



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº 9 2 9 2

BUENOS AIRES, 17 AGO 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008333-16-5 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 en el país por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos 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; aprobada por Certificado Nº 52.421.

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

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

UP



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 9292

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada KIVEXA / ABACAVIR - LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR 600 mg - LAMIVUDINA 300 mg; aprobada por Certificado N° 52.421 y Disposición N° 4891/05, propiedad de la firma ViiV HEALTHCARE UK LIMITED representada en el país por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 3 a 25, 36 a 58 y 69 a 91, para los prospectos y de fojas 26 a 35, 59 a 68 y 92 a 101, para la información para el paciente.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 9 2 9 2

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4891/05 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 25 y la información para el paciente autorizada por las fojas 26 a 35, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.421 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008333-16-5

DISPOSICIÓN N° 9 2 9 2
Jfs

Dr. ROBERTO LEDW
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**9.292**... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.421 y de acuerdo a lo solicitado por la firma Viiv HEALTHCARE UK LIMITED representada en el país por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: KIVEXA / ABACAVIR - LAMIVUDINA,
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS,
ABACAVIR 600 mg - LAMIVUDINA 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4891/05.

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 1461/16.	Prospectos de fs. 3 a 25, 36 a 58 y 69 a 91, corresponde desglosar de fs. 3 a 25. Información para el paciente de fs. 26 a 35, 59 a 68 y 92 a 101, corresponde desglosar de fs. 26 a 35.-

VP
J
↗



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma Viiv HEALTHCARE UK LIMITED representada en el país por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.421 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **17 AGO 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-008333-16-5

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

9 2 9 2


Dr. ROBERTO LEIZAOLA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

KIVEXA®
ABACAVIR 600 mg
LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos recubiertos

9292

17 AGO 2018

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de **Kivexa®** contiene:

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

Excipientes: celulosa microcristalina 309 mg, glicolato sódico de almidón 55 mg, estearato de magnesio 9 mg, Opadry naranja YS-1-13065-A 41 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Kivexa® 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 (HIV).

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 HIV, independientemente del origen racial (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica:

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

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Abacavir y lamivudina son INTIs e inhibidores selectivos potentes de la replicación del HIV-1 y del HIV-2 (LAV2 y EHO). Abacavir y lamivudina se metabolizan secuencialmente por kinasas intracelulares a los respectivos 5'-trifosfato (TP), que son el grupo activo. Lamivudina-TP y carbovir-TP (la forma trifosfato activa de abacavir) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa (TI) del HIV. 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 ensayados: didanosina, nevirapina y zidovudina). La actividad antiviral de abacavir en cultivos celulares no fue antagonizada cuando se combinó con inhibidores de transcriptasa reversa nucleosídicos (INTIs) didanosina, emtricitabina, estavudina, tenofovir o zidovudina, los inhibidores de transcriptasa reversa no nucleosídicos (ITRNNS) nevirapina, o el inhibidor de proteasa (IP) amprenavir.

Actividad antiviral in vitro

Tanto abacavir como lamivudina han demostrado inhibir la replicación de las cepas de laboratorio y aislamientos clínicos del HIV 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) 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.

La CE₅₀ media de abacavir frente a las cepas de laboratorio del HIV-1IIB y HIV-1HXB2 varió desde 1,4 hasta 5,8 µM. La mediana o valores medios CE₅₀ para lamivudina frente a las cepas de laboratorio del HIV-1 varió desde 0,007 hasta 2,3 µM. La CE₅₀ media frente a las cepas de laboratorio del HIV-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 CE₅₀ de abacavir frente a los subtipos del grupo M del HIV-1 (A-G) variaron desde 0,002 hasta 1,179 µM, frente al grupo O de 0,022 a 1,21 µM, y frente a aislados de HIV-2, de 0,024 a 0,49 µM. Para lamivudina, los valores CE₅₀ frente a subtipos del HIV-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 HIV-2 de 0,002 a 0,120 µM en células mononucleares de sangre periférica.

Se han evaluado muestras de HIV-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 CE₅₀ de 0,912 µM (intervalo: 0,493 a 5,017 µM) y 1,26 µM (intervalo de 0,72 a 1,91 µM), respectivamente, para abacavir, y en valores de la mediana de CE₅₀ 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 HIV-1 subtipos no-B en tres estudios, han evidenciado cada uno que todos los virus fueron totalmente susceptibles a abacavir y lamivudina; un estudio de 104 cepas que incluyeron los subtipos A y A1 (n= 26), C (n= 1), D (n= 66), y las formas recombinantes circulantes (FRC), AD (n= 9), CD (n= 1), y un complejo recombinante_cpx inter-subtipo (n= 1), un segundo estudio de 18 cepas incluyendo subtipo G (n= 14) y FRC_AG (n= 4) de Nigeria, y un tercer estudio de seis cepas (n= 4 FRC_AG, n= 1 A y n= 1 no determinado) de Abidjan (Costa de Marfil).

Los aislamientos de HIV-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 CI₅₀ < 2,5 veces) y lamivudina (cambio CI₅₀ < 3,0 veces), a excepción de dos cepas FRC02_AG con cambios de 2,9 y 3,4 veces para abacavir. Aislados del grupo O procedentes de pacientes no tratados previamente con antivirales analizados para la actividad de lamivudina fueron altamente sensibles.

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

Resistencia

Resistencia in vivo

Se han seleccionado *in vitro* aislados de HIV-1 resistentes a abacavir en la cepa de tipo salvaje del HIV-1 (HXB2) y se han relacionado con cambios genotípicos específicos en la región del codón de la transcriptasa inversa (TI) (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 CI₅₀. El pasaje continuado en concentraciones crecientes del fármaco dio lugar a la selección de mutantes TI dobles 65R/184V y 74V/184V o mutantes TI triples 74V/115Y/184V. Dos mutaciones confirieron cambios de 7 a 8 veces en la sensibilidad a abacavir y fueron necesarias la combinación de tres mutaciones para conferir un cambio de más de 8 veces en la sensibilidad. El pasaje con un aislado clínico resistente a zidovudina RTMC también seleccionó la mutación 184V.

La resistencia del HIV-1 a lamivudina implica el desarrollo de M184I ó, más frecuentemente, un cambio de aminoácido en M184V cerca del centro activo de la TI viral. El pasaje de HIV-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

AS

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

Tratamiento antiviral en función de la resistencia genotípica/fenotípica

Resistencia in vivo (pacientes no tratados previamente): Las variantes M184V ó M184I aparecen en pacientes infectados con HIV-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina.

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

Tratamiento	Abacavir + Combivir/3TC Complex ¹	Abacavir + Lamivudina + INNTI	Abacavir + Lamivudina + IP (o IP/ritonavir)	Total
Número de pacientes	282	1094	909	2285
Número de fracasos viroológicos	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. Combivir/ 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) ≥ 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 ó M184I emergen en pacientes infectados con HIV-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina y le confieren alta resistencia a lamivudina. Los datos *in vitro* disponibles sugieren que a pesar de la aparición de M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina como parte del tratamiento antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy limitados y no permiten obtener conclusiones fiables al respecto. En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTIs con actividad a mantener el tratamiento con lamivudina. Por tanto, sólo se debe considerar mantener el tratamiento con lamivudina en el contexto de la aparición de la mutación de resistencia M184V cuando no existan otros INTIs activos disponibles.

Se ha demostrado una reducción de sensibilidad a abacavir clínicamente significativa en aislamientos clínicos de pacientes con replicación viral no controlada que han sido pretratados y son resistentes a otros inhibidores de nucleósido. En un meta-análisis de cinco estudios clínicos donde se añadió ABC para intensificar el tratamiento, de 166 pacientes, 123 (74%) presentaron M184V/I, 50 (30%) presentaron



20 2 3



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 HIV-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 INTI se relacionó con la respuesta reducida en la Semana 4 ($p=0,015$) ó 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 inversa	Semana 4 (n = 166)		
	n	Mediana del cambio de ARNv (\log_{10} c/ml)	Porcentaje con < 400 copias/ml de ARNv
Ninguna	15	-0,96	40%
M184V sola	75	-0,74	64%
Una mutación INTI	82	-0,72	65%
Dos mutaciones asociadas a INTI	22	-0,82	32%
Tres mutaciones asociadas a INTI	19	-0,30	5%
Cuatro o más mutaciones asociadas a INTI	28	-0,07	11%

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

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

No es probable la aparición de resistencias cruzadas entre abacavir o lamivudina y otras clases de fármacos antirretrovirales, por ej. IPs o INNTIs.

Experiencia clínica

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

Pacientes no tratados previamente

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA I.P. 18464
 PODERADA

292



Resultados de eficacia en la semana 48 en CNA30021 por ARN HIV-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 HIV-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 HIV > 1 log ó < 50 copias/ml Todos los pacientes	372/384 (97%)	373/386 (97%)

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

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

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

EPZ104057 (estudio HEAT) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, enmascarado con placebo, de 96 semanas y multicéntrico con el objetivo principal de evaluar la eficacia relativa de abacavir / lamivudina (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) y tenofovir / emtricitabina (TDF / FTC, 300 mg/200 mg), cada uno administrado una vez al día en combinación con lopinavir / ritonavir (LPV / r, 800 mg/200 mg) en el tratamiento de adultos infectados por HIV 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 HIV-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 HIV-1 basal)	231/343 (68%)	205/343 (60%)	232/345 (67%)	200/345 (58%)
Respuesta por ARN HIV-1 basal < 100.000 c/ml	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
Respuesta por ARN HIV-1	97/155	87/155	91/140	81/140

9 292



basal \geq 100.000 c/ml	(63%)	(56%)	(65%)	(58%)
---------------------------	-------	-------	-------	-------

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

El estudio ACTG 5202 fue un estudio multicéntrico, comparativo, aleatorizado doble ciego comparando abacavir/ lamivudina o emtricitabina/ tenofovir en combinación con efavirenz o atazanavir/ ritonavir de forma abierta en pacientes infectados por HIV-1 no tratados previamente (naïve). Los pacientes fueron estratificados en función de los niveles plasmáticos basales de ARN HIV-1 $<$ 100.000 y \geq 100.000 copias/ml.

Un análisis intermedio del estudio ACTG 5202 reveló que abacavir/ lamivudina se asoció con un riesgo estadístico significativamente más alto de fracaso virológico, en comparación con emtricitabina / tenofovir (definido como carga viral $>$ 1.000 copias/ml a las 16 semanas o después y antes de 24 semanas, o nivel de HIV-ARN $>$ 200 copias/ml a las 24 semanas o después) en sujetos con la carga viral \geq 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 pacientes en el estrato de baja carga viral permanecieron en el estudio que continuó siendo ciego.

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

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

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

CNA109586 (estudio ASSERT), es un estudio multicéntrico, de rótulo abierto, aleatorizado, de abacavir/ lamivudina (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) y tenofovir/ emtricitabina (TDF/ FTC, 300 mg/200 mg), cada uno administrado una vez al día con efavirenz (EFV, 600 mg) en adultos infectados por HIV-1 no tratados previamente (naïve) con antirretrovirales, HLA-B * 5701 negativo. Los resultados virológicos se resumen en el siguiente cuadro:

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

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

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

Pacientes tratados que recibieron 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 de tratamiento.

En el estudio CAL30001, 182 pacientes experimentados con fracaso virológico, fueron asignados aleatoriamente y recibieron tratamiento con **Kivexa**[®] una vez al día o abacavir 300 mg dos veces al día más lamivudina 300 mg una vez al día, ambos en combinación con tenofovir y un IP o un INNTI durante 48 semanas. Se observaron reducciones similares del ARN del HIV-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, $-1,65 \log_{10}$ copias/ml frente $-1,83 \log_{10}$ copias/ml respectivamente, 95% IC -0,13; 0,38). Las proporciones de ARN del HIV-1 < 50 copias/ml (50% frente a 47%) y < 400 copias/ml (54% frente a 57%) en la semana 48 fueron también similares en cada grupo (población ITT). No obstante, estos resultados deben interpretarse con precaución ya que en este estudio sólo se incluyeron pacientes tratados previamente de forma moderada, con desequilibrio entre ambos grupos en relación con la carga viral basal.

En el estudio ESS30008, 260 pacientes con supresión virológica en un régimen terapéutico de primera línea con abacavir 300 mg más lamivudina 150 mg, ambos administrados dos veces al día y un IP o un INNTI, fueron asignados aleatoriamente para continuar este régimen o cambiar a **Kivexa**[®], más un IP o un INNTI durante 48 semanas. Los resultados a la semana 48 indicaron que el grupo tratado con **Kivexa**[®] fue asociado con un similar resultado virológico (no-inferior) comparado con el grupo tratado con abacavir más lamivudina, basado en las proporciones de individuos con ARN del HIV-1 < 50 copias/ml (90% y 85% respectivamente, 95% IC -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-HIV < 50 copias/ml en la semana 48 por puntuación de sensibilidad genotípica en el tratamiento de base optimizado (TBO). También se ha evaluado el impacto de las principales mutaciones definidas IAS-USA a abacavir o lamivudina y el número de mutaciones asociadas a multi-resistencia a INTI de mutaciones basales en la respuesta. La PSG se obtuvo de los informes de Monogram con virus susceptibles, y atribuyó valores "1-4" en función del número de fármacos en el tratamiento y el valor "0" cuando el virus tenía sensibilidad reducida. No se obtuvieron, al inicio del estudio, resultados de sensibilidad genotípica para todos los pacientes. Una proporción similar de pacientes en los grupos de abacavir una vez al día y dos veces al día en CAL30001 tuvieron PSG de < 2 ó ≥ 2 y suprimido con éxito a < 50 copias/ml en la semana 48.

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

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%)

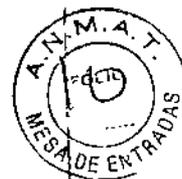
¹ principales mutaciones definidas IAS-USA a abacavir o lamivudina y número de mutaciones asociadas a multi-resistencia a INTI

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 HIV-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

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

9292



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 ensayo aleatorio, controlado, multicéntrico de pacientes pediátricos infectados por el HIV se llevó a cabo una comparación aleatoria de un régimen posológico que incluía una toma al día frente a dos tomas al día de abacavir y lamivudina. En el ensayo 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), y en comparación con FDC administrado con una comida rica en grasas, en voluntarios sanos (n=30). En el estado de ayuno, no hubo diferencias significativas entre los distintos componentes en cuanto a la cantidad absorbida medida como el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas-tiempo (AUC) y el pico de concentración máxima (C_{máx}). Se ha observado que el efecto de los alimentos no es clínicamente significativo tras la administración de FDC en el estado de ayuno 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.

9 2 9 2



Absorción

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

Distribución

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

Los datos muestran que abacavir y lamivudina penetran en el sistema nervioso central (SNC) y alcanzan el líquido cefalorraquídeo (LCR). Estudios realizados con abacavir muestran una relación de ABC de LCR en relación a plasma entre el 30 y el 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas son 9 veces superiores a la CI_{50} de abacavir de 0,08 $\mu\text{g/ml}$ ó 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 de la administración por vía oral fueron, aproximadamente, de 12%. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el SNC de lamivudina y su relación con la eficacia clínica.

Metabolismo

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de la dosis administrada por vía renal, como compuesto inalterado. Las principales vías metabólicas en el hombre son mediante la alcohol deshidrogenasa y por glucuronidación para producir el ácido 5'-carboxílico y el 5'-glucurónido que representan alrededor del 66% de la dosis 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. La depuración sistémica media de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un clearance predominantemente renal (> 70%) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal, demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. No se recomienda el uso **Kivexa**® en pacientes con un clearance de creatinina < 50 ml/min, ya que no se puede hacer el ajuste de dosis necesario. (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

3292



Farmacocinética intracelular

En un estudio con 20 pacientes infectados por el HIV 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 HIV, 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 $C_{máx24,ss}$) 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 HIV. Adicionalmente, se ha demostrado la eficacia y seguridad de esta combinación administrada una vez al día en un estudio clínico pivotal (CNA30021- Ver **Experiencia Clínica**).

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes con 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 (puntuación Child-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.

Pacientes con insuficiencia renal: Se han obtenido datos farmacocinéticos para abacavir y lamivudina por separado. Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de abacavir inalterado en orina. La farmacocinética de abacavir en pacientes con enfermedad renal en fase terminal es similar a la de pacientes con función renal normal. 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 **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.

Niños: Abacavir se absorbe bien y rápidamente cuando se administran a niños las formulaciones orales. 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.



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

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.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Mutagenicidad y carcinogenicidad

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

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

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

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

Toxicidad con dosis repetida

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

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

Toxicología en la reproducción

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

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

Se demostró la existencia de toxicidad debida a abacavir para el embrión en desarrollo y para el feto en ratas pero no en conejos. Estos hallazgos incluyeron una disminución del peso corporal fetal, edema

AS



9 2 9 2

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 teratogéno de abacavir debido a su toxicidad embriofetal.

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Adultos, adolescentes y niños de 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 **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 farmacocinéticas**).

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

Forma 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

929
A.N.M.A.
FG.
MESA DE E: TR: H: S

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

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las recomendaciones nacionales, para prevenir la transmisión.

Reacciones de hipersensibilidad (Ver también REACCIONES ADVERSAS)

Abacavir está asociado a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) (ver **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 algunos 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 tanto, se debe seguir lo siguiente:

- Se debe documentar 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 (ej: Ziagenavir®, Tricivir®, 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** (ej: Ziagenavir®, Tricivir®, 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 ensayos clínicos y la experiencia postcomercialización. 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.**

En casi todas las RHS aparecerán fiebre y/o erupción cutánea. Otros signos y síntomas que han sido observados como parte de las RHS 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.

JS

9292



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: Han 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 **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y Propiedades farmacocinéticas**).

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 **CONTRAINDICACIONES**).

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

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

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 HBV ya que el retiro de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis (Ver la información de prescribir de **Heptodine®**).

Dado que abacavir y ribavirina comparten las mismas vías de fosforilación, se ha supuesto una posible interacción intracelular entre estos medicamentos, que podría conducir a una reducción de los

9292



metabolitos intracelulares fosforilados de ribavirina y, como consecuencia potencial, a una menor posibilidad de respuesta virológica sostenida (RVS) de la hepatitis C (HCV) en pacientes coinfectados con HCV y que son tratados con interferón pegilado más RBV. Se han comunicado en la literatura hallazgos clínicos conflictivos sobre la administración conjunta de abacavir y ribavirina. Algunos datos sugieren que los pacientes coinfectados con HIV/HCV, que reciben tratamiento antirretroviral con abacavir, pueden tener riesgo de una menor tasa de respuesta al tratamiento con interferón pegilado/ribavirina. Se debe tener precaución cuando ambos fármacos se administran conjuntamente (Ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Disfunción mitocondrial 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. Han habido informes de disfunción mitocondrial en bebés HIV 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 son 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 (hipertensión, 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 HIV.

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

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

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

Infarto de miocardio: Estudios observacionales han mostrado una asociación entre el infarto de miocardio y el uso de abacavir. Los pacientes estudiados fueron principalmente pacientes tratados previamente con antirretrovirales. Los datos de los estudios clínicos mostraron un número limitado de infartos de miocardio y no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. En general los datos disponibles de cohortes observacionales y de estudios aleatorizados muestran algunas contradicciones, por lo que no se puede confirmar ni negar una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto de miocardio. Hasta la fecha, no hay un mecanismo biológico establecido que explique un aumento



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

Interacciones: **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 **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Abacavir y lamivudina no son metabolizados significativamente por enzimas del citocromo P450 (tales como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6), tampoco inhiben o inducen este sistema enzimático. Por lo tanto, hay una baja probabilidad de interacciones con antirretrovirales inhibidores de la proteasa, no-nucleósidos y otros medicamentos metabolizados por enzimas del citocromo P450.

Kivexa® no debe tomarse con ningún otro medicamento que contenga lamivudina (ver **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		

9292



Cimetidina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa poco probable. Cimetidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	de dosis
CITOTÓXICOS		
Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada. La lamivudina <i>in vitro</i> inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre la lamivudina y la cladribina.	Por lo tanto, se desaconseja el uso concomitante de lamivudina con cladribina (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
OPIOIDES		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg una vez al día durante 14 días/ 600 mg en dosis única, a continuación 600 mg dos veces al día durante 14 días)	Abacavir: AUC ↔ C _{máx} ↓ 35% Metadona: CL/F ↑22%	No se requiere ajuste de dosis de Kivexa ®. El ajuste de la dosis de metadona es poco probable en la mayoría de los pacientes; ocasionalmente puede que sea necesario la retitulación de la metadona.
Metadona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
RETINOIDES		
Compuestos retinoides (ej. 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 (ej. isotretinoína)/Lamivudina No hay estudios sobre interacciones de medicamentos	Interacción no estudiada.	
ANTIVIRALES		
Ribavirina/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial teórico para reducir los metabolitos intracelulares fosforilados.	Se debe tener precaución cuando ambos fármacos se administran conjuntamente (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

CG



MISCELÁNEA		
Etanol/Abacavir (0,7 g/kg en dosis única/ 600 mg en dosis única)	Abacavir: AUC ↑41% Etanol: AUC ↔ (Inhibición de la alcohol deshidrogenasa)	No se requiere un ajuste de dosis.
Etanol/Lamivudina	Interacción no estudiada.	

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

Población pediátrica: Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

Embarazo

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV en mujeres embarazadas y en consecuencia, para reducir el riesgo de transmisión vertical del HIV al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos 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 **Datos preclínicos sobre seguridad**). Los principios activos de **Kivexa**[®] pueden inhibir la replicación del ADN celular y abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. 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 HIV 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 HIV, se puede afirmar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas para HIV 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 madres infectadas por el HIV no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia con el fin de evitar la transmisión del HIV.

Fertilidad

9292



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

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 ellas 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 HIV, o si son consecuencia de la enfermedad subyacente.

Muchas de las reacciones 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 **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.

Listado de reacciones adversas tabuladas

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 inmunológico	<i>Frecuentes:</i> Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y 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	<i>Frecuentes:</i> Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea

9292



	casos de pancreatitis, si bien no es seguro que exista una relación causal con el tratamiento con abacavir	Raras: Aumento de la amilasa en suero. Se han comunicado casos de pancreatitis
Trastornos hepatobiliares		Poco frecuentes: Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (TGO/TGP), Raras: Hepatitis
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Erupción cutánea (sin síntomas sistémicos) Muy raras: Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	Frecuentes: Erupción cutánea, alopecia Raras: Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Frecuentes: Artralgia, alteraciones musculares Raras: Rabdomiólisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuentes: Fiebre, letargo, fatiga	Frecuentes: Fatiga, malestar, fiebre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad a abacavir

Los signos y síntomas de las RHS se describen a continuación. Estos se han identificado o bien en los ensayos clínicos o en vigilancia postcomercialización. Aquellos que se han notificado en **al menos un 10%** de 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>Urológicas</i>	Creatinina elevada, fallo renal

929



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 (ej. 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Síndrome reconstitución inmune

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

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por HIV o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (Ver **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 ensayo ARROW (COL 105677) donde 669 pacientes pediátricos infectados por HIV-1 (de 12 meses a ≤ 17 años) recibieron abacavir y lamivudina ya sea una o dos veces al día (ver **Propiedades farmacodinámicas**). Dentro de esta población, 104 pacientes pediátricos infectados 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.

Reporte de presuntas reacciones adversas: el reporte de presuntas reacciones adversas luego de la aprobación del medicamento es importante. Esto permite el monitoreo constante del riesgo/ beneficio del medicamento.

SOBREDOSIS

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

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

0202



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

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

Temperatura ambiente, hasta 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.421.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

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

Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., España.

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

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

SmPC EMA abril 2016

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

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

9 29 2



Información para el paciente

KIVEXA®
ABACAVIR 600 mg
LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

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

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

IMPORTANTE — Reacciones de hipersensibilidad

Kivexa® contiene abacavir (que es también el principio activo de medicamentos como **Tricivir®**, **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 empezar a tomar **Kivexa®**
3. Cómo tomar **Kivexa®**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **Kivexa®**
6. Contenido del envase e información adicional

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

Kivexa® se utiliza en el tratamiento de la infección producida por el HIV (virus de la inmunodeficiencia humana) en adultos, adolescentes y niños que pesan al menos 25 kg.

Kivexa® contiene dos principios activos que se usan para el tratamiento de la infección producida por el HIV: abacavir y lamivudina. Ambos pertenecen a un grupo de medicamentos antirretrovirales denominados *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos* (INTIs).

Kivexa® no cura la infección por el HIV; 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.

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

9292



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

No tome Kivexa®

- si es **alérgico** (*hipersensible*) a abacavir (o a cualquier otro medicamento que contenga abacavir — ej. **Tricivir®**, **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 piensa 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 HIV 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 hepatitis B no deje de tomar **Kivexa®** sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar)
- si tiene un **sobrepeso** importante (especialmente si es mujer)
- si tiene algún un **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, 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 HIV 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 HIV" en la sección 4 de este prospecto.

Proteja a otras personas

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

Uso de Kivexa® con otros medicamentos

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 HIV**
- otros medicamentos que contengan lamivudina, utilizados para tratar la **infección por HIV 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.

- **ribavirina**, para el tratamiento de la **hepatitis C**. Abacavir puede hacer que la combinación de ribavirina e interferón pegilado sea menos eficaz en la reducción de los niveles del virus de la hepatitis C en el cuerpo.

Informe a su médico si está tomando ribavirina.

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 NRTIs durante el embarazo, los beneficios de la protección contra el HIV superaron a los riesgos de efectos adversos.

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con Kivexa® comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

Lactancia

Las mujeres infectadas por el HIV no deben dar el pecho a sus hijos, porque la infección por HIV puede pasar al bebé a través de la leche materna. Una pequeña cantidad de los ingredientes de Kivexa® pueden pasar a la leche materna.

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

Consulte con su médico inmediatamente.

Se aconseja a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con Kivexa® comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

ACS

Conducción y uso de máquinas

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

Consulte con su médico acerca de su capacidad para conducir o manejar máquinas mientras está tomando **Kivexa®**.

Información importante sobre algunos de los componentes de Kivexa®

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

3. Cómo tomar Kivexa®

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

La dosis recomendada de Kivexa® para adultos, adolescentes y niños que pesan al menos 25 kg 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 HIV.

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

Si toma más Kivexa® del que debe

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

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

Si olvida tomar Kivexa®

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

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Es importante tomar **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 por otra enfermedad:

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

As

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 frente al HIV, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de **Kivexa**[®] o de otros medicamentos que esté tomando, o es debido a un efecto propio de la enfermedad producida por el HIV. **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 HIV.

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

Reacciones de hipersensibilidad

Kivexa[®] contiene **abacavir** (principio activo que también está presente en **Tricivir**[®], **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 ensayo clínico que no presentaban el gen HLA-B*5701 desarrollaron una reacción de hipersensibilidad.

¿Cuáles son los síntomas?

Los síntomas más frecuentes son:

- **fiebre y erupción cutánea.**

Otros signos frecuentemente observados son:

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

Otros síntomas pueden incluir:

Dolor en las articulaciones o músculos, hinchazón del cuello, dificultad respiratoria, dolor de garganta, tos, dolor de cabeza ocasional, inflamación en los ojos (*conjuntivitis*), úlceras bucales, presión sanguínea baja y 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 que lo hagan 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 (ej. **Tricivir®**, **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 por otra enfermedad:

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

Ocasionalmente, las reacciones de hipersensibilidad se han desarrollado en personas que vuelven a tomar abacavir, tras haber tenido un sólo síntoma de los incluidos en la Tarjeta de Advertencia 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 con su médico o farmacéutico.

El envase de **Kivexa®** incluye una Tarjeta de Advertencia 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 pacientes:

- reacción de hipersensibilidad
- dolor de cabeza
- vómitos
- 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** pacientes 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** pacientes:

- 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** pacientes:

- 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 con 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 HIV

Los tratamientos combinados, como **Kivexa®**, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento para el HIV.

Síntomas de infección e inflamación

Se pueden reactivar viejas infecciones.

Las personas con infección avanzada por el HIV (SIDA) tienen un sistema inmunitario 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 inmunitario debilitado antes de que se comenzara el tratamiento. Después de comenzar el tratamiento, el sistema inmunológico 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 inmunológico se vuelve más fuerte, también puede atacar tejidos sanos (*trastornos autoinmunitarios*). Los síntomas de los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después de comenzar a tomar medicamentos para tratar la infección por el HIV. 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 usted 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 HIV 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 unos medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario 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.

Comunicación de efectos adversos

9 2 9 2



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

"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"

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

5. Conservación de 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.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de 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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

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

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

Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome S.A., España.

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

SmPC EMA abril 2016

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

ACS



LOGO GSK
LOGO VIIV

9 2 9 2

AS