



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

DISPOSICIÓN Nº 5899

BUENOS AIRES, 30 AGO 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010720-05-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO LKM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de la especialidad medicinal denominada PROFELVIR® / ABACAVIR-LAMIVUDINA, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que por de la ex Resolución SP y RS 40/01 se estableció la obligación de realizar estudios de biodisponibilidad / bioequivalencia de las especialidades medicinales que contengan como principio activo uno de los antirretrovirales utilizados para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y por Disposición ANMAT 3311/01 se establecieron las condiciones en las cuales deberán realizarse.



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

DISPOSICIÓN N° **5 8 9 9**

Que por su parte mediante Disposición ANMAT 3185/99 se aprobaron recomendaciones para la realización de estudios de Biodisponibilidad / Bioequivalencia entre medicamentos con riesgo sanitario significativo y se estableció un programa de implementación gradual en consideración a los antecedentes internacionales en la materia.

Que en cumplimiento de la citada normativa a fs. 1077/1081 se acompaña la Disposición ANMAT N° 3493/11 que declaró al producto PROFELVIR® bioequivalente respecto del producto de referencia denominado Kivexa® del laboratorio Glaxosmithkline Argentina SA.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

DISPOSICIÓN N° 5899

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

DISPOSICIÓN N° **5899**

Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial PROFELVIR y nombre/s genérico/s ABACAVIR-LAMIVUDINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO LKM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

5



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

DISPOSICIÓN Nº **5 8 9 9**

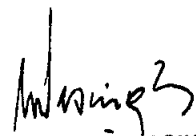
ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-010720-05-8

DISPOSICIÓN Nº: **5 8 9 9**

SP


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

5 8 9 9

Nombre comercial: PROFELVIR.

Nombre/s genérico/s: ABACAVIR-LAMIVUDINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, BUENOS AIRES
(VICROFER SRL) - VIRGILIO 844/56 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES
(DONATO ZURLO & CIA) - MONROE 1378 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS
AIRES (LABORATORIO NEWPROD).

57.
Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: PROFELVIR.

Clasificación ATC: J05AR02.

Indicación/es autorizada/s: LOS COMPRIMIDOS ABACAVIR/LAMIVUDINA, EN
COMBINACION CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES, ESTAN

87



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

5 8 9 9

INDICADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR VIH.
INFORMACION IMPORTANTE ADICIONAL ACERCA DEL USO DE
ABACAVIR/LAMIVUDINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR VIH:
ABACAVIR/LAMIVUDINA ES UNO DE MULTIPLES PRODUCTOS QUE CONTIENE
ABACAVIR. ANTES DE EMPEZAR EL TRATAMIENTO CON
ABACAVIR/LAMIVUDINA, VERIFIQUE SI NO SE REGISTRAN EN LOS
ANTECEDENTES MEDICOS ALGUNA EXPOSICION PREVIA A ALGUN PRODUCTO
QUE CONTenga ABACAVIR, A FIN DE EVITAR LA REINTRODUCCION EN
PACIENTES CON ANTECEDENTES DE HIPERSENSIBILIDAD A LA DROGA. EN
UN ESTUDIO CONTROLADO, MAS PACIENTES QUE TOMARON ABACAVIR 600
MG EN TOMAS DIARIAS TUVIERON REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD
SEVERAS, EN COMPARACION CON PACIENTES QUE TOMARON ABACAVIR 300
MG DOS VECES POR DIA. COMO PARTE DE UN REGIMEN DE TRES DROGAS,
LOS COMPRIMIDOS ABACAVIR/LAMIVUDINA ESTAN RECOMENDADOS PARA
SER UTILIZADOS CON AGENTES ANTIRRETROVIRALES DE DIFERENTES
CLASES FARMACOLOGICAS Y NO CON OTROS INHIBIDORES DE LA
TRANSCRIPTASA REVERSA DEL NUCLEOSIDO/ NUCLEOTIDO.

Concentración/es: 300 MG de LAMIVUDINA, 600 MG de ABACAVIR(COMO
SULFATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LAMIVUDINA 300 MG, ABACAVIR(COMO SULFATO) 600 MG.

51



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 15 MG, ALMIDON GLICOLATO SODICO 40 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 436 MG, HPMC E15 10 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 200 4 MG, OPADRY II 85 F 28751 39.375 MG, LACA ALUMINICA NARANJA (FD C N 6) 5.625 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA CIERRE INVOLABLE.

Presentación: ENVASES POR 30, 60, 90, 100, 120, 150, 180, 200, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 30, 60, 90, 100, 120, 150, 180, 200, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **5 8 9 9**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° **5 8 9 9**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-010720-05-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 5899, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO LKM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: PROFELVIR.

Nombre/s genérico/s: ABACAVIR-LAMIVUDINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, BUENOS AIRES (VICROFER SRL) - VIRGILIO 844/56 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (DONATO ZURLO & CIA) - MONROE 1378 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (LABORATORIO NEWPROD).



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: PROFELVIR.

Clasificación ATC: J05AR02.

Indicación/es autorizada/s: LOS COMPRIMIDOS ABACAVIR/LAMIVUDINA, EN COMBINACION CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES, ESTAN INDICADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR VIH. INFORMACION IMPORTANTE ADICIONAL ACERCA DEL USO DE ABACAVIR/LAMIVUDINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR VIH: ABACAVIR/LAMIVUDINA ES UNO DE MULTIPLES PRODUCTOS QUE CONTIENE ABACAVIR. ANTES DE EMPEZAR EL TRATAMIENTO CON ABACAVIR/LAMIVUDINA, VERIFIQUE SI NO SE REGISTRAN EN LOS ANTECEDENTES MEDICOS ALGUNA EXPOSICION PREVIA A ALGUN PRODUCTO QUE CONTENGA ABACAVIR, A FIN DE EVITAR LA REINTRODUCCION EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE HIPERSENSIBILIDAD A LA DROGA. EN UN ESTUDIO CONTROLADO, MAS PACIENTES QUE TOMARON ABACAVIR 600 MG EN TOMAS DIARIAS TUVIERON REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD SEVERAS, EN COMPARACION CON PACIENTES QUE TOMARON ABACAVIR 300 MG DOS VECES POR DIA. COMO PARTE DE UN REGIMEN DE TRES DROGAS, LOS COMPRIMIDOS ABACAVIR/LAMIVUDINA ESTAN RECOMENDADOS PARA



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

SER UTILIZADOS CON AGENTES ANTIRRETROVIRALES DE DIFERENTES CLASES FARMACOLOGICAS Y NO CON OTROS INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA DEL NUCLEOSIDO/ NUCLEOTIDO.

Concentración/es: 300 MG de LAMIVUDINA, 600 MG de ABACAVIR(COMO SULFATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LAMIVUDINA 300 MG, ABACAVIR(COMO SULFATO) 600 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 15 MG, ALMIDON GLICOLATO SODICO 40 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 436 MG, HPMC E15 10 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 200 4 MG, OPADRY II 85 F 28751 39.375 MG, LACA ALUMINICA NARANJA (FD C N 6) 5.625 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEAD BLANCO CON TAPA CIERRE INVIOLABLE.

Presentación: ENVASES POR 30, 60, 90, 100, 120, 150, 180, 200, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES POR 30, 60, 90, 100, 120, 150, 180, 200, 250, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.



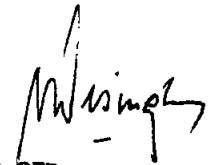
"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO LKM S.A. el Certificado N° **56417**,
en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **30 AGO 2011**
de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa
en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **58991**


Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

5899



**PROFELVIR
ABACAVIR 600 mg - LAMIVUDINA 300 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Abacavir (como sulfato)	600,00 mg
Lamivudina	300,00 mg
Celulosa microcristalina PH200	436,00 mg
Almidón glicolato sódico	40,00 mg
Dióxido de silicio coloidal 200	4,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	10,00 mg
Estearato de magnesio	15,00 mg
Laca aluminica naranja (FD&C N°6)	5,625 mg
Opadry HPII 85F28751	39,375 mg

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 30°C.

PRESENTACION

Profelvir comprimidos recubiertos en envases de 30, 60, 90, 100, 120, 150, 180, 200, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos. Los dos últimos para uso hospitalario

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas.”**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD**

Certificado N:

LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2438 (CP 1428AUN) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Dirección Técnica: Mario Malaspina - Farmacéutico
Elaborado en: Virgilio 844 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Santa Rosa 3676 - Victoria, Provincia de Buenos Aires.
Monroe 1378 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Lote:

Vencimiento:

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.”

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO


DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.


FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM S.A.

5899



PROFELVIR
ABACAVIR 600 mg - LAMIVUDINA 300 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Abacavir (como sulfato)	600,00 mg
Lamivudina	300,00 mg
Celulosa microcristalina PH200	436,00 mg
Almidón glicolato sódico	40,00 mg
Dióxido de silicio coloidal 200	4,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	10,00 mg
Estearato de magnesio	15,00 mg
Laca aluminica naranja (FD&C N°6)	5,625 mg
Opadry HPII 85F28751	39,375 mg

CODIGO ATC: J05AR02**DESCRIPCION**

Los comprimidos de abacavir / lamivudina contienen los siguientes análogos sintéticos de nucleósidos: sulfato de abacavir y lamivudina con actividad inhibitoria contra el VIH.

Los comprimidos de abacavir / lamivudina son para administración oral.

Sulfato de Abacavir: El nombre químico del sulfato de abacavir es: (1S, *cis*)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purina-9-yl]-2-ciclopenteno-1-sulfato de metanol (sal) (2:1). El sulfato de abacavir es el enantiómero con una configuración absoluta de 1S, 4R en el anillo ciclopenteno. Su fórmula molecular es: $(C_{14}H_{18}N_6O)_2 \cdot H_2SO_4$ y su peso molecular es 670.76 daltones.

El sulfato de abacavir es un sólido blanco a blanco apagado con una solubilidad de aproximadamente, 77mg/mL en agua destilada a 25°C.

In vivo, el sulfato de abacavir se disocia de su base libre, abacavir. Todas las dosis del sulfato de abacavir se expresan en términos de abacavir.

Lamivudina: El nombre químico de lamivudina es (2R, *cis*)-4-amino-1-(2-hidroximetil-1,3-oxatolano-5-yl)-(1H)-pirimidina-2-uno. Lamivudina es el enantiómero de un análogo dideoxi de citidina. También se ha referido a lamivudina como (-) 2',3'-dideoxi, 3'-tiacitidina. Su fórmula molecular es de $C_8H_{11}N_3O_3S$ y el peso molecular es 229.3 daltones.

La lamivudina es un sólido cristalino blanco a blanco apagado con una solubilidad de aproximadamente 70mg/ml en agua a 20°C.

MICROBIOLOGIA

Mecanismo de acción: El abacavir es un análogo de nucleósido sintético carbocíclico. El abacavir se convierte intracelularmente por enzimas celulares al metabolito activo, carbovir trifosfato, un análogo del desoxiguanosina -5'-trifosfato (dGTP). El carbovir trifosfato inhibe la actividad de la transcriptasa reversa del HIV-1 (RT) en la síntesis del ADN viral al competir con el sustrato natural dGTP y por su incorporación al ADN viral resultante en la terminación de la cadena.

Lamivudina es un análogo de nucleósido sintético, que es fosforilado intracelularmente a su metabolito activo, trifosfato de lamivudina. La principal modalidad de acción del trifosfato de lamivudina es la inhibición del RT por vía viral de la terminación de la cadena del ADN, después de incorporar el análogo de nucleósido. El abacavir y la lamivudina son inhibidores débiles de las polimerasas humanas del ADN α , β y γ .

Actividad antiviral: el abacavir tuvo valores IC_{50} (50% de la concentración inhibitoria) que variaron desde 3.7 a 5.8 μM y 0.07 a 1.0 μM contra HIV-1_{HIB} en líneas celulares linfoblásticas y HIV-1_{BAL} en monocitos/macrófagos, respectivamente, y un valor promedio de IC_{50} de 0.26 μM contra 8 aislados clínicos en monocitos y células mononucleares de sangre periférica. Lamivudina tuvo valores IC_{50} que variaron desde 0.0026 μM a 15 μM

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
 APODERADA
 LABORATORIO LKM S.A.

FARMACÉUTICO ZIGMUND VEGIERSKI
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 LABORATORIO LKM S.A.



contra HIV-1 en monocitos y linfocitos humanos de sangre periférica. La combinación de abacavir y lamivudina ha demostrado una actividad antiviral in vitro contra los aislados non-subtype B y aislados HIV-2 con actividad antiviral equivalente en lo que concierne a los aislados del subtipo B. El abacavir / lamivudina tuvo actividad aditiva a sinérgica in vitro en combinación con los inhibidores de la transcriptasa reversa del nucleósido (NRTIs: emtricitabina, estavudina, tenofovir, zalcitabina, zidovudina), inhibidores de la transcriptasa reversa del no-nucleósido (NNRTIs: delavirdina, efavirenz, nevirapina), los inhibidores de proteasa (PIs: amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), o el inhibidor de fusión, enfuvirtida. Ribavirina, que se utiliza en combinación con interferón para el tratamiento de la infección de VHC, disminuyó la potencia de anti-HIV de abacavir / lamivudina por dos hasta seis veces in vitro.

Resistencia: Los aislados de VIH-1 con susceptibilidad reducida a la combinación de abacavir / lamivudina se seleccionaron in vitro y se obtuvieron de pacientes que no tuvieron respuesta positiva en los regímenes de abacavir / lamivudina. La caracterización genotípica de virus resistentes a abacavir / lamivudina seleccionados in vitro identificó sustituciones de aminoácidos M184V/I, K65R, L74V y Y115F en VIH-1 RT. Los análisis genotípicos registrados de aislados de pacientes a los que no les resultó el régimen con lamivudina demostraron que la resistencia se debió a la mutación del M184V en VIH-1 RT. En un estudio de tratamiento con pacientes sin tratamiento previo que recibieron Abacavir 600mg en una dosis diaria (n=384), ó 300mg en dos tomas diarias (n=386) en un régimen de lamivudina de 300mg y efavirenz 600mg en una toma diaria, la incidencia de insuficiencia virológica a las semanas 48 fue similar entre los dos grupos (11% en ambos grupos). Los análisis genotípicos (n=38) y fenotípicos (n=35) de aislados de insuficiencia virológica de este estudio demostraron que las mutaciones RT que aparecieron durante el tratamiento diario de abacavir / lamivudina en una toma diaria y dos veces diarias fueron K65R, L74V, Y115F y M184V/I. La mutación de resistencia M184V/I asociada al abacavir / lamivudina fue la mutación que se observó con más frecuencia en aislados de deficiencia virológica provenientes de pacientes bajo tratamiento con abacavir / lamivudina en una toma diaria (56%, 10/18) y en dos tomas diarias (40%, 8/20). El treinta y nueve por ciento (7/18) de los aislados provenientes de pacientes que tuvieron deficiencia virológica en el grupo de única dosis de abacavir manifestaron una reducción de > 2.5 veces en la susceptibilidad al abacavir con una reducción promedio de 1.3 (en un rango de 0.5 a 11), en comparación con 29% (5/17) de los aislados de deficiencia en el grupo de dos tomas diarias con una reducción promedio de 0.92 (en un rango de 0.7 a 13). El cincuenta y seis por ciento (10/18) de los aislados con deficiencia virológica en el grupo de única dosis de abacavir en comparación con 41% (7/17) de los aislados de deficiencia en el grupo de dos tomas diarias de abacavir manifestaron una reducción de > 2.5 veces en la susceptibilidad al abacavir con cambios promedios de 81 veces (en un rango de 0.79 a >116) y 1.1 (en un rango de 0.68 a >116) en los grupos de única dosis diaria y dos dosis diarias de abacavir, respectivamente.

Resistencia cruzada: Se observó resistencia cruzada entre inhibidores de la transcriptasa nucleósida reversa. Los virus que contenían mutaciones asociadas a la resistencia al abacavir / lamivudina (K65R, L74V, M184V/I e Y115F), exhiben una resistencia cruzada a la didanosina, emtricitabina, lamivudina, tenofovir y zalcitabina in vitro y en pacientes. La mutación del K65R puede ofrecer resistencia al abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir y zalcitabina; la mutación L74V puede ofrecer resistencia al abacavir, didanosina y zalcitabina y la mutación del M184V puede ofrecer resistencia al abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina y zalcitabina. La combinación de abacavir / lamivudina ha demostrado una reducción de la susceptibilidad a los virus con las mutaciones K65R con o sin la mutación M184V/I, los virus con L74V más la mutación M184V/I y los virus con mutaciones análogas de timidina (TAMs: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219 E/R/H/Q/N) más M184V/I. Un número elevado de TAMs está asociado con una reducción progresiva en la susceptibilidad al abacavir.

FARMACOLOGIA CLINICA

Farmacocinética en adultos

A dosis únicas, un estudio cruzado de la biodisponibilidad de los genes de tres vías de un comprimido de abacavir / lamivudina, versus dos comprimidos de abacavir 300 mg (2 x 300mg) y dos comprimidos de Lamivudina 150mg (2 x 150mg) administrados

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

FARMACÉUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO LKM S.A.



simultáneamente en sujetos sanos ($n = 25$), demostró que no se registraron diferencias en la amplitud de la absorción, tal cual la medición por curva del tiempo de la concentración del ABC y el pico de la concentración máxima (C_{max}), de cada componente.

Abacavir: Luego de la administración oral, el abacavir se absorbe rápidamente y se distribuye extensivamente. Después de la administración oral de una dosis única de 600mg de abacavir en 20 pacientes, la C_{max} fue de 4.26 ± 1.19 mcg/mL (promedio \pm SD) y ABC_{∞} fue de 11.95 ± 2.51 mcg*hr/mL. La unión del abacavir a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente 50% y fue independiente de la concentración. Las concentraciones totales de la radioactividad de la sangre y plasma relacionadas con la droga son idénticas, lo que demuestra que el abacavir se distribuye inmediatamente en los eritrocitos. Las rutas primarias de eliminación del abacavir son por el metabolismo por alcohol deshidrogenasa para así formar el ácido carboxílico-5' y transferasa glucoronida para formar el glucurónido 5'.

Lamivudina: Luego de la administración oral, la lamivudina se absorbe rápidamente y se distribuye extensivamente. Después de múltiples dosis orales de lamivudina 300mg a dosis diarias por 7 días a 60 voluntarios sanos, el estado constante de la C_{max} ($C_{max,ss}$) fue de 2.04 ± 0.54 mcg/mL (promedio \pm SD) y el estado constante de 24 horas del ABC ($ABC_{24,ss}$) fue de 8.87 ± 1.83 mcg*hr/mL. La unión a la proteína plasmática es baja. Aproximadamente el 70% de una dosis intravenosa de lamivudina se recupera como droga inalterada en la orina. El metabolismo de la lamivudina es una ruta menor de eliminación. En humanos, el único metabolito es el metabolito trans-sulfóxido (aproximadamente 5% de una dosis oral después de 12 horas).

Las propiedades farmacocinéticas a estado constante del comprimido Lamivudina 300mg de una dosis diaria durante 7 días en comparación con el comprimido Lamivudina de dos dosis diarias durante 7 días se evaluaron en un estudio cruzado con 60 voluntarios sanos. Lamivudina 300mg de una dosis diaria demostró exposiciones a lamivudina similares a Lamivudina 150mg dos veces diarias con relación al plasma $ABC_{24,ss}$. Sin embargo, la $C_{max,ss}$ fue 66 % más elevada y el valor valle fue 53% menor, en comparación con el régimen de 150mg a dos dosis diarias. Las exposiciones del trifosfato de lamivudina intracelular en células mononucleares de sangre periférica también fueron similares con respecto al $ABC_{24,ss}$ y $C_{max, 24,ss}$. No obstante, los valores valle fueron menores, en comparación con el régimen de 150mg, en dos tomas diarias. La variabilidad entre sujetos fue mayor para las concentraciones de trifosfato de lamivudina intracelular versus concentraciones plasmáticas valle de lamivudina. Se desconoce la importancia clínica de las diferencias observadas para ambas concentraciones plasmáticas de lamivudina y las concentraciones de trifosfato de lamivudina intracelular.

En humanos, el abacavir y la lamivudina no se metabolizan significativamente por las enzimas del citocromo P450.

En la Tabla 1 se resumen las propiedades farmacocinéticas del abacavir y la lamivudina en pacientes en ayuno:

Tabla 1

Parámetros farmacocinéticos(*) para el abacavir y la lamivudina en adultos

Parámetro	Abacavir	Abacavir	Lamivudina	Lamivudina
Biodisponibilidad oral (%)	86 ± 25	N = 6	86 ± 16	N = 12
Volumen aparente de distribución (L/kg)	0.86 ± 0.15	N = 6	1.3 ± 0.4	N = 20
Clearance sistémico	0.80 ± 0.24	N = 6	0.33 ± 0.06	N = 20
Clearance renal	$.007 \pm .008$	N = 6	0.22 ± 0.06	N = 20
Eliminación de la vida media	1.45 ± 0.32	N = 20	5 a 7 ^f	

* Se notificaron los datos presentados como promedio \pm de desviación standard.

^f Rango aproximado.

Efecto de la comida en la absorción

Abacavir / lamivudina puede administrarse con o sin comida. La administración con una comida alta en grasas en un estudio de biodisponibilidad con dosis únicas no arrojó cambios en ABC_{ultima} , ABC_{∞} y C_{max} para lamivudina. La comida no alteró el alcance de la

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM S.A.



exposición sistémica al abacavir (ABC_{α}), pero el índice de absorción (C_{max}) se redujo aproximadamente un 24% en comparación con condiciones en ayuno ($n = 25$). Estos resultados son similares a aquellos que estudios previos del efecto de la comida en comprimidos abacavir y lamivudina administrados por separado.

Poblaciones especiales: Daños en la Función Renal:

Debido a que lamivudina requiere ajuste de dosis en presencia de insuficiencia renal, no se recomienda abacavir / lamivudina para su utilización en pacientes con depuración de la creatinina $< 50 \text{ mL/min}$ (Ver PRECAUCIONES).

Daños en la Función Hepática:

Abacavir está contraindicado en pacientes con daño moderado a severo y se requiere una reducción de dosis en pacientes con daño hepático leve. Debido a que abacavir / lamivudina es una combinación de dosis fija y no puede ajustarse de acuerdo a la dosis, abacavir / lamivudina está contraindicado en pacientes con daño hepático.

Embarazo: Ver PRECAUCIONES: Embarazo.

Abacavir y Lamivudina: No se dispone de datos acerca de la farmacocinética del abacavir o lamivudina durante el embarazo.

Lactancia: Ver PRECAUCIONES: Lactancia

Abacavir: No se disponen de datos acerca de la farmacocinética del abacavir en madres en período de lactancia.

Lamivudina: las muestras de leche de pecho que se obtuvieron de 20 madres que estaban recibiendo tratamiento único con lamivudina (300mg dos veces diarias) o tratamiento combinado (150mg de lamivudina dos veces diarias y 300mg de zidovudina en dos tomas diarias) tuvieron concentraciones mensurables de lamivudina.

Pacientes pediátricos: Se está investigando la farmacocinética de abacavir / lamivudina en pacientes pediátricos. En este momento se dispone de pocos datos para recomendar una dosis (Ver PRECAUCIONES: Uso pediátrico).

Pacientes geriátricos: La farmacocinética de abacavir y lamivudina no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años.

Género

Abacavir: Un análisis farmacocinético de población en hombres infectados con el VIH ($n = 304$) y mujeres pacientes ($n = 67$) no demostró diferencias según el género en el ABC normalizado de abacavir para peso corporal delgado.

Lamivudina: Un estudio farmacocinético en hombres sanos ($n = 12$) y mujeres ($n = 12$) no demostró diferencias de género en el ABC_{α} normalizado de lamivudina para peso corporal.

Raza

Abacavir: No se registran diferencias raciales significantes entre negros y caucásicos en cuanto a la farmacocinética del abacavir.

Lamivudina: No se registran diferencias raciales significantes en cuanto a la farmacocinética de la lamivudina.

Interacciones medicamentosas: Ver PRECAUCIONES: Interacciones medicamentosas: Las interacciones medicamentosas que se describen están basadas en estudios que se realizaron con los análogos individuales del nucleósido. En humanos, el abacavir y la lamivudina no se metabolizan significativamente por las enzimas del citocromo P450, como así tampoco tienen la capacidad de inhibir o inducir este sistema de enzimas. Por lo tanto, es poco probable encontrar interacciones medicamentosas de importancia clínica con drogas metabolizadas a través de estas vías.

Abacavir: Quince pacientes infectados con el VIH se inscribieron en un estudio cruzado de interacciones medicamentosas en el que se evaluaron dosis únicas de abacavir (600mg), lamivudina (150mg) y zidovudina (300mg), solo o en combinación.

Los cambios en la farmacocinética de abacavir no se consideran clínicamente relevantes, con el agregado de lamivudina o zidovudina o la combinación de lamivudina y zidovudina. La exposición a lamivudina (reducción del ABC en un 15%) y exposición a zidovudina (aumento en el ABC en un 10%) no demostró cambios relevantes de importancia clínica con la administración concomitante de abacavir.

En un estudio realizado con 11 pacientes infectados con VIH que recibieron tratamiento de mantenimiento con metadona (40mg y 90mg diarios) con 600mg de Abacavir en dos tomas diarias (dos veces la dosis recomendada actualmente), la depuración oral de metadona

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CS DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM S.A.

aumentó un 22% (90% CI 6% a 42%). Esta alteración no generará una modificación en la dosis de la metadona en la mayoría de los pacientes; sin embargo, puede llegar a ser necesario un aumento en la dosis de metadona en pocos pacientes.

Lamivudina: No se observaron alteraciones de importancia clínica en la farmacocinética de lamivudina o zidovudina en 12 pacientes adultos asintomáticos afectados con el VIH a los que se les administró una única dosis de zidovudina (200mg) en combinación con dosis múltiples de lamivudina (300mg cada 12 hr.). La farmacocinética de Lamivudina no se vio afectada significativamente por el abacavir.

Tabla 2. Efecto de las drogas coadministradas en el ABC* de abacavir y lamivudina
 NOTA: LA RUTINA DE MODIFICACION DE LA DOSIS DE ABACAVIR Y LAMIVUDINA NO ESTA GARANTIZADA CON LA COADMINISTRACION DE LAS SIGUIENTES DROGAS:

Drogas que pueden alterar las concentraciones sanguíneas de Abacavir					
Droga coadministrada y dosificación	Dosificación de Abacavir	n	Concentraciones de abacavir		Concentraciones de la droga coadministrada
Etanol 0.7 g/kg	Dosis única de 600mg	24	ABC ↑ 41%	Variabilidad 90% IC: 35% a 48%	↔

Drogas que pueden alterar las concentraciones sanguíneas de lamivudina

Droga coadministrada y dosificación	Dosificación de Abacavir	n	Concentraciones de lamivudina		Concentraciones de la droga coadministrada
Nelfinavir 750mg cada 8hr x 7 a 10 días	Dosis única de 150mg	11	ABC ↑ 10%	Variabilidad 95% IC: 1% a 20%	↔
Trimetoprima 160mg/ sulfametoxazol 800mg diarios x 5 días	Dosis única de 300mg	14	ABC ↑ 43%	Variabilidad 90% IC: 32% a 55%	↔

↑: Aumento; ↔: sin cambios significantes; ABC: área bajo la concentración versus curva de tiempo; IC: intervalo de confianza.

* Ver PRECAUCIONES: Interacciones medicamentosas para información adicional sobre interacciones medicamentosas.

INDICACIONES Y USOS

Los comprimidos abacavir / lamivudina, en combinación con otros agentes antiretrovirales, están indicados para el tratamiento de la infección por VIH.

Información importante adicional acerca del uso de abacavir / lamivudina para el tratamiento de la infección por VIH:

- abacavir / lamivudina es uno de múltiples productos que contiene abacavir. Antes de empezar el tratamiento con abacavir / lamivudina, verifique si no se registran en los antecedentes médicos alguna exposición previa a algún producto que contenga abacavir, a fin de evitar la re-introducción en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la droga.
- En un estudio controlado (CNA30021), más pacientes que tomaron Abacavir 600mg en tomas diarias tuvieron reacciones de hipersensibilidad severas, en comparación con pacientes que tomaron Abacavir 300mg dos veces por día.
- Como parte de un régimen de tres drogas, los comprimidos abacavir / lamivudina están recomendados para ser utilizados con agentes antiretrovirales de diferentes clases

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
 APODERADA
 LABORATORIO LKM S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
 CO-DIRECTOR TECNICO
 LABORATORIO LKM S.A.



farmacológicas y no con otros inhibidores de la transcriptasa reversa del nucleósido/nucleótido.

DOSIS Y ADMINISTRACION

La dosis oral recomendada de abacavir / lamivudina para adultos es de un comprimido diario, en combinación con otros agentes antiretrovirales (Ver INDICACIONES Y USOS: Descripción de Estudios Clínicos, PRECAUCIONES, MICROBIOLOGIA y FARMACOLOGIA CLINICA).

La combinación abacavir / lamivudina puede ingerirse con o sin comida.

Ajuste de dosis: Debido al hecho de que es un comprimido de dosis fija, abacavir / lamivudina no debe recetarse en los pacientes que requieran ajuste de dosis tal como aquellos con depuración de la creatinina <50ml/min, aquellos con deterioro hepático o aquellos que experimenten reacciones adversas limitadas por la droga.

CONTRAINDICACIONES

Los comprimidos de abacavir / lamivudina están contraindicados en los pacientes con hipersensibilidad al abacavir previamente demostrada o a cualquier otro componente del producto (Ver ADVERTENCIAS). Luego de una reacción de hipersensibilidad al abacavir, NUNCA re-inicie el tratamiento con abacavir / lamivudina o cualquier otro producto con abacavir. Las reacciones fatales por una nueva exposición a un fármaco estuvieron asociadas con la re-administración de abacavir a pacientes con antecedentes a reacciones de hipersensibilidad al abacavir (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Los comprimidos de abacavir / lamivudina están contraindicados en pacientes con daño hepático (ver FARMACOLOGIA CLINICA).

ADVERTENCIAS

Este medicamento contiene 2 análogos de nucleósidos (abacavir - como sulfato - y lamivudina) y está indicado únicamente para pacientes cuyo régimen, de otra manera, contendría estos 2 componentes.

Reacciones de Hipersensibilidad: se asociaron reacciones de hipersensibilidad graves y a veces fatales con el abacavir. La hipersensibilidad al abacavir es un síndrome clínico multi-orgánico que se caracteriza, normalmente, por una señal o síntoma en 2 o más de los siguientes grupos: 1) fiebre, 2) erupción cutánea, 3) gastrointestinales (incluyendo náusea, vómitos, diarrea o dolor abdominal), 4) constitucional (incluyendo malestar generalizado, fatiga o dolencias) y 5) respiratorios (incluyendo disnea, tos o faringitis). Se recomienda discontinuar abacavir / lamivudina tan pronto se sospeche de una reacción de hipersensibilidad. Discontinúe permanentemente abacavir / lamivudina si no se puede descartar una hipersensibilidad, incluso cuando otros diagnósticos son posibles.

Luego de una reacción de hipersensibilidad al abacavir, NUNCA retome el tratamiento con abacavir / lamivudina o cualquier otro producto que contenga ABACAVIR ya que pueden producirse síntomas más graves en un par de horas, incluyendo hipotensión con riesgo para la salud e incluso la muerte.

La reiniciación de abacavir / lamivudina u otro producto que contenga abacavir, incluso en pacientes que no tengan una historia identificada o síntomas irreconocibles o hipersensibilidad al tratamiento con abacavir puede generar reacciones de hipersensibilidad graves o fatales. Estas reacciones se pueden desencadenar en pocas horas (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Información para pacientes).

Acidosis láctica y hepatomegalia grave: se informaron casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de análogos de nucleósidos solos o en combinación, incluyendo abacavir, lamivudina y otros antiretrovirales (Ver ADVERTENCIAS).

Exacerbación de Hepatitis B: se informaron exacerbaciones agudas graves de hepatitis B en pacientes que estaban infectados, a su vez, con el virus de hepatitis B (VHB) y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y discontinuaron la lamivudina, la cual es un componente de abacavir / lamivudina. La función hepática debe ser cuidadosamente monitoreada utilizando tanto seguimiento clínico como pruebas de laboratorio por al menos varios meses en los pacientes que discontinúen abacavir / lamivudina y que están infectados, a su vez, con VHB y VIH. En caso de ser adecuado, se puede garantizar el inicio de un tratamiento anti-hepatitis B (Ver ADVERTENCIAS).

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM S.A.



ADVERTENCIAS

Reacción de hipersensibilidad: Se han asociado reacciones de hipersensibilidad serias y a veces fatales con abacavir / lamivudina y otros productos que contengan abacavir. Para minimizar el riesgo de una reacción de hipersensibilidad que ponga en riesgo la vida del paciente, abacavir / lamivudina deberá ser discontinuado en forma permanente si la hipersensibilidad no pudiera ser descartada, aun cuando otros diagnósticos pudieran ser posibles.

Signos y síntomas de la hipersensibilidad: Las reacciones de hipersensibilidad al abacavir es un síndrome clínico que indica un compromiso multi-orgánico caracterizado por la aparición de un signo o síntoma en dos o más de los siguientes grupos:

Grupo 1: Fiebre

Grupo 2: Rash

Grupo 3: Gastrointestinales (incluyendo náusea, vómitos, diarrea o dolor abdominal)

Grupo 4: Constitucionales (incluyendo malestar general, fatiga o dolencias)

Grupo 5: Respiratorios (incluyendo disnea, tos o faringitis)

Se han reportado en muy pocas oportunidades la hipersensibilidad al abacavir luego de presentado un único signo o síntoma.

Otros signos y síntomas menos comunes de hipersensibilidad son: letargia, miólisis, edema, resultados anormales de rayos X de pecho (predominantemente infiltrados que pueden localizarse) y parestesia. Anafilaxis, falla hepática, falla renal, hipotensión, síndrome de distrés adulto respiratorio, insuficiencia respiratoria e incluso muerte han ocurrido en asociación con reacciones de hipersensibilidad. En un estudio, 4 pacientes (11%) que recibieron Abacavir 600mg una vez diaria experimentaron hipotensión con reacción de hipersensibilidad en comparación con 0 pacientes que recibieron Abacavir 300mg en dos tomas diarias.

Los resultados físicos asociados a la hipersensibilidad al abacavir en algunos pacientes incluyen linfadenopatía, lesiones de la membrana mucosa (conjuntivitis y úlceras bucales) y rash. El rash normalmente aparece como maculopapular o urticariano, pero puede variar en apariencia. Se registraron informes de eritema multiforme.

Las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron sin rash.

Las anomalías de laboratorio relacionadas con hipersensibilidad al abacavir en algunos pacientes incluyen exámenes de la función hepática elevada, fosfoquinasa de creatinina elevada, creatinina elevada y linfopenia.

Manejo clínico de la hipersensibilidad: Ni bien se sospeche de una reacción de hipersensibilidad, abacavir / lamivudina debe discontinuarse inmediatamente.

Para minimizar el riesgo de una reacción de hipersensibilidad que ponga en riesgo la vida del paciente, abacavir / lamivudina deberá ser discontinuado en forma permanente si la hipersensibilidad no pudiera ser descartada, aun cuando otros diagnósticos pudieran ser posibles, ejemplo: comienzo agudo de enfermedades respiratorias tales como neumonía, bronquitis, faringitis o gripe; gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos. Los pacientes que desarrollen una reacción de hipersensibilidad al abacavir, NUNCA deben volver a ser tratados con abacavir / lamivudina o cualquier otro medicamento que contenga abacavir, dado que los síntomas más severos pueden regresar en un lapso de horas y pueden incluir hipotensión grave y muerte.

Si se ha discontinuado el tratamiento con abacavir / lamivudina por otras razones aparte de los síntomas y se está considerando la reiniciación de la terapia con abacavir / lamivudina u otro producto con abacavir, la razón para la discontinuación debiera ser evaluada con atención para asegurar que el paciente no tuvo síntomas de una reacción de hipersensibilidad. Si no se puede descartar una reacción de hipersensibilidad, no se debe reiniciar el tratamiento con abacavir / lamivudina o cualquier otro producto con abacavir. Si no se identifican los síntomas relacionados con la hipersensibilidad, se puede reiniciar el tratamiento con un monitoreo continuo de los síntomas de una reacción de hipersensibilidad. El paciente debe ser advertido de la posibilidad de padecer una reacción de hipersensibilidad al reiniciar el tratamiento con abacavir / lamivudina u otro producto que contenga abacavir, como así también de que la reiniciación de abacavir / lamivudina o la introducción de cualquier otro producto con abacavir con la condición de que el paciente tenga acceso a cobertura médica.

Acidosis láctica/ Hepatomegalia severa con esteatosis: Se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de análogos de

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

FARMACÉUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO LKM S.A.



nucleósidos antiretrovirales solos o en combinación, incluyendo abacavir y lamivudina y otros antiretrovirales.

La mayoría de estos casos se ha dado en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada al nucleósido pueden ser factores de riesgo. Se debe tener especial atención al administrar abacavir / lamivudina en cualquier paciente con factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática; sin embargo, también se han reportado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos. El tratamiento con abacavir / lamivudina debiera suspenderse en cualquier paciente que presente resultados clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis aún en ausencia de aumentos evidentes de la transaminasa).

Exacerbaciones de hepatitis luego del tratamiento: En ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes que no estaban infectados con VIH bajo tratamiento con lamivudina por una Hepatitis B crónica, aparecieron evidencias clínicas y de laboratorio de exacerbaciones de hepatitis, luego de la discontinuación de lamivudina. Estas exacerbaciones se detectaron, principalmente, por las elevaciones séricas del ALT, además de la re-aparición del ADN del HBV. Aunque la mayoría de las reacciones parecen haber sido auto-limitadas, se han informado algunos casos fatales. Se han informado reacciones similares provenientes de la experiencia de post-marketing, luego de los cambios de regímenes de tratamiento de VIH con lamivudina a regímenes de tratamientos sin lamivudina en pacientes infectados con tanto el VIH como el HBV. Se desconoce la relación causal para la discontinuación del tratamiento de lamivudina. Se deberá monitorear detenidamente a los pacientes que estén bajo seguimiento clínico y de laboratorio por al menos varios meses después de haber discontinuado el tratamiento.

Existe insuficiente evidencia para determinar si la reiniciación de la lamivudina altera el curso de las exacerbaciones de hepatitis luego del tratamiento.

Otros: Profelvir contiene dosis fijas de dos nucleósidos análogos, abacavir y lamivudina y NO debe ser administrado concomitantemente con otros productos que contengan abacavir y/o lamivudina

Se deberá consultar la información completa del uso de abacavir / lamivudina para los pacientes antes de iniciar el tratamiento de combinación con abacavir / lamivudina.

PRECAUCIONES

Pacientes experimentados en el tratamiento: Abacavir: en ensayos clínicos, los pacientes con exposición prolongada previa al NRTI o quienes presentaron aislados de VIH-1 que contenían mutaciones múltiples que confieren resistencia a los NRTI, respondieron limitadamente al abacavir. Deberá tenerse en cuenta el potencial para la resistencia cruzada entre abacavir y otros NRTIs cuando se elijan nuevos regímenes terapéuticos en pacientes experimentados en el tratamiento (Ver MICROBIOLOGIA: Resistencia Cruzada).

Pacientes con VIH y co-infección con el virus de la Hepatitis B: Lamivudina: La seguridad y eficacia de lamivudina no se estableció para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes infectados doblemente con VIH y VHB. En pacientes sin la infección de VIH bajo tratamiento con lamivudina para la hepatitis B crónica, la aparición de VHB resistente a la lamivudina se detectó y se asoció con una respuesta reducida al tratamiento (Ver el prospecto de EPIVIR-VHB para información adicional). La aparición de las variantes del virus hepatitis B asociados con la resistencia a la lamivudina también se han informado en pacientes infectados con VIH que recibieron regímenes antiretrovirales que contenían lamivudina en presencia de infección concurrente con el virus de la hepatitis B.

Pacientes con la función renal dañada: Debido a que abacavir / lamivudina es un comprimido de dosis fijas y que no se puede alterar la dosificación de los componentes individuales, los pacientes con depuración de creatinina <50ml/min no deberían recibir abacavir / lamivudina.

Pacientes con función hepática dañada: abacavir / lamivudina está contraindicado en pacientes con daño hepático ya que se trata de un comprimido de dosis fija y la dosificación de los componentes individuales no puede alterarse.

Redistribución de la grasa: La redistribución/ acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, agrandamiento de grasa dorsocervical (joroba de búfalo), consunción periférica, consunción facial, agrandamiento de pecho y apariencia del síndrome de Cushing se observaron en pacientes que recibieron tratamiento antiretroviral. Actualmente

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM S.A.



se desconocen el mecanismo y las consecuencias de estas reacciones. No se ha establecido una relación causal.

Síndrome de reconstitución inmune: Abacavir y lamivudina, como parte del tratamiento antirretroviral de alta eficacia, pueden estar implicadas en la aparición del síndrome de reconstitución inmune. Este cuadro es caracterizado por la exacerbación de una enfermedad previamente oculta o tratada en forma adecuada, pero sobre la que se observa una nueva reacción inflamatoria. Con frecuencia, el inicio de la terapéutica antirretroviral se asocia con algún grado de recuperación inmunológica. En esta situación, pacientes con enfermedad avanzada e infecciones oportunistas subclínicas, tales como infección diseminada por *Mycobacterium avium complex*, tuberculosis o retinitis por CMV, entre otras, pueden incrementar la respuesta inmunológica a estos patógenos y, de esta manera, presentar nuevos síntomas; esto no debería interpretarse como fallo terapéutico por progresión de la enfermedad, y la condición oportunista demostrada debería tratarse en forma apropiada continuando con el mismo esquema antirretroviral.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: No se observaron cambios clínicamente significantes en los parámetros farmacocinéticos de abacavir o lamivudina cuando se administran juntas.

Abacavir: El abacavir no presenta efectos en las propiedades farmacocinéticas del etanol. El etanol disminuye la eliminación del abacavir, provocando un aumento en la exposición total (Ver FARMACOLOGIA CLINICA: Interacciones medicamentosas).

La adición de metadona no tiene efectos de importancia clínica en las propiedades farmacocinéticas del abacavir. En un estudio realizado en 11 pacientes infectados con el VIH que recibieron tratamiento de mantenimiento con metadona (40mg y 90mg diarios), con 600mg de Abacavir en dos tomas diarias (dos veces la dosis actualmente recomendada), la depuración oral de la metadona aumentó 22% (90% IC 6% a 42%). Esta alteración no dará como resultado un cambio en la dosificación de la dosis en la mayoría de los pacientes. No obstante, es posible necesitar un aumento en la dosificación de metadona en pocos pacientes.

Lamivudina: la trimetoprima (TMP) 160mg/sulfametoxazol (SMX) 800mg en una dosis diaria ha demostrado aumentar la exposición a la lamivudina (ABC). No se recomienda modificar las dosificaciones de ninguna droga. No se ha investigado la consecuencia de dosis más altas de TMP/SMX en la farmacocinética de lamivudina (Ver FARMACOLOGIA CLINICA).

Lamivudina y zalcitabina pueden llegar a inhibir la fosforilación intracelular de cada una. Por lo tanto, no se recomienda utilizar abacavir / lamivudina en combinación con zalcitabina.

Ver FARMACOLOGIA CLINICA para interacciones medicamentosas adicionales.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

Carcinogenicidad: Abacavir: Se administró abacavir por vía oral a niveles 3 de dosificación para separar grupos de ratones y ratas en estudios de carcinogenicidad de dos años. Los resultados demostraron un aumento en la incidencia de tumores malignos y benignos. Los tumores malignos tuvieron lugar en las glándulas prepuciales de machos y la glándula clitoral de hembras de ambas especies, como también en el hígado de las ratas femeninas. Estas observaciones se realizaron a exposiciones sistémicas en un rango de 6 a 32 veces la dosis humana recomendada de exposición.

Lamivudina: Estudios de carcinogenicidad de larga data con lamivudina en ratones y ratas no arrojaron evidencia de potencial carcinogénico a exposiciones de hasta 10 veces (ratones) y 58 veces (ratas) de la observada en humanos con la dosis terapéutica recomendada para la infección por VIH.

Se desconoce la predictibilidad de los resultados de los estudios de carcinogenicidad de los roedores para los humanos.

Mutagenicidad: Abacavir: El abacavir indujo aberraciones cromosomales tanto en la presencia y ausencia de activación metabólica en un estudio citogenético in vitro en linfocitos humanos. El abacavir fue mutagénico en ausencia de activación metabólica, pese a que no fue mutagénico en presencia de activación metabólica en un ensayo de linfoma de ratón L5178Y. El abacavir fue clastogénico en machos y no fue clastogénico en hembras en un Estudio de Micronúcleos de ratón in vivo de médula ósea de ratón. Asimismo, no fue mutagénico en ensayos de mutagenicidad bacteriana en presencia y ausencia de activación metabólica.



Lamivudina: lamivudina fue mutagénica en un ensayo de linfoma de ratón L5178Y y clastogénico en un ensayo citogenético utilizando linfocitos humanos en cultivo. La lamivudina no fue mutagénica en un ensayo de mutagenicidad microbiana, en un ensayo de transformación celular in vitro, en un Estudio de Micronúcleos en ratas, en un ensayo citogenético de médula ósea de rata y en un estudio de la síntesis no programada de ADN en el hígado de una rata.

Deterioro de la fertilidad: El abacavir o la lamivudina no indujeron reacciones adversas en el desempeño de apareamiento o en la fertilidad en ratas macho y hembra con dosis que produjeron niveles de exposición sistémica de aproximadamente 8 a 130 veces, respectivamente, la dosis humana recomendada, basándose en las comparaciones del área de superficie corporal.

Embarazo: Embarazo Categoría C: No existen estudios adecuados y bien controlados de abacavir / lamivudina en mujeres embarazadas. Se realizaron estudios de reproducción con abacavir y lamivudina en animales (Ver la sección de abacavir y lamivudina más abajo). Abacavir / lamivudina deberá utilizarse durante el embarazo sólo en caso de que los beneficios potenciales superen los riesgos que se corren.

Abacavir: Estudios realizados en ratas preñadas demostraron que el abacavir se transmite al feto a través de la placenta. Se observaron malformaciones de feto (aumento de casos de anasarca y malformaciones esqueléticas) y toxicidad de desarrollo (peso fetal deprimido y menos longitud total corporal) en ratas con dosis que produjeron 35 veces la exposición humana, basado en el ABC. Las toxicidades embrionarias y fetales (aumentos en la reabsorción y reducción de los pesos fetales) y toxicidades de las crías (aumento de partos de crías muertas y pesos corporales menores) tuvieron lugar con la mitad de la dosis arriba descrita en estudios de fertilidad en ratas. En el conejo, no se registraron toxicidad del desarrollo ni aumentos en las malformaciones fetales con dosis que produjeron 8.5 veces la exposición humana a la dosis recomendada basado en el ABC.

Lamivudina: Estudios en ratas preñada demostraron que la lamivudina se transmite al feto a través de la placenta. Se realizaron estudios en ratas y conejos de reproducción con lamivudina administrada oralmente a dosis que provocaron niveles plasmáticos de hasta aprox. 35 veces, en comparación con la dosis recomendada para un adulto con VIH. No se observó evidencia de teratogenicidad a causa de la lamivudina. No obstante, se observó evidencia de embrioletalidad en conejos a niveles de exposición similares a los observados en los humanos, pero no se registró indicación alguna de este efecto en la rata a niveles de exposición de hasta 35 veces en los humanos.

Período de lactancia: Los centros de Control y Prevención de la Enfermedad recomiendan que las madres infectadas con VIH no amamenten a sus niños a fin de evitar el riesgo de transmisión del VIH después del parto.

Abacavir: El abacavir se excreta en la leche de las ratas en período de lactancia.

Lamivudina: La lamivudina se excreta en la leche humana y en la leche de las ratas en período de lactancia. Debido al potencial de transmisión de VIH y el potencial de reacciones adversas graves en infantes en etapa de lactancia, **se les debe indicar a las madres que no amamenten si están bajo tratamiento con abacavir / lamivudina.**

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y efectividad de abacavir / lamivudina en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico: Estudios clínicos de abacavir y lamivudina no incluyeron suficientes números de pacientes por encima de los 65 años para poder determinar si tienen una respuesta diferente a la de los pacientes más jóvenes. En general, se deberá elegir la dosis para un paciente mayor con atención, lo que refleja la frecuencia mayor de la reducción de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otro tratamiento con drogas. Abacavir / lamivudina no está recomendado en pacientes con la función renal o hepática dañada (Ver PRECAUCIONES y DOSIS Y ADMINISTRACION).

REACCIONES ADVERSAS

Abacavir: Reacciones de hipersensibilidad: Se han asociado reacciones de hipersensibilidad graves y a veces fatales con el sulfato de abacavir, un componente de abacavir / lamivudina.

En un estudio, la dosificación diaria de Abacavir estuvo relacionada con más reacciones de hipersensibilidad más graves (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES: Información para Pacientes).

Adultos bajo tratamiento por primera vez: Las reacciones adversas clínicas que surgen del tratamiento (en un rango de moderado a grave por los investigadores) con una frecuencia de $\geq 5\%$ durante el tratamiento con abacavir 600mg en una toma diaria o

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

FARMACÉUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO LKM S.A.



Abacavir 300mg en dos tomas diarias, tanto en combinación con lamivudina 300mg en una dosis única y efavirenz 600mg en una única dosis están detalladas en la siguiente tabla:

Reacciones adversas que surgen del tratamiento de al menos intensidad moderada (Grados 2-4, $\geq 5\%$ de frecuencia) en adultos bajo tratamiento por primera vez (CNA 30021) a través de 48 semanas de tratamiento

Reacción adversa	Abacavir 600mg 4 veces diarias + Lamivudina + Efavirenz (n = 384)	Abacavir 300mg 2 veces diarias + Lamivudina + Efavirenz (n = 386)
Hipersensibilidad a la droga	9%	7%
Insomnio	7%	9%
Depresión/ modo depresivo	7%	7%
Dolor de cabeza/ Migraña	7%	6%
Fatiga/ malestar	6%	8%
Mareo/ Vértigo	6%	6%
Náuseas	5%	6%
Diarrea	5%	6%
Rash	5%	5%
Pirexia	5%	3%
Dolor abdominal/ Gastritis	4%	5%
Sueños anormales	4%	5%
Ansiedad	3%	5%

Anormalidades de laboratorio: las anomalías de laboratorio observadas en estudios clínicos de Abacavir fueron: anemia, neutropenia, anomalías en exámenes de la función hepática y elevaciones de CPK, glucemia y triglicéridos. Las anomalías de laboratorio adicionales observadas en estudios clínicos fueron: trombocitopenia y niveles elevados de bilirrubina, amilasa y lipasa.

Las frecuencias de las anomalías de laboratorio que surgen del tratamiento fueron comparables entre grupos de tratamiento en el Estudio CNA30021.

Otras reacciones adversas: además de las reacciones adversas previamente descritas, otras reacciones observadas en el programa de acceso extendido para el abacavir fueron: pancreatitis y aumento de GGT.

Reacciones adversas observadas durante la práctica clínica: Las siguientes reacciones se identificaron durante el uso luego de la aprobación del uso de abacavir y lamivudina. Debido al hecho de que se informan voluntariamente de una población de dimensiones desconocidas, no se puede estimar la frecuencia. Estas reacciones se eligieron por inclusión por una combinación de su gravedad, frecuencia de informes o conexión causal potencial al abacavir y/ o lamivudina.

Abacavir: Se han informado sospecha de síndrome Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis tóxica epidérmica (NTE) en pacientes que recibieron abacavir como medicación principal en combinación con medicaciones conocidas por estar asociadas con SSJ y NTE, respectivamente. Debido a la superposición de signos y síntomas clínicos entre la hipersensibilidad al abacavir y SSJ y NTE, como así también la posibilidad de sensibilidades a drogas múltiples en algunos pacientes, se deberá discontinuar el abacavir sin volver a reiniciar su administración en tales casos.

También se han registrado informes de eritema multiforme con el uso de abacavir.

Abacavir y lamivudina:

Cuerpo en su totalidad: Redistribución/ acumulación de grasa corporal (Ver PRECAUCIONES: Redistribución de grasa).

Sistema digestivo: Estomatitis.

Sistema endocrino y metabólico: Hiperglucemia

General: Debilidad.

Sistema hémico y linfático: Anemia aplásica, anemia (incluyendo aplasia de hemátides puras y anemias graves que continúan con el tratamiento), linfadenopatía, esplenomegalia.

Sistema hepático y pancreático: Acidosis láctica y esteatosis hepática, pancreatitis y exacerbación de la hepatitis B luego del tratamiento (Ver ADVERTENCIAS)

Hipersensibilidad: Reacciones de sensibilización (incluyendo anafilaxis), urticaria.

Musculoesquelético: Debilidad muscular, aumento de CPK, rabdomiolisis.

Sistema nervioso: parestesia, neuropatía periférica, convulsiones.

DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.

FARMACEUTICOS SIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM S.A.

5899



Sistema respiratorio: respiración anormal

Piel: alopecia, eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson.

SOBREDOSIS

Abacavir: No existe antídoto alguno para el abacavir. Se desconoce si el abacavir puede eliminarse por medio de diálisis de peritoneo o hemodiálisis.

Lamivudina: Se informó un caso de un adulto que ingirió 6gr de lamivudina: no se registraron signos o síntomas y los exámenes hematológicos permanecieron normales. Se desconoce si la lamivudina puede eliminarse por diálisis de peritoneo o hemodiálisis.

CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 30°C.

PRESENTACIÓN

Profelvir comprimidos recubiertos en envases de 30, 60, 90, 100, 120, 150, 180, 200, 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos. Los dos últimos para uso hospitalario

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas.”**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD

Certificado N:

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (CP 1428AUN) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico

Elaborado en: Virgilio 844 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Santa Rosa 3676 – Victoria, Provincia de Buenos Aires.

Monroe 1378 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

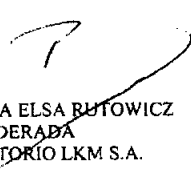
Lote:

Vencimiento:

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.”

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO


DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
LABORATORIO LKM S.A.


FARMACEUTICO ZIGMUD VEGIERSKI
CO-DIRECTOR TECNICO
LABORATORIO LKM S.A.