



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-134229620-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-134229620-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ViiV HEALTHCARE UK LIMITED, representada por GSK BIOPHARMA ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KIVEXA / ABACAVIR – LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR 600 mg – LAMIVUDINA 300 mg; aprobado por Certificado N° 52.421.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ViiV HEALTHCARE UK LIMITED, representada por GSK BIOPHARMA ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KIVEXA / ABACAVIR – LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR 600 mg – LAMIVUDINA 300 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-27374650-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-27375054-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.421, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-134229620-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.04.04 17:43:34 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.04 17:43:39 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

KIVEXA ABACAVIR 600 mg LAMIVUDINA 300 mg Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta alguna reacción adversa, hable con su médico. Esto incluye cualquier reacción adversa posible no listada en este prospecto. (Ver "Contenido del prospecto – 4").

IMPORTANTE — Reacciones de hipersensibilidad

KIVEXA contiene abacavir (que es también el principio activo de medicamentos como **Ziagenavir y Triumeq**). Algunas personas que toman abacavir pueden desarrollar una **reacción de hipersensibilidad** (reacción alérgica grave), que puede poner en riesgo la vida si se continúa tomando productos que contienen abacavir.

Debe leer atentamente la información sobre "Reacciones de hipersensibilidad" en la sección 4 de este prospecto.

El envase de KIVEXA 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 KIVEXA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar KIVEXA
3. Cómo tomar KIVEXA
4. Posibles efectos adversos
5. Como conservar KIVEXA
6. Contenido del envase y otra información
7. Leyendas finales

1. Qué es KIVEXA y para qué se utiliza

KIVEXA se utiliza en el tratamiento de la infección producida por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en adultos, adolescentes y niños que pesen al menos 25 kg.

KIVEXA contiene dos principios activos que se usan para el tratamiento de la infección producida por el VIH: abacavir y lamivudina. Ambos pertenecen a un grupo de medicamentos antirretrovirales denominados *inhibidores nucleósidos análogos de la transcriptasa reversa* (NRTIs, por sus siglas en inglés).

KIVEXA no cura completamente la infección por el 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 glóbulos blancos que desempeñan una importante función ayudando a su organismo a luchar contra la infección.

IF-2022-137675366-APN-DGA#ANMAT

Página 1 de 10

Página 25 de 34

Página 25 de 34

No todas las personas responden al tratamiento con KIVEXA de la misma manera. Su médico controlará la eficacia de su tratamiento.

2. Qué necesita saber antes de tomar KIVEXA

No tome KIVEXA

- si es **alérgico** (*hipersensible*) a abacavir (o a cualquier otro medicamento que contenga abacavir — por ejemplo; **Ziagenavir o Triumeq**), lamivudina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

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

Consulte a su médico si cree que padece alguna de estas circunstancias. **No tome KIVEXA.**

Tenga especial cuidado con KIVEXA

Algunas personas que toman KIVEXA u otros tratamientos combinados para el VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- si tiene una **enfermedad hepática moderada o severa**
- si alguna vez ha tenido una **enfermedad del hígado**, incluyendo hepatitis B o C (si tiene infección por hepatitis B no deje de tomar KIVEXA sin el consejo de su médico, ya que la hepatitis podría volver)
- si tiene un **sobrepeso** importante (especialmente si es mujer)
- si tiene algún **problema de riñón**.

Consulte a su médico antes de empezar a tomar KIVEXA 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 a abacavir

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

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

Riesgo de ataque al corazón

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

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

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras está tomando KIVEXA.

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

Otros medicamentos y KIVEXA

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

Recuerde informar a su médico o farmacéutico si empieza a tomar un nuevo medicamento mientras está tomando KIVEXA.

Los siguientes medicamentos no se deben usar junto con KIVEXA:

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

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

Algunos medicamentos interaccionan con KIVEXA

Éstos incluyen:

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

Informe a su médico si está tomando fenitoína. Su médico puede necesitar hacerle un seguimiento mientras esté tomando KIVEXA.

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

Informe a su médico si está tomando metadona.

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

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

- **riociguat**, para tratar la **presión arterial elevada en los vasos sanguíneos** (arterias pulmonares) que transportan sangre desde el corazón a los pulmones. Es posible que su médico deba reducir su dosis de riociguat, ya que abacavir puede aumentar los niveles sanguíneos de riociguat.

Embarazo

No se recomienda el uso de KIVEXA durante el embarazo. KIVEXA y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo.

Si ha tomado KIVEXA durante el embarazo, su médico puede pedirle análisis de sangre en forma regular y otras pruebas diagnósticas para monitorear el desarrollo de su bebé. En niños cuyas madres tomaron NRTI durante el embarazo, los beneficios de la protección contra el VIH superaron los riesgos de efectos adversos.

Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con KIVEXA comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

Lactancia

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH amamenten porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna. Una pequeña cantidad de los ingredientes de KIVEXA pueden pasar a la leche materna.

Si está amamantando o piensa en amamantar, **debe consultar con su médico lo antes posible**

Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con KIVEXA comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

Conducción y uso de máquinas

KIVEXA puede provocar efectos adversos que pueden afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Consulte a su médico acerca de su capacidad para conducir o manejar máquinas mientras está tomando KIVEXA.

Información importante sobre algunos de los componentes de KIVEXA

IF-2022-137675366-APN-DGA#ANMAT

KIVEXA contiene un colorante llamado amarillo anaranjado (E110), que puede causar reacciones alérgicas en algunas personas.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “libre de sodio”.

3. Cómo tomar KIVEXA

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

La dosis recomendada de KIVEXA para adultos, adolescentes y niños que pesen 25 kg o más es de un comprimido una vez al día.

Trague los comprimidos enteros, con un poco de agua. KIVEXA puede tomarse con o sin alimentos.

Mantenga un contacto regular con su médico

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

Permanezca en contacto con su médico y no deje de tomar KIVEXA sin consultar primero con su médico.

Si toma más KIVEXA del que debe

Si accidentalmente toma más KIVEXA del que debe, informe a su médico o farmacéutico, o póngase en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano para más información.

Si olvida tomar KIVEXA

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde y luego continúe con su tratamiento habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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

Si ha interrumpido el tratamiento con KIVEXA

Si por alguna razón, ha dejado de tomar KIVEXA — especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o porque tiene 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 KIVEXA o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (por ejemplo; Triumeq o Ziagenavir).** Es importante que siga esta advertencia.

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

Cuando esté en tratamiento por el VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es una reacción adversa de KIVEXA o de otros medicamentos que esté tomando, o es debido a un efecto propio de la enfermedad producida por el VIH. **Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.**

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

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

Además de los efectos adversos listados a continuación para KIVEXA, 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”.

Reacciones de hipersensibilidad

KIVEXA contiene **abacavir** (principio activo que también está presente en **Ziagenavir y Triumeq**).

Abacavir puede producir una reacción alérgica grave conocida como reacción de hipersensibilidad. Estas reacciones de hipersensibilidad se han observado con más frecuencia en personas que tomaban medicamentos que contenían abacavir.

¿Quién sufre estas reacciones?

Cualquier persona que esté tomando KIVEXA podría desarrollar una reacción de hipersensibilidad a abacavir, que podría poner en riesgo su vida si continúa tomando KIVEXA.

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 KIVEXA, le deberían haber realizado la prueba de detección de este gen. **Si sabe que tiene este gen, dígaselo a su médico antes tomar KIVEXA.**

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

¿Cuáles son los síntomas?

Los síntomas más frecuentes son:

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

Otros signos frecuentemente son:

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

Otros síntomas incluyen:

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

¿Cuándo ocurren estas reacciones?

Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con KIVEXA, pero es más probable en las primeras 6 semanas de tratamiento.

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 KIVEXA.

Si ha dejado de tomar KIVEXA

Si ha dejado de tomar KIVEXA debido a una reacción de hipersensibilidad, **JAMÁS VUELVA a tomar KIVEXA o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (por ejemplo; Triumeq o Ziagenavir).** Si lo hace, en cuestión de horas, puede experimentar una baja de presión arterial que puede representar un riesgo para su vida u ocasionarle la muerte.

Si por alguna razón, ha interrumpido el tratamiento con KIVEXA — especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o porque tiene 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 deberá volver a tomar KIVEXA o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (por ejemplo; Triumeq o Ziagenavir).** Es importante que siga esta advertencia.

Ocasionalmente, las reacciones de hipersensibilidad se han desarrollado en personas que vuelven a tomar productos que contienen abacavir, tras haber tenido un sólo síntoma de los incluidos 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 su médico le aconseja reiniciar el tratamiento con KIVEXA, puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica si fuese necesario.

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

El envase de KIVEXA incluye una Tarjeta Informativa para recordarle a usted y al personal sanitario acerca de las reacciones de hipersensibilidad. **Separe la tarjeta del envase y llévela siempre con usted.**

Efectos adversos frecuentes

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

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

- pérdida de cabello.

Efectos adversos poco frecuentes

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

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

Efectos adversos raros

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

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

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

- aumento de una enzima llamada *amilasa*.

Efectos adversos muy raros

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

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

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

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

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

Si sufre efectos adversos

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

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH

Los tratamientos combinados, como KIVEXA, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento para el VIH.

Síntomas de infección e inflamación

Se pueden reactivar viejas infecciones.

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen un sistema inmune debilitado y es más probable que desarrollen infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Tales infecciones pueden haber estado "latentes" y no haber sido detectadas por el sistema inmune debilitado antes de que se comenzara el tratamiento. Después de comenzar el tratamiento, el sistema inmune se vuelve más fuerte, de forma

que empieza a luchar contra estas infecciones, que pueden causar síntomas de infección o inflamación. Los síntomas generalmente incluyen **fiebre**, además de algunos de los siguientes:

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

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

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

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

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

Puede tener problemas con sus huesos

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

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

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

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

Si nota cualquiera de estos síntomas:

Informe a su médico.

Informe de efectos adversos

Si usted padece efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye posibles efectos adversos no listados en este prospecto.

Para reportar efectos adversos puede comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al 0800 220 4752.

Al informar los efectos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Como conservar KIVEXA

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

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

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

No tire los medicamentos por los desagües ni con los residuos domiciliarios. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no utilice. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase y otra información

Composición de KIVEXA

Ingrediente activo: abacavir (como sulfato) 600 mg y lamivudina 300 mg.

Otros ingredientes: celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, estearato de magnesio, Opadry Naranja YS-1-13065-A.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Temperatura ambiente, hasta 30°C.

LIBRE DE GLUTEN.

7. Leyendas finales

Este folleto resume la información más importante de KIVEXA, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE A SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Usted puede tomar KIVEXA hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome KIVEXA luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.421.

Directora Técnica: Clarisa del Campo - Farmacéutica.

Establecimiento elaborador a granel: Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polonia.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., Avenida Extremadura N° 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, España.

Importado por: **GSK Biopharma Argentina S.A.** - Lab.: Heredia 563, (C1427CNG) CABA, Argentina. Adm.: Av. del Libertador 7202, piso 4, (C1429BMS), CABA, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GSK Biopharma Argentina S.A. – 0800 220 4752.

SmPC EMEA/H/C/000581-IG1531

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. ...

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.

© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

IF-2022-137675366-APN-DGA#ANMAT

Página 9 de 10

Página 33 de 34

Página 33 de 34



DEL CAMPO Clarisa
CUIL 27185418966

IF-2022-137675366-APN-DGA#ANMAT

Página 10 de 10

Página 34 de 34

Página 34 de 34



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-134229620- GLAXO - inf pacientes - Certificado N52.421

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.13 14:42:15 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.13 14:42:16 -03:00

KIVEXA
ABACAVIR 600 mg
LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos recubiertos
Administración oral

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de KIVEXA contiene:

Sulfato de Abacavir (equivalente a 600 mg de Abacavir) 702 mg, Lamivudina 300 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 309 mg, Glicolato sódico de almidón 55 mg, Estearato de magnesio 9 mg, Opadry naranja YS-1-13065-A 41 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, combinaciones de antivirales para el tratamiento de infecciones por HIV. Código ATC: J05AR02.

INDICACIONES

KIVEXA está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños de al menos 25 kg, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se debe llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Abacavir y lamivudina son NRTI e inhibidores selectivos potentes de la replicación del VIH-1 y del VIH-2 (LAV2 y EHO). Abacavir y lamivudina se metabolizan secuencialmente por kinasas intracelulares a los respectivos 5'-trifosfato (TP), que son el grupo activo. Lamivudina-TP y carbovir-TP (la forma trifosfato activa de abacavir) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa reversa (TR) del VIH. Sin embargo, su actividad antiviral principal tiene lugar mediante incorporación de la forma monofosfato en la cadena del ADN viral, terminando la cadena. Los trifosfatos de abacavir y lamivudina muestran una afinidad significativamente menor por las ADN polimerasas de la célula huésped.

No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros agentes antirretrovirales (agentes estudiados: didanosina, nevirapina y zidovudina). La actividad antiviral de abacavir en cultivos celulares no fue antagonizada cuando se combinó con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI, por sus siglas en inglés) didanosina, emtricitabina, estavudina, tenofovir o zidovudina, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTI, por sus siglas en inglés) nevirapina, o el inhibidor de proteasa (PI, por sus siglas en inglés) amprenavir.

Actividad antiviral *in vitro*

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

IF-2022-137675366-APN-DGA#ANMAT

La CE_{50} media de abacavir frente a las cepas de laboratorio del VIH-1IIB y VIH-1HXB2 varió desde 1,4 hasta 5,8 μM . La mediana o valores medios CE_{50} para lamivudina frente a las cepas de laboratorio del VIH-1 varió desde 0,007 hasta 2,3 μM . La CE_{50} media frente a las cepas de laboratorio del VIH-2 (LAV2 y EHO) varió desde 1,57 hasta 7,5 μM para abacavir y 0,16 a 0,51 μM para lamivudina.

Los valores de CE_{50} de abacavir frente a los subtipos del Grupo M del VIH-1 (A-G) variaron desde 0,002 hasta 1,179 μM , frente al Grupo O de 0,022 a 1,21 μM , y frente a aislados del VIH-2, de 0,024 a 0,49 μM . Para lamivudina, los valores CE_{50} frente a subtipos del VIH-1 (A-G) variaron desde 0,001 hasta 0,170 μM , frente al Grupo O de 0,030 a 0,160 μM y frente a aislados del VIH-2 de 0,002 a 0,120 μM en células mononucleares de sangre periférica.

Se han evaluado muestras de VIH-1 basales de sujetos no tratados previamente sin sustituciones de aminoácidos asociados con *resistencia* utilizando tanto el Antivirograma Virco® multi-ciclo (n=92 del COL40263) como el Monograma Biosciences PhenoSense® de ciclo único (n= 138 del ESS30009). Éstos resultaron en valores de la mediana de CE_{50} de 0,912 μM (intervalo: 0,493 a 5,017 μM) y 1,26 μM (intervalo: 0,72 a 1,91 μM), respectivamente, para abacavir, y en valores de la mediana de CE_{50} de 0,429 μM (intervalo: 0,200 a 2,007 μM) y 2,38 μM (1,37 a 3,68 μM), respectivamente, para lamivudina.

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

Los aislamientos de VIH-1 (FRC01_AE, n=12; FRC02_AG n=12; y subtipo C o FRC_AC, n=13) de 37 pacientes no tratados en África y Asia fueron sensibles a abacavir (cambio CI_{50} <2,5 veces) y lamivudina (cambio CI_{50} <3,0 veces), a excepción de dos cepas FRC02_AG con cambios de 2,9 y 3,4 veces para abacavir. Cepas del Grupo O procedentes de pacientes no tratados previamente con antivirales analizados para la actividad de lamivudina fueron altamente sensibles.

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

Resistencia

Resistencia in vivo

Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 resistentes a abacavir en la cepa de tipo salvaje del VIH-1 (HXB2) y se han relacionado con cambios genotípicos específicos en la región del codón de la transcriptasa reversa (RT, por sus siglas en inglés) (codones M184V, K65R, L74V e Y115). La selección para la mutación M184V se produjo primero y dio lugar a un aumento de dos veces la CI_{50} . El pasaje continuado en concentraciones crecientes del fármaco dio lugar a la selección de mutantes RT dobles 65R/184V y 74V/184V o mutantes RT triples 74V/115Y/184V. Dos mutaciones confirieron cambios de 7 a 8 veces en la sensibilidad a abacavir y fueron necesarias la combinación de tres mutaciones para conferir un cambio de más de 8 veces en la sensibilidad. El pasaje con un aislado clínico resistente a zidovudina RTMC también seleccionó la mutación 184V.

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de M184I o, más frecuentemente, un cambio de aminoácido en M184V cerca del centro activo de la RT viral. El pasaje de VIH-1 (HXB2) en presencia de concentraciones crecientes de 3TC dan lugar a un virus con alto nivel de resistencia a lamivudina (>100 a >500 veces) y se seleccionan rápidamente virus resistentes a lamivudina con las mutaciones de RT M184I o M184V. La CI_{50} para el tipo salvaje HXB2 es de 0,24 a 0,6 μM , mientras que la CI_{50} para M184V que contenga HXB2 es superior a 100 hasta 500 μM .

Tratamiento antiviral en función de la resistencia genotípica/fenotípica

Resistencia in vivo (pacientes no tratados previamente):

Las variantes M184V o M184I aparecen en pacientes infectados por el VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina.

En estudios clínicos pivotaes se seleccionaron aislados de la mayoría de los pacientes que experimentaron fracaso virológico con un régimen que contenía abacavir, que no mostraron cambios relacionados con NRTI 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%) (ver Tabla a continuación). Se ha observado que la inclusión de zidovudina en el régimen reduce la frecuencia de selección de L74V y K65R en presencia de abacavir (con zidovudina: 0/40, sin zidovudina 15/192, 8%).

Tratamiento	Abacavir + 3TC Complex ¹	Abacavir + Lamivudina + NNRTI	Abacavir + Lamivudina + PI (o PI/ritonavir)	Total
Número de pacientes	282	1.094	909	2.285
Número de fracasos virológicos	43	90	158	306
Número de genotipos en tratamiento	40 (100%)	51 (100%) ²	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
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 Mutaciones de Análogos de Timidina (TAMs, por sus siglas en inglés) ≥ 1

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

Resistencia in vivo (pacientes tratados previamente):

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

Se ha demostrado una reducción de sensibilidad a abacavir clínicamente significativa en aislamientos clínicos de pacientes con replicación viral no controlada que han sido previamente tratados y son resistentes a otros inhibidores de nucleósido. En un meta-análisis de cinco estudios clínicos donde se añadió ABC para intensificar el tratamiento, de 166 pacientes, 123 (74%) presentaron M184V/I, 50 (30%) presentaron T215Y/F, 45 (27%) presentaron M41L, 30 (18%) presentaron K70R y 25 (15%) presentaron D67N. K65R no apareció y L74V e Y115F fueron poco frecuentes ($\leq 3\%$). 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 o más mutaciones asociadas a resistencia a NRTI se relacionó con la respuesta reducida en la Semana 4 ($p=0,015$) o 4 o más mutaciones en la Semana 24 ($p\leq 0,012$). Además, la inserción de un complejo en la posición 69 o la mutación Q151M, frecuentemente encontrada en combinación con A62V, V75I, F77L y F116Y, causa un alto nivel de resistencia a abacavir.

Estado basal de mutación de la transcriptasa reversa	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 NRTI	82	-0,72	65%
Dos mutaciones asociadas a NRTI	22	-0,82	32%
Tres mutaciones asociadas a NRTI	19	-0,30	5%
Cuatro o más mutaciones asociadas a NRTI	28	-0,07	11%

Resistencia fenotípica y resistencia cruzada:

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

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

No es probable la aparición de resistencias cruzadas entre abacavir o lamivudina y otras clases de fármacos antirretrovirales, por ejemplo; PI o NNRTIs.

Experiencia clínica

La experiencia clínica con la combinación de abacavir y lamivudina administrada una vez al día se basa principalmente en cuatro estudios realizados en sujetos no tratados previamente: CNA30021, EPZ104057 (estudio HEAT), ACTG5202 y CNA109586 (estudio ASSERT) y dos estudios en pacientes previamente tratados: CAL30001 y ESS30008.

Pacientes no tratados previamente

Se ha investigado el régimen de tratamiento de una vez al día de abacavir y lamivudina en un estudio de 48 semanas, multicéntrico, doble-ciego, controlado (CNA30021) con 770 adultos infectados por el VIH, no tratados previamente. Estos fueron principalmente pacientes infectados por el VIH asintomáticos (CDC estado A). Fueron asignados aleatoriamente para recibir 600 mg de abacavir (ABC) una vez al día o 300 mg dos veces al día, en combinación con 300 mg de lamivudina una vez al día y 600 mg de efavirenz una vez al día. Los resultados se resumen por subgrupo en la siguiente tabla:

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

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

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

La incidencia total de fracaso virológico (carga viral >50 copias/ml) fue baja y similar en ambos grupos de tratamiento de una vez y dos veces al día (10% y 8% respectivamente). En el pequeño tamaño de muestra utilizada para los análisis genotípicos, hubo una tendencia hacia mayor grado de mutaciones asociadas a NRTI en el régimen de abacavir una vez al día versus a dos veces al día. Debido a los limitados datos obtenidos de este estudio, no se pueden extraer conclusiones firmes.

Existen datos contradictorios procedentes de algunos estudios comparativos realizados con KIVEXA por ejemplo; HEAT, ACTG5202 y ASSERT:

EPZ104057 (estudio HEAT) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, enmascarado con placebo, de 96 semanas y multicéntrico con el objetivo principal de evaluar la eficacia relativa de abacavir/lamivudina (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) y tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), cada uno administrado una vez al día en combinación con lopinavir/ritonavir (LPV/r, 800 mg/200 mg) en el tratamiento de adultos infectados por VIH no tratados previamente (naïve). El análisis principal de eficacia se realizó en la semana 48, continuando el estudio hasta la semana 96 y se concluyó no inferioridad. Los resultados se resumen a continuación:

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

Respuesta virológica	ABC/3TC + LPV/r (n=343)		TDF/FTC + LPVr (n=345)	
	Semana 48	Semana 96	Semana 48	Semana 96
Respuesta general (estratificada por ARN del VIH-1 basal)	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
Respuesta por ARN del VIH-1 basal <100.000 c/ml	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
Respuesta por ARN del VIH-1 basal ≥100.000 c/ml	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

En ambos regímenes se observó una respuesta virológica similar (estimación puntual para la diferencia de tratamiento en la semana 48: 0,39%, IC 95%: -6,63; 7,40).

El estudio ACTG5202 fue un estudio multicéntrico, comparativo, aleatorizado doble ciego comparando abacavir/lamivudina o emtricitabina/tenofovir en combinación con efavirenz o atazanavir/ritonavir de forma abierta en pacientes infectados por el VIH-1 no tratados previamente (naïve). Los pacientes fueron estratificados en función de los niveles plasmáticos basales de ARN del VIH-1 <100.000 y ≥100.000 copias/ml.

Un análisis intermedio del estudio ACTG5202 reveló que abacavir/lamivudina se asoció con un riesgo estadístico significativamente más alto de fracaso virológico, en comparación con emtricitabina/tenofovir (definido como carga viral >1.000 copias/ml a las 16 semanas o después y antes de 24 semanas, o nivel del ARN del VIH >200 copias/ml a las 24 semanas o después) en sujetos con carga viral ≥100.000 copias/ml al momento del screening (índice de riesgo estimado: 2,33, IC 95%: 1,46; 3,72, p=0,0003). El Comité de Monitorización de Datos de Seguridad (DSMB, por sus siglas en inglés) recomendó que se estudiara la posibilidad de cambio en el manejo terapéutico de todos los pacientes incluidos en el estrato de alta carga viral debido a las diferencias de eficacia observadas. Los sujetos en el estrato de baja carga viral permanecieron en el estudio que continuó siendo ciego.

El análisis de los datos de los sujetos en el estrato de baja carga viral no mostró ninguna diferencia demostrable entre las combinaciones de nucleósidos en cuanto a la proporción de pacientes libres de fracaso virológico en la semana 96. Los resultados se presentan a continuación:

- 88,3% con ABC/3TC vs 90,3% con TDF/FTC cuando se toma con atazanavir/ ritonavir como tercer fármaco, diferencia de tratamiento -2,0% (IC 95% -7,5%; 3,4%),
- 87,4% con ABC/3TC vs 89,2% con TDF/FTC, cuando se toma con efavirenz como tercer fármaco, diferencia de tratamiento -1,8% (IC 95% -7,5%; 3,9%).

CNA109586 (estudio ASSERT), es un estudio multicéntrico, de rótulo abierto, aleatorizado, de abacavir/lamivudina (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) y tenofovir/ emtricitabina (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), cada uno administrado una vez al día con efavirenz (EFV, 600 mg) en adultos infectados por el VIH-1 sin tratamiento previo, HLA-B*5701 negativo. Los resultados virológicos se resumen en el siguiente cuadro:

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

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

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

Pacientes con tratamiento previo (experimentados)

Los datos de dos estudios, CAL30001 y ESS30008 demuestran que KIVEXA una vez al día tiene una eficacia virológica similar a abacavir 300 mg dos veces al día más lamivudina 300 mg una vez al día o 150 mg dos veces al día en los pacientes experimentados.

En el estudio CAL30001, 182 pacientes experimentados con fracaso virológico, fueron asignados aleatoriamente y recibieron tratamiento con KIVEXA una vez al día o abacavir 300 mg dos veces al día más lamivudina 300 mg una vez al día, ambos en combinación con tenofovir y un IP o un NNRTI durante 48 semanas. Se observaron reducciones similares del ARN del VIH-1 medido como el área bajo la curva medio menos el basal, lo que indica que el grupo de KIVEXA fue no inferior al grupo de abacavir más lamivudina dos veces al día (AAUCMB, -1,65 log₁₀ copias/ml versus -1,83 log₁₀ copias/ml respectivamente, IC 95% -0,13; 0,38). Las proporciones de ARN del VIH-1 <50 copias/ml (50% versus 47%) y <400 copias/ml

(54% versus 57%) en la semana 48 fueron también similares en cada grupo (población ITT). No obstante, estos resultados deben interpretarse con precaución ya que en este estudio sólo se incluyeron pacientes tratados previamente de forma moderada, con desequilibrio entre ambos grupos en relación con la carga viral basal.

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

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) no ha establecido una puntuación de sensibilidad genotípica (PSG) para la combinación de abacavir/lamivudina. Se ha tabulado la proporción de pacientes previamente tratados en el estudio CAL30001 con el ARN del VIH <50 copias/ml en la Semana 48 por puntuación de sensibilidad genotípica en el tratamiento de base optimizado (TBO). También se ha evaluado el impacto de las principales mutaciones definidas IAS-USA a abacavir o lamivudina y el número de mutaciones asociadas a multi-resistencia a NRTI de mutaciones basales en la respuesta. La PSG se obtuvo de los informes de Monogram con virus susceptibles, y atribuyó valores "1-4" en función del número de fármacos al tratamiento y el valor "0" cuando el virus tenía sensibilidad reducida. No se obtuvieron, al inicio del estudio, resultados de sensibilidad genotípica para todos los pacientes. Una proporción similar de pacientes en los grupos de abacavir una vez al día y dos veces al día en CAL30001 tuvieron PSG de <2 o ≥2 y suprimido con éxito a <50 copias/ml en la Semana 48.

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

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

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

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

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

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

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

Población pediátrica

Dentro de un estudio aleatorio, 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 versus dos tomas al día de abacavir y lamivudina. En el estudio ARROW (COL105677) se enrolaron 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 su peso, tal y como 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 con un régimen de dos tomas al día o para cambiar a un régimen de abacavir y lamivudina de una vez al día al menos durante 96 semanas adicionales. Dentro de esta población, 104 pacientes, que pesaban al menos 25 kg, recibieron 600 mg de abacavir y 300 mg de lamivudina como KIVEXA una vez al día, con una duración media de exposición de 596 días.

Entre los 669 sujetos aleatorizados en este estudio (de 12 meses a ≤17 años de edad), el grupo que recibió abacavir y lamivudina una vez al día demostró ser no inferior al grupo que recibió este tratamiento dos veces al día de acuerdo al margen de no inferioridad especificado previamente de -12%, para el punto final primario de <80 c/ml en 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 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.

Entre los 104 pacientes que recibieron KIVEXA, incluyendo a los que pesaban entre 40 y 25 kg, la supresión viral fue similar.

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Abacavir y lamivudina se absorben bien y rápidamente en el tracto gastrointestinal tras su administración

oral. La biodisponibilidad absoluta de abacavir y lamivudina por vía oral en adultos es de, aproximadamente, el 83% y del 80–85% respectivamente. El tiempo medio hasta las concentraciones séricas máximas ($t_{m\acute{a}x}$) es de aproximadamente 1,5 horas y 1 hora para abacavir y lamivudina respectivamente. Tras una dosis única de 600 mg de abacavir, la $C_{m\acute{a}x}$ media (CV) es 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%) y el AUC_{∞} medio (CV) es 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%). Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg/día de lamivudina por vía oral, durante 7 días, la $C_{m\acute{a}x}$ media (CV) en estado de equilibrio es 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26%) y el AUC_{24} medio (CV) es 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%).

Distribución

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

Los datos muestran que abacavir y lamivudina penetran en el sistema nervioso central (SNC) y alcanzan el líquido cefalorraquídeo (LCR). Estudios realizados con abacavir muestran una relación de AUC de LCR en relación a plasma entre el 30 y el 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas son 9 veces superiores a la CI_{50} de abacavir de 0,08 $\mu\text{g/ml}$ o 0,26 μM cuando se administran 600 mg de abacavir dos veces al día. Las relaciones medias de concentración en LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2-4 horas luego de la administración por vía oral fueron, aproximadamente, del 12%. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el SNC de lamivudina y su relación con la eficacia clínica.

Metabolismo

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

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

Eliminación

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

La vida media de eliminación de lamivudina observada es de 5 a 7 horas. El clearance sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un clearance predominantemente renal (>70%) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal, demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. No se recomienda el uso de KIVEXA en pacientes con un clearance de creatinina <50 ml/min, ya que no se puede hacer el ajuste de dosis necesario. (Ver sección **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Farmacocinética intracelular

En un estudio con 20 pacientes infectados por el VIH que recibían 300 mg de abacavir dos veces al día, con una única toma de 300 mg en las 24 horas previas al período de muestreo, la media geométrica de la

vida media terminal del carbovir-TP intracelular en el estado de equilibrio fue de 20,6 horas, en comparación con la media geométrica de la vida media plasmática de abacavir en este estudio de 2,6 horas. En un estudio cruzado con 27 pacientes infectados por el VIH, las exposiciones a carbovir-TP intracelular fueron más altas para el régimen de abacavir de 600 mg una vez al día ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ y $C_{min} + 18\%$) en comparación con el régimen de abacavir de 300 mg dos veces al día. Para pacientes que recibían 300 mg de lamivudina una vez al día, la media de la vida media terminal de lamivudina-TP se prolongó a 16-19 horas, en comparación con la vida media plasmática de lamivudina de 5 a 7 horas. En un estudio cruzado en 60 voluntarios sanos, los parámetros farmacocinéticos de lamivudina-TP intracelular fueron similares ($AUC_{24,ss}$ y $C_{max24,ss}$) o menores ($C_{min} - 24\%$) para el régimen de lamivudina de 300 mg una vez al día en comparación con el régimen de lamivudina de 150 mg dos veces al día. En general, estos datos apoyan el empleo de 300 mg de lamivudina y 600 mg de abacavir una vez al día para el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH. Adicionalmente, se ha demostrado la eficacia y seguridad de esta combinación administrada una vez al día en un estudio clínico pivotal (CNA30021- Ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacodinámicas - Experiencia Clínica**).

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia hepática:

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

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. Se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (ScoreChild-Pugh 5-6) que recibieron una dosis única de 600 mg de abacavir; el valor medio de AUC (rango) fue 24,1 (10,4 a 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Los resultados indicaron que, por término medio (IC 90%), el AUC de abacavir aumentó 1,89 veces (1,32; 2,70) y que la vida media de eliminación de abacavir aumentó 1,58 veces (1,22; 2,04). No es posible una recomendación definitiva acerca de la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve debido a la variabilidad sustancial de la exposición a abacavir.

Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática.

En base a los datos obtenidos para abacavir, KIVEXA no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Insuficiencia renal:

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

Pacientes de edad avanzada:

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

Niños:

Abacavir se absorbe bien y rápidamente cuando se administran las formulaciones orales a los niños. Los estudios farmacocinéticos pediátricos han demostrado que la administración de la dosis una vez al día proporciona un AUC_{24} equivalente a la administración dos veces al día de la dosis diaria total para ambas formulaciones, comprimidos y solución oral.

La biodisponibilidad absoluta de lamivudina (aproximadamente de 58 al 66%) fue menor y más variable en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos pediátricos

con formulaciones en comprimidos han demostrado que la dosis una vez al día proporciona un AUC₂₄ equivalente a la dosis dos veces al día de la misma dosis diaria total.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

Adultos, adolescentes y niños que pesen al menos 25 kg:

La dosis recomendada de KIVEXA es un comprimido una vez al día.

Niños de menos de 25 kg:

KIVEXA no debe administrarse a niños que pesen menos de 25 kg, debido a que el comprimido tiene una dosis fija que no puede reducirse.

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

Poblaciones especiales

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

Insuficiencia renal: No está recomendado el uso de KIVEXA en pacientes con un clearance de creatinina <50 ml/min ya que no se puede hacer el ajuste de la dosis necesario (Ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia hepática: Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, por lo tanto, no se recomienda el empleo de KIVEXA a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Score Child-Pugh 5-6) se requiere un control estrecho, incluyendo un monitoreo de los niveles de abacavir en plasma si es posible (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de KIVEXA en niños que pesen menos de 25 kg. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones **REACCIONES ADVERSAS**, **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacodinámicas** y **Propiedades farmacocinéticas**, pero no es posible hacer una recomendación posológica.

Modo de administración:

Vía oral. KIVEXA puede tomarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

KIVEXA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a abacavir o lamivudina o a cualquiera de los excipientes. Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **REACCIONES ADVERSAS**.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se incluyen en esta sección las advertencias y precauciones especiales relativas a abacavir y lamivudina. No hay advertencias y precauciones adicionales relativas a KIVEXA.

Reacciones de hipersensibilidad (Ver también sección **REACCIONES ADVERSAS**)

Abacavir está asociado a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) (Ver sección **REACCIONES ADVERSAS**) caracterizadas por fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican compromiso multiorgánico. Se han observado RHS con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales, y en raros casos han sido mortales, cuando no se han tratado adecuadamente.

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

Por lo tanto, se debe seguir lo siguiente:

- Se debe documentar siempre el estatus del HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento.
- Nunca se debe iniciar KIVEXA en pacientes con HLA-B*5701 positivo, ni en pacientes con HLA-B*5701 negativo que hayan tenido sospecha de RHS a abacavir en tratamientos previos con medicamentos que contenían abacavir (por ejemplo; Ziagenavir, Triumeq).
- **Se debe interrumpir inmediatamente KIVEXA**, incluso en ausencia del alelo HLA-B*5701, si se sospecha de RHS. El retraso en la interrupción del tratamiento con KIVEXA tras el comienzo de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que puede ser potencialmente mortal.
- Tras la interrupción del tratamiento con KIVEXA por razones de sospecha de RHS, no se debe reiniciar el tratamiento ni con KIVEXA **ni con ningún otro medicamento que contenga abacavir** (por ejemplo; Ziagenavir, Triumeq).
- Si se reinicia el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir tras una sospecha de RHS a abacavir puede ocasionar una reaparición de los síntomas en horas. Esta recurrencia es normalmente más grave que la inicial y puede incluir una hipotensión que puede ser potencialmente mortal y ocasionar la muerte.
- Con el fin de evitar un reinicio del tratamiento con abacavir, a los pacientes que hayan sufrido una sospecha de RHS a abacavir se les debe indicar que se deshagan de los comprimidos de KIVEXA que les queden.

Descripción clínica de la RHS a abacavir

Las RHS han sido bien caracterizadas durante los estudios clínicos y la experiencia post comercialización. Los síntomas normalmente aparecen en las primeras seis semanas (la mediana de tiempo de aparición es de 11 días) desde el inicio del tratamiento con abacavir, **aunque estas reacciones pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento.**

Casi todas las RHS a abacavir incluyen fiebre y/o erupción cutánea. Otros signos y síntomas que han sido observados como parte de las RHS a abacavir se describen en detalle en la sección **REACCIONES ADVERSAS** (*Descripción de reacciones adversas seleccionadas*) incluyendo síntomas respiratorios y gastrointestinales. De forma importante, estos síntomas **pueden dar lugar a que se diagnostique equivocadamente una RHS como una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis.**

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

Raramente, pacientes que han interrumpido el tratamiento con abacavir por otras razones que no eran síntomas de RHS también han sufrido reacciones potencialmente mortales al cabo de unas horas tras reiniciar el tratamiento con abacavir (Ver sección **REACCIONES ADVERSAS- Descripción de reacciones**

adversas seleccionadas). El reinicio del tratamiento en estos pacientes se debe hacer en un lugar donde haya disponibilidad de asistencia médica.

Peso y parámetros metabólicos

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

Pancreatitis

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

Riesgo de fracaso virológico

- Terapia triple con nucleósidos: Ha habido informes de una elevada tasa de fracaso virológico y de aparición de resistencia en una fase temprana cuando abacavir y lamivudina se combinaron con tenofovir disoproxil fumarato en un régimen de una vez al día.
- El riesgo de fracaso virológico con KIVEXA puede ser mayor que con otras opciones terapéuticas (Ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacodinámicas**).

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de KIVEXA en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. KIVEXA no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

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

Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B o C crónica:

Los pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consultar también la información de prescribir para estos fármacos.

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

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

Disfunción mitocondrial luego de la exposición *in utero*:

Los análogos de nucleótido y nucleósido pueden impactar en un grado variable en la función mitocondrial, lo cual es más pronunciado con estavudina, didanosina y zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativos expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; éstos

se referían principalmente a regímenes conteniendo zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones han sido a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si esos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos deben ser tenidos en cuenta para cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleótido o de nucleósido, que presente hallazgos clínicos severos de etiología desconocida, particularmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de Reconstitución Inmune:

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

Osteonecrosis:

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el 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, inmunosupresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe informar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Infecciones oportunistas:

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

Infarto de miocardio:

Estudios observacionales han mostrado una asociación entre el infarto de miocardio y el uso de abacavir. Los pacientes estudiados fueron principalmente pacientes tratados previamente con antirretrovirales. Los datos de los estudios clínicos mostraron un número limitado de infartos de miocardio y no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. En general los datos disponibles de cohortes observacionales y de estudios aleatorizados muestran algunas contradicciones, por lo que no se puede confirmar ni negar una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto de miocardio. Hasta la fecha, no hay un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. Cuando se prescriba KIVEXA, se deben tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo; fumar, la hipertensión y la hiperlipidemia).

Interacciones medicamentosas:

KIVEXA no debe tomarse con ningún otro medicamento que contenga lamivudina o medicamentos que contengan emtricitabina.

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina (Ver sección **Interacciones medicamentosas**).

Excipientes:

KIVEXA contiene el colorante azoico amarillo anaranjado S, que puede causar reacciones alérgicas. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “libre de sodio”.

Interacciones medicamentosas

KIVEXA contiene abacavir y lamivudina, por lo tanto cualquiera de las interacciones identificadas para éstos individualmente, son relevantes para KIVEXA. Los estudios clínicos han demostrado que no hay interacciones significativas desde el punto de vista clínico entre abacavir y lamivudina.

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

Abacavir y lamivudina no son metabolizados significativamente por enzimas del citocromo P450 (tales como CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6), tampoco inducen este sistema enzimático. Lamivudina no inhibe las enzimas del citocromo P450. Abacavir muestra un limitado potencial para inhibir el metabolismo mediado por CYP3A4 y se ha demostrado *in vitro* que no inhibe las enzimas CYP2C9 o CYP2D6. Los estudios *in vitro* han demostrado que abacavir tiene potencial para inhibir el citocromo P450 1A1 (CYP1A1). Por lo tanto, hay una baja probabilidad de interacciones con antirretrovirales inhibidores de la proteasa, nucleósidos y otros medicamentos metabolizados por enzimas del citocromo P450.

KIVEXA no debe tomarse con ningún otro medicamento que contenga lamivudina (Ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

La siguiente lista no es exhaustiva, pero es representativa de las clases estudiadas.

Fármacos por área terapéutica	Interacción Cambio de media geométrica (%) (Mecanismo posible)	Recomendación relativa a la coadministración
MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES		
Didanosina/Abacavir	Interacción no estudiada	No se requiere un ajuste de dosis
Didanosina/Lamivudina	Interacción no estudiada	
Zidovudina/Abacavir	Interacción no estudiada	
Zidovudina/Lamivudina Zidovudina 300 mg en dosis única Lamivudina 150 mg en dosis única	Lamivudina AUC ↔ Zidovudina: AUC ↔	
Emtricitabina/Lamivudina		Debido a las similitudes, KIVEXA no debe ser administrado de forma concomitante con otros análogos de citidina, como la emtricitabina.
MEDICAMENTOS ANTIINFECCIOSOS		
Trimetoprima/Sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir	Interacción no estudiada	No es necesario ajustar la dosis de KIVEXA. Se debe hacer un seguimiento clínico a los pacientes cuando la administración
Trimetoprima/Sulfametoxazol(Cotrimoxazol)/ Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg en dosis única)	Lamivudina: AUC ↑40 % Trimetoprima: AUC↔ Sulfametoxazol: AUC↔	

	(inhibición del transportador de cationes orgánicos)	concomitante con cotrimoxazol esté justificada. No se han estudiado dosis altas de trimetoprima/ sulfametoxazol para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) y la toxoplasmosis, por lo que se deben evitar.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina/Abacavir	Interacción no estudiada Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Rifampicina/Lamivudina	Interacción no estudiada	
ANTICONVULSIVANTES		
Fenobarbital/Abacavir	Interacción no estudiada Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Fenobarbital/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Fenitoína/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis. Monitorear las concentraciones de fenitoína.
Fenitoína/Lamivudina	Interacción no estudiada	
ANTI-HISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2 DE HISTAMINA)		
Ranitidina/Abacavir	Interacción no estudiada.	No se requiere un ajuste de dosis
Ranitidina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa poco probable. Ranitidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	
Cimetidina/Abacavir	Interacción no estudiada.	No se requiere un ajuste de dosis
Cimetidina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa poco probable.	

	Cimetidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	
CITOTÓXICOS		
Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Lamivudina <i>in vitro</i> inhibe la fosforilación intracelular de cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre lamivudina y cladribina.	Por lo tanto, se desaconseja el uso concomitante de lamivudina con cladribina (Ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
OPIOIDES		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg una vez al día durante 14 días/ 600 mg en dosis única, a continuación 600 mg dos veces al día durante 14 días)	Abacavir: AUC ↔ C _{máx} ↓ 35% Metadona: CL/F ↑22%	No se requiere ajuste de dosis de KIVEXA. El ajuste de la dosis de metadona es poco probable en la mayoría de los pacientes; ocasionalmente puede que sea necesario la retitulación de metadona.
Metadona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
RETINOIDES		
Compuestos retinoides (por ejemplo; isotretinoína)/Abacavir	Interacción no estudiada. Posible interacción dado que comparten la misma vía de eliminación a través de la alcohol deshidrogenasa.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Compuesto retinoides (por ejemplo; isotretinoína)/Lamivudina No hay estudios sobre interacciones medicamentosas	Interacción no estudiada.	
MISCELÁNEA		
Etanol/Abacavir (0,7 g/kg en dosis única/600 mg en dosis única)	Abacavir: AUC ↑41% Etanol: AUC ↔ (Inhibición de la alcohol deshidrogenasa)	No se requiere un ajuste de dosis.
Etanol/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Solución de sorbitol (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/Lamivudina	Dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36%	Cuando sea posible, se debe evitar la coadministración crónica de KIVEXA con medicamentos que

	C_{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	contienen sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (por ejemplo: xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la coadministración crónica.
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ <i>In vitro</i> , abacavir inhibe CYP1A1. La administración concomitante de una dosis única de riociguat (0,5 mg) a pacientes con VIH que recibieron la combinación de abacavir/dolutegravir/lamivudina (600 mg/50 mg/300 mg una vez al día) produjo un incremento del $AUC_{(0-\infty)}$ de riociguat de aproximadamente tres veces, en comparación con el $AUC_{(0-\infty)}$ histórico de riociguat notificado en sujetos sanos.	Es posible que sea necesario reducir la dosis de riociguat. Consulte la información de prescripción de riociguat para las recomendaciones de dosificación.

Abreviaturas: ↑ =aumento; ↓ =disminución; ↔ =ningún cambio significativo; AUC =área bajo la curva de concentraciones en función del tiempo; $C_{m\acute{a}x}$ =concentración máxima observada; CL/F =clearance oral aparente.

Población pediátrica:

Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

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

Mutagénesis y carcinogénesis

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

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

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

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

Toxicidad con dosis repetida

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

Se observó una leve degeneración del miocardio en el corazón de ratones y ratas tras la administración de abacavir durante dos años. Las exposiciones sistémicas resultaron equivalentes a 7 a 24 veces la exposición sistémica esperada en humanos. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.

Toxicología en la reproducción

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

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

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los estudios con abacavir en animales han mostrado toxicidad en el desarrollo del embrión y del feto en las ratas, pero no en conejos. Los estudios con lamivudina en animales mostraron un aumento en las muertes embrionarias tempranas en conejos pero no en ratas (Ver sección **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**). Los principios activos de KIVEXA pueden inhibir la replicación del ADN celular y abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales (Ver sección **Carcinogénesis,**

mutagénesis y trastornos de fertilidad). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. En los seres humanos se ha demostrado que ocurre transferencia placentaria de abacavir y lamivudina.

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

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

Disfunción mitocondrial:

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado *in vitro* e *in vivo* que causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativos expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Lactancia

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

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

Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no amamenten a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

Estudios en animales mostraron que ni abacavir, ni lamivudina han tenido ningún efecto sobre la fertilidad (Ver sección **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se deben tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de KIVEXA al considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Muchas de las reacciones adversas incluidas en la tabla a continuación se producen frecuentemente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción cutánea) en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, en los pacientes con cualquiera de estos síntomas debe evaluarse cuidadosamente la aparición de esta reacción de hipersensibilidad (Ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Muy raramente se han notificado casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson o necrólisis

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

Tabla de reacciones adversas

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

Sistema corporal	Abacavir	Lamivudina
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		<i>Poco frecuentes:</i> Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia <i>Muy raras:</i> Aplasia eritrocitaria pura
Trastornos del sistema inmune	<i>Frecuentes:</i> Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Frecuentes:</i> Anorexia <i>Muy raras:</i> acidosis láctica	<i>Muy raras:</i> acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes:</i> cefalea	<i>Frecuentes:</i> cefalea, insomnio <i>Muy raras:</i> Se han comunicado casos de neuropatía periférica (o parestesia)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		<i>Frecuentes:</i> Tos, síntomas nasales
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> Náuseas, vómitos, diarrea <i>Raras:</i> Se han comunicado casos de pancreatitis, pero es incierta una relación causal con el tratamiento con abacavir	<i>Frecuentes:</i> Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea <i>Raras:</i> Aumento de la amilasa en suero. Se han comunicado casos de pancreatitis
Trastornos hepatobiliares		<i>Poco frecuentes:</i> Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST/ALT), <i>Raras:</i> Hepatitis
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> Erupción cutánea (sin síntomas sistémicos) <i>Muy raras:</i> Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	<i>Frecuentes:</i> Erupción cutánea, alopecia <i>Raras:</i> Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		<i>Frecuentes:</i> Artralgia, alteraciones musculares <i>Raras:</i> Rabdomiólisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	<i>Frecuentes:</i> Fiebre, letargo, fatiga	<i>Frecuentes:</i> Fatiga, malestar, fiebre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad a abacavir

Los signos y síntomas de las RHS se describen a continuación. Estos se han identificado tanto en los estudios clínicos o en vigilancia post comercialización. Aquellos que se han notificado en **al menos un 10%** de los pacientes con reacción de hipersensibilidad aparecen en negrita.

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

<i>Cutáneos</i>	Erupción cutánea (generalmente maculopapular o urticariforme)
<i>Tracto gastrointestinal</i>	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal , úlceras bucales
<i>Tracto respiratorio</i>	Disnea, tos , dolor de garganta, síndrome de distress respiratorio en el adulto, fallo respiratorio
<i>Otros</i>	Fiebre, letargo, malestar , edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
<i>Neurológicos/Psiquiátricos</i>	Cefalea , parestesias
<i>Hematológicos</i>	Linfopenia
<i>Hepáticos/Pancreáticos</i>	Pruebas de función hepática elevadas , hepatitis, fallo hepático
<i>Musculoesqueléticos</i>	Mialgia , raramente miólisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada
<i>Urológicos</i>	Creatinina elevada, fallo renal

Los síntomas relacionados con esta RHS empeoran con la continuidad del tratamiento y pueden suponer una amenaza para la vida y en casos raros, han sido fatales.

Reiniciar abacavir tras una RHS con abacavir puede resultar en una rápida reaparición de los síntomas en cuestión de horas. La recurrencia de las RHS es normalmente más grave que en la aparición inicial y puede incluir una hipotensión que pueda ser potencialmente mortal. Han tenido lugar reacciones similares de forma no frecuente tras reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes que tuvieron solamente uno de los síntomas clave de hipersensibilidad (ver arriba) antes de interrumpir abacavir y en muy raras ocasiones también se ha observado en pacientes que han reiniciado el tratamiento sin síntomas precedentes de RHS (por ejemplo; pacientes que anteriormente se habían considerado tolerantes a abacavir).

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (Ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Síndrome reconstitución inmune

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado, en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más

variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento (Ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Osteonecrosis

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

Población pediátrica

La base de datos de seguridad que soportan la administración de la dosis de una vez al día en pacientes pediátricos vienen del estudio ARROW (COL105677) donde 669 sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 (de 12 meses a ≤17 años de edad) recibieron abacavir y lamivudina ya sea una o dos veces al día (Ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacodinámicas**). Dentro de esta población, 104 sujetos pediátricos infectados por el VIH-1 que pesaban al menos 25 kg recibieron abacavir y lamivudina como KIVEXA una vez al día. 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 continua de la relación riesgo/ beneficio.

Para reportar reacciones adversas puede comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al 0800 220 4752.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

En caso de sobredosis, se vigilará al paciente para determinar la toxicidad (Ver sección **REACCIONES ADVERSAS**) y se aplicará el tratamiento de soporte estándar que sea necesario. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque esto no se ha estudiado. Se desconoce si abacavir puede eliminarse por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Temperatura ambiente, hasta 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.421.

Directora Técnica: Clarisa del Campo - Farmacéutica.

LIBRE DE GLUTEN

IF-2022-137675366-APN-DGA#ANMAT

Página 23 de 24

Titular: ViiV Healthcare UK Limited representado por GSK Biopharma Argentina S.A.
Establecimiento elaborador a granel: Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polonia.
Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., Avenida Extremadura N° 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, España.

Importado por: **GSK Biopharma Argentina S.A.** - Lab.: Heredia 563, (C1427CNG) CABA, Argentina.
Adm.: Av. del Libertador 7202, piso 4, (C1429BMS), CABA, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GSK Biopharma Argentina S.A. – 0800 220 4752.

SmPC EMEA/H/C/000581-IG1531

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. ...

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.
© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

IF-2022-137675366-APN-DGA#ANMAT

Página 24 de 24



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-134229620- GLAXO - Prospectos - Certificado N52.421

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.03.13 14:41:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.13 14:42:00 -03:00