información sobre reacciones de hipersensibilidad en la sección 4 de este prospecto.

- si padece una **enfermedad hepática grave**

Consulte a su médico si piensa que padece alguna de estas circunstancias.

Tenga especial cuidado con Ziagenavir®

Algunas personas que toman **Ziagenavir®** para el VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- si alguna vez ha tenido una **enfermedad hepática**, incluyendo hepatitis B o C
- si tiene un **sobrepeso** importante (especialmente si es mujer)
- si es **diabético** y utiliza insulina
- si tiene una **enfermedad renal grave**.

Consulte a su médico si padece alguna de estas circunstancias. Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento.

Para más información vea la sección 4.

Reacciones de hipersensibilidad

Aproximadamente entre 3 y 4 de cada 100 pacientes tratados con abacavir en un ensayo clínico, que no presentaban el gen llamado HLA-B*5701, desarrollaron una **reacción de hipersensibilidad** (una reacción alérgica grave).

Lea atentamente la información sobre reacciones de hipersensibilidad en la sección 4 de este prospecto.

Riesgo de ataque al corazón

No puede excluirse que el tratamiento con abacavir aumente el riesgo de tener un ataque al corazón.

Informe a su médico si tiene problemas de corazón, si fuma o si sufre de enfermedades que puedan aumentar el riesgo de enfermedad cardíaca como la presión sanguínea alta o la diabetes. No deje de tomar **Ziagenavir®** a menos que su médico se lo aconseje.

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por VIH desarrollan otras enfermedades, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras está tomando **Ziagenavir®**.

Lea la información sobre “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH” en la sección 4 de este prospecto.

Proteja a otras personas

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

Otros medicamentos y Ziagenavir®

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los medicamentos a base de plantas y los de venta libre. Recuerde informar a su médico o farmacéutico si empieza a tomar un nuevo medicamento mientras está tomando **Ziagenavir®**.

Algunos medicamentos interactúan con Ziagenavir®

Éstos incluyen:

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

Asc

GilaxoSmithkline Argentina S.A.
Eurencia K. Domínguez
GU-DIRECCIÓN TÉCNICA
M.B. 20270



Informe a su médico si está tomando fenitoína. Su médico puede necesitar hacerle un seguimiento mientras esté tomando **Ziagenavir**[®].

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

Informe a su médico si está tomando metadona.

- **ribavirina** para tratar la **hepatitis C**. **Ziagenavir**[®] puede hacer que la combinación de ribavirina e interferón pegilado sea menos eficaz en la reducción de los niveles del virus de la hepatitis C en el cuerpo.

Informe a su médico si está tomando ribavirina.

5300

Embarazo

No se recomienda el uso de Ziagenavir[®] durante el embarazo. Ziagenavir[®] y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo. Si queda embarazada mientras está tomando **Ziagenavir**[®], su bebé puede requerir un mayor control (incluyendo análisis de sangre) para asegurar que se está desarrollando con normalidad.

Si está embarazada, si se queda embarazada, o si está planeando quedar embarazada:

Consulte con su médico inmediatamente sobre los riesgos y beneficios de tomar **Ziagenavir**[®], u otros medicamentos para tratar la infección por VIH, durante su embarazo.

Los niños cuyas madres tomaron INTIs (medicamentos como **Ziagenavir**[®]) durante el embarazo, tuvieron un menor riesgo de ser infectados con el VIH. Este beneficio es mayor que el riesgo de sufrir efectos adversos.

Lactancia

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

Si está dando el pecho, o tiene dudas sobre la lactancia:

Consulte con su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje máquinas a no ser que se sienta bien.

Información importante sobre algunos de los componentes de Ziagenavir[®] solución oral

Este medicamento contiene el edulcorante sorbitol (aproximadamente 5 g por cada dosis de 15 ml) que puede tener un ligero efecto laxante. No tome medicamentos que contengan sorbitol si tiene intolerancia hereditaria a la fructosa. El valor calórico del sorbitol es de 2,6 kcal/g.

Ziagenavir[®] solución oral también contiene conservantes (*parahidroxibenzoatos*) que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

3. Cómo tomar Ziagenavir[®]

Tome este medicamento exactamente como se lo indicó su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Trague los comprimidos con un poco de agua. **Ziagenavir**[®] puede tomarse con o sin alimentos.

Si no puede tragar los comprimidos enteros, puede partarlos y mezclarlos con una pequeña cantidad de comida o bebida y tomar toda la dosis inmediatamente.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Fernanda H. Domínguez
COORDINADORA TÉCNICA
M P 20270



Mantenga un contacto regular con su médico

Ziagenavir® ayuda a controlar su estado. Necesitará tomarlo todos los días para evitar que su enfermedad empeore. Puede continuar desarrollando otras infecciones y enfermedades asociadas con la infección por VIH.

Permanezca en contacto con su médico y no deje de tomar Ziagenavir® sin hablar primero con su médico.

5300

Cuánto tomar

Comprimidos

Adultos, adolescentes y niños que pesen al menos 25 kg

La dosis usual de Ziagenavir® es de 600 mg al día. Esta dosis puede tomarse como un comprimido de 300 mg dos veces al día o bien, dos comprimidos de 300 mg una vez al día.

Niños a partir de 1 año que pesen menos de 25 kg

La dosis a administrar depende del peso del niño. La dosis recomendada es:

- Niños de al menos 20 kg y menos de 25 de peso: La dosis usual de **Ziagenavir®** es de 450 mg al día. Ésta se puede administrar como 150 mg (medio comprimido) por la mañana y 300 mg (un comprimido entero) por la noche, o 450 mg (un comprimido y medio) una vez al día de acuerdo a la recomendación de su médico.
- Niños de al menos 14 kg y menos de 20 kg de peso: La dosis usual es 300 mg al día. Ésta puede ser administrada como 150 mg (medio comprimido) dos veces al día, o 300 mg (un comprimido entero) una vez al día de acuerdo a la recomendación de su médico.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Se dispone de una solución oral (20 mg de abacavir/ml) para el tratamiento de niños mayores de tres meses y que pesen menos de 14 kg, así como para pacientes que precisen una reducción de la dosis usual o que no sean capaces de tomar los comprimidos.

Solución

Adultos, adolescentes y niños de al menos 25 kg

La dosis normal de Ziagenavir® es de 600 mg (30ml) al día. Esta dosis puede tomarse como 300 mg (15 ml) dos veces al día aproximadamente cada 12 horas o bien 600 mg (30 ml) una vez al día.

Niños desde los tres meses que pesen menos de 25 kg

La dosis a administrar depende del peso del niño. La dosis recomendada es de 8 mg/kg dos veces al día o 16 mg/kg una vez al día, hasta un máximo de 600 mg diarios.

Como medir y tomar la dosis de solución oral

Utilice la jeringa dosificadora para administración oral incluida en el envase para medir su dosis exactamente. Cuando está llena, la jeringa contiene 10 ml de solución.

1. **Quite la tapa del frasco.** Póngala en un lugar seguro.
2. **Sujete firmemente el frasco. Introduzca el adaptador de plástico en el cuello del frasco**
3. **Inserte la jeringa firmemente en el adaptador.**
4. Dé vuelta el frasco.
5. **Tire del émbolo de la jeringa** hasta obtener la primera parte del total de la dosis.
6. Vuelva a girar el frasco a su posición correcta y **retire la jeringa** del adaptador.
7. **Coloque la jeringa en la boca**, colocando el extremo de la jeringa hacia el interior de su mejilla. **Empuje despacio el émbolo**, dando tiempo para tragar el medicamento. **No** introduzca la solución de forma demasiado brusca hacia el interior de la garganta, ya que podría atragantarse.
8. **Repita los pasos 3 a 7** de la misma forma hasta que haya tomado la dosis completa. *Por ejemplo, si su dosis es de 30 ml, necesitará tomar 3 jeringas de medicamento.*
9. **Saque la jeringa del frasco y lávela** bien con agua limpia. Deje que se seque completamente antes de usarla de nuevo.
10. **Cierre bien el frasco** con la tapa, dejando el adaptador dentro.

GileadSmithKline Argentina S.A.
Elicia H. Domínguez
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 20270





Si toma más Ziagenavir® del que debe

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

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

Si olvidó tomar Ziagenavir®

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

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Es importante tomar **Ziagenavir®** de forma regular, dado que la ingesta irregular de **Ziagenavir®** puede incrementar el riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad.

Si ha interrumpido el tratamiento con Ziagenavir®

Si por alguna razón, ha dejado de tomar **Ziagenavir®** — especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o por otra enfermedad:

Consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento. Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad.

Si su médico considera que pudo haber relación, **le indicará que nunca debe volver a tomar Ziagenavir® o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (ej. Tricivir® o Kivexa®).** Es importante que siga esta advertencia.

Si su médico le aconseja reiniciar el tratamiento con **Ziagenavir®**, puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica si fuese necesario.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando esté en tratamiento frente al VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de **Ziagenavir®** o de otros medicamentos que esté tomando, o es debido a un efecto propio de la enfermedad. **Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.**

Aproximadamente entre 3 y 4 de cada 100 pacientes tratados con abacavir en un ensayo clínico, que no presentaban el gen llamado HLA-B*5701, desarrollaron una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica grave), descrita bajo el título "Reacciones de hipersensibilidad". Es muy importante que lea y comprenda la información sobre esta grave reacción.

Además de los efectos adversos listados a continuación para Ziagenavir®, se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento combinado para el VIH.

Es importante que lea la información bajo el título "Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH".

5300

GlaxoSmithKline Argentina S. A.
Florencia M. Domínguez
GU-DIRECCIÓN TÉCNICA
M.P. 20270



5300

Reacciones de hipersensibilidad

Ziagenavir® contiene **abacavir** (principio activo que también está presente en **Tricivir®** y **Kivexa®**).

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

¿Quién sufre estas reacciones?

Cualquier persona que esté tomando **Ziagenavir®** podría desarrollar una reacción de hipersensibilidad a abacavir, pudiendo poner en peligro su vida si continúa tomando **Ziagenavir®**.

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

¿Cuáles son los síntomas?

Los síntomas más frecuentes son:

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

Otros signos frecuentemente observados son:

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

Otros síntomas pueden incluir:

- dolor de las articulaciones o músculos, hinchazón del cuello, dificultad respiratoria, dolor de garganta, tos y dolor de cabeza.
- ocasionalmente, inflamación en los ojos (*conjuntivitis*), úlceras bucales, presión sanguínea baja, hormigueo o entumecimiento de las manos o los pies.

Si continúa tomando Ziagenavir®, los síntomas empeorarán y puede llegar a poner en riesgo su vida.

¿Cuándo ocurren estas reacciones?

Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con **Ziagenavir®**, pero son más probables en las primeras 6 semanas de tratamiento.

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

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

Si está al cuidado de un niño que está siendo tratado con Ziagenavir®, es importante que comprenda la información sobre esta reacción de hipersensibilidad. Si el niño presenta los síntomas descritos a continuación es fundamental que siga las instrucciones indicadas.

Contacte a su médico inmediatamente:

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

Su médico puede aconsejarle dejar de tomar Ziagenavir®.

Mientras esté tomando Ziagenavir® lleve siempre consigo la Tarjeta Informativa.

Si ha dejado de tomar Ziagenavir®

Si ha dejado de tomar **Ziagenavir®** debido a una reacción de hipersensibilidad, **JAMÁS VUELVA a tomar Ziagenavir® o cualquier otro medicamento que contenga abacavir**

GlaxoSmithKline Argentina S. A.
Florencia K. Domínguez
COORDINADORA TÉCNICA
M.P. 20270



(ej. **Tricivir**[®] o **Kivexa**[®]). Si lo hace, en cuestión de horas, puede experimentar una bajada de presión arterial peligrosa, que puede ocasionarle la muerte.

Si por alguna razón, ha interrumpido el tratamiento con **Ziagenavir**[®] — especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o por otra enfermedad:

Consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento. Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Si su médico considera que pudo haber relación, **le indicará que nunca debe volver a tomar Ziagenavir[®] o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (ej. Tricivir[®] o Kivexa[®]).** Es importante que siga esta advertencia.

Si su médico le aconseja reiniciar el tratamiento con **Ziagenavir**[®], puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica si fuese necesario.

Si es hipersensible a Ziagenavir[®], debe devolver todos sus comprimidos de Ziagenavir[®] sin usar, para que sean eliminados de forma segura. Consulte con su médico o farmacéutico.

5300

Efectos adversos frecuentes

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

- reacción de hipersensibilidad
- náuseas
- dolor de cabeza
- vómitos
- diarrea
- pérdida de apetito
- cansancio, falta de energía
- fiebre (temperatura elevada)
- erupción cutánea.

Efectos adversos raros

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

- acidosis láctica (*ver la siguiente sección "Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH"*)
- inflamación del páncreas (*pancreatitis*).

Efectos adversos muy raros

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

- erupción de la piel, que puede formar ampollas que parecen pequeñas dianas (punto central oscuro rodeado por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (*eritema multiforme*)
- erupción diseminada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y los genitales (*Síndrome de Stevens-Johnson*), y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (*necrólisis epidérmica tóxica*).

Si nota cualquiera de estos síntomas contacte con un médico de manera urgente.

Si sufre efectos adversos

Consulte a su médico o farmacéutico si alguno de los efectos adversos empeora o se vuelve molesto, o si nota cualquier efecto adverso que no aparece en este prospecto.

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH

La terapia combinada, incluyendo **Ziagenavir**[®], puede causar que otras enfermedades se desarrollen durante el tratamiento para el VIH.

GlaxoSmithKline Argentina S. A.
Fiorencia H. Dominguez
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M 20270



Viejas infecciones se pueden reactivar

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen sistemas inmunológicos débiles y más probabilidad de sufrir infecciones graves (infecciones oportunistas). Cuando estas personas comienzan el tratamiento, puede ocurrir que viejas infecciones ocultas se reactivan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son debidos probablemente a un fortalecimiento del sistema inmune del organismo, que les permite combatir estas infecciones.

5300

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Si tiene cualquier síntoma de infección mientras está tomando **Ziagenavir®**

Informe a su médico inmediatamente. No tome ningún otro medicamento para la infección sin que su médico se lo aconseje.

Su silueta corporal puede verse modificada

Las personas que toman un tratamiento combinado para el VIH pueden notar cambios en su silueta corporal, debido a cambios en la distribución de la grasa:

- Puede haber pérdida de grasa en las piernas, brazos y cara.
- Puede haber aumento de la grasa en el abdomen, en el pecho o en órganos internos.
- Pueden aparecer acúmulos de grasa en la parte de atrás del cuello (joroba de búfalo).

Aún se desconocen las causas de estos cambios o si tienen efectos a largo plazo sobre la salud. Si usted advierte cambios en su silueta corporal:

Informe a su médico.

La acidosis láctica es un efecto adverso raro pero grave

Algunas personas que toman **Ziagenavir®**, u otros medicamentos similares (INTIs), desarrollan un trastorno denominado acidosis láctica, junto con un aumento del tamaño del hígado.

La acidosis láctica se debe a un aumento de los niveles de ácido láctico en el organismo. Es raro, y si aparece, usualmente se desarrolla después de unos pocos meses de tratamiento. Puede suponer un riesgo para la vida, causando fallos en órganos internos.

Es más probable que la acidosis láctica se desarrolle en personas que tienen alguna enfermedad hepática o en personas obesas (sobrepeso importante), especialmente mujeres.

Los signos de la acidosis láctica incluyen:

- náuseas, vómitos
- dolor de estómago
- sensación de malestar general
- pérdida de apetito, pérdida de peso
- respiración dificultosa, rápida y profunda
- entumecimiento o debilidad de las extremidades.

Durante su tratamiento, su médico controlará cualquier signo que indique que puede estar desarrollando acidosis láctica. Si tiene cualquiera de los síntomas mencionados anteriormente o le preocupa algún otro síntoma:

Acuda a su médico tan pronto como le sea posible.

Puede tener problemas con sus huesos

Algunos pacientes que reciben un tratamiento combinado para el VIH desarrollan una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis. Con esta enfermedad, parte del tejido

AS

Argentina S. A.
Fiorenza H. Domínguez
CO-DIRETora TÉCNICA
M P 20270

óseo muere debido a una reducción del aporte de sangre al hueso. Las personas tienen más probabilidad de padecer esta enfermedad:

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



5300

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

- rigidez en las articulaciones
- dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla u hombro)
- dificultad para moverse.

Si nota cualquiera de estos síntomas:

Informe a su médico.

Otros efectos que pueden aparecer en los análisis de sangre

El tratamiento combinado para el VIH también puede causar:

- aumento de los niveles de ácido láctico en sangre, que en raras ocasiones puede derivar en una acidosis láctica
- aumento de los niveles de azúcar y grasas (*triglicéridos y colesterol*) en sangre
- resistencia a la insulina (por lo que si es diabético, puede que tenga que cambiar su dosis de insulina para controlar su nivel de azúcar en sangre).

Comunicación de efectos adversos

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

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Conservación de Ziagenavir®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

- **Ziagenavir®** 300 mg comprimidos recubiertos ranurados: A una temperatura inferior a los 30°C.

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

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ziagenavir® comprimidos

- **Ingrediente activo:** cada comprimido contiene abacavir (como sulfato) 300 mg.
- **Otros ingredientes:** celulosa microcristalina; glicolato de almidón sódico; estearato de magnesio; sílice coloidal anhidro; Opadry Amarillo.

Composición de Ziagenavir® solución

- **Ingrediente activo:** cada ml de solución contiene abacavir (como sulfato) 20 mg.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Pablo H. Cominquez
LICENCIADO A TÉCNICA
M.P. 40270

- **Otros ingredientes:** Sorbitol 70%; Sacarina sódica; Sabor artificial de fresa; Sabor artificial de banana; Citrato sódico; Ácido cítrico anhidro; Metilparahidroxibenzoato; Propilparahidroxibenzoato; Propilenglicol; Ácido clorhídrico diluido y/o Solución de hidróxido de sodio; Agua purificada.



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

5300

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.705.


- **Ziagenavir® 300 mg comprimidos recubiertos ranurados:**
Establecimiento elaborador a granel: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.
Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poznan, Polonia.
- **Ziagenavir® 20 mg/ml solución oral:**
Elaborado por: GlaxoSmithKline, Canadá.

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

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

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

EMA Junio 2014
Fecha de la última revisión:...../.../... Disp. N°


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Florencia M. Domínguez
SU-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 20270

