



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-148417875-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2023-148417875-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SELMIVIR / ABACAVIR - LAMIVUDINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ABACAVIR (COMO abacavir sulfato 704 mg) 600 mg – LAMIVUDINA 300 mg; aprobada por Certificado N° 56.195.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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 sus modificatorias.

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHMOND SACIF propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SELMIVIR / ABACAVIR - LAMIVUDINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ABACAVIR (COMO ABACAVIR SULFATO 704 mg) 600 mg – LAMIVUDINA 300 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2024-05488648-APN-DERM#ANMAT e IF-2024-05488435-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-05488261-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-05487979-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.195, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos.

Cumplido, archívese.

EX-2023-148417875-APN-DGA#ANMAT

Js

ae



**SELMIVIR®**

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**SELMIVIR®  
LAMIVUDINA 300 mg  
ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Todos los blísteres son codificados con N° de lote y fecha de vencimiento.

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-148417875 ROT PRIM

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.16 14:21:33 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.16 14:21:33 -03:00



**SELMIVIR®**

**PROYECTO DE RÓTULO**

**SELMIVIR®  
LAMIVUDINA 300 mg  
ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

Vencimiento

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	300,0 mg
Abacavir (como sulfato)	600,0 mg
Almidón de Maíz Pregelatinizado	143,5 mg
Croscarmelosa sódica	67,50 mg
Celulosa microcristalina PH 102	40,50 mg
Talco	39,00 mg
Celulosa microcristalina PH 200	54,00 mg
Estearato de Magnesio	13,50 mg
Hidroxipropilmetil celulosa	9,75 mg
PEG 8000	2,7 mg
Dióxido de titanio	0,5025 mg
Lactosa micronizada	4,95 mg
Óxido de hierro rojo	0,0975 mg

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Selmivir® se administra por vía oral.

**PRESENTACIÓN**

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperatura hasta 30°C.



**SELMIVIR®**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

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

**CERTIFICADO N° 56.195  
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,  
Provincia de Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico**

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

**Elaborado y acondicionado en:  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.**

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





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-148417875 ROT SEC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.16 14:21:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.16 14:21:12 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**SELMIVIR®  
LAMIVUDINA 300 mg  
ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
Vía Oral**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	300,0 mg
Abacavir (como sulfato)	600,0 mg
Almidón de Maíz Pregelatinizado	143,5 mg
Croscarmelosa sódica	67,50 mg
Celulosa microcristalina PH 102	40,50 mg
Talco	39,00 mg
Celulosa microcristalina PH 200	54,00 mg
Estearato de Magnesio	13,50 mg
Hidroxipropilmetil celulosa	9,75 mg
PEG 8000	2,7 mg
Dióxido de titanio	0,5025 mg
Lactosa micronizada	4,95 mg
Óxido de hierro rojo	0,0975 mg

**ACCION TERAPEUTICA**

Combinación de antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH.

Código ATC: J05AR02



## INDICACIONES

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

Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se debe llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B\*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial. Abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B\*5701.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Abacavir y lamivudina son inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa de nucleósidos (INTIs) y potentes inhibidores selectivos de VIH-1 y VIH-2 (LAV2 y EHO). Tanto abacavir como lamivudina son metabolizados secuencialmente por quinasas intracelulares a su respectivo 5'-trifosfatos (TP) los cuales son las fracciones activas. Lamivudina-TP y Carbovir-TP (la forma trifosfato de abacavir) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa reversa (TR) del VIH.

Sin embargo, su principal actividad antiviral es a través de la incorporación de la forma monofosfato en la cadena ADN viral, resultando en terminación de la cadena. Abacavir y lamivudina trifosfatos muestran significativamente una menor afinidad por las ADN polimerasas de la célula huésped.

No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: didanosina, nevirapina y zidovudina). La actividad antiviral de abacavir en cultivo celular no se vio antagonizada cuando se combinó con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs) didanosina, emtricitabina, estavudina, tenofovir o zidovudina, el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI) nevirapina o el inhibidor de la proteasa (IP) amprenavir.

### Actividad antiviral *in vitro*

Tanto abacavir como lamivudina han demostrado inhibir la replicación de las cepas de laboratorio y aislados clínicos del VIH en algunos tipos de células, incluyendo las líneas de células T transformadas, monocitos /líneas derivadas de macrófagos y cultivos primarios de linfocitos sanguíneos periféricos activados (PBLs) y monocitos /macrófagos. La concentración de fármaco necesaria para conseguir un efecto sobre la replicación viral en un 50% (CE<sub>50</sub>) o la concentración inhibitoria media (CI<sub>50</sub>) varió según el tipo de virus y la célula huésped.

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

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

Las muestras de VIH-1 basales de sujetos no tratados previamente sin sustituciones de aminoácidos asociados con *resistencia* han sido evaluadas utilizando tanto el Antivirograma Virco® multiciclo como el Monograma Biosciences PhenoSense® de ciclo único.

Éstos resultaron en valores de la mediana de CE<sub>50</sub> de 0,912 µM (intervalo: 0,493 a 5,017 µM) y 1,26 µM (intervalo de 0,72 a 1,91 µM), respectivamente, para abacavir, y en valores de la mediana de CE<sub>50</sub> 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 fenotípicos de sensibilidad de los aislados clínicos de pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve) con el grupo M del VIH-1 subtipos no-B en tres estudios, han evidenciado cada uno que todos los virus fueron totalmente susceptibles a abacavir y lamivudina; un estudio de 104 cepas que incluyeron los subtipos A y A1 (n = 26), C (n = 1), D (n = 66), y las formas recombinantes circulantes (FRC), AD (n = 9), CD (n = 1), y un complejo recombinante\_cpx intersubtipo (n = 1), un segundo estudio de 18 cepas incluyendo subtipo G (n = 14) y FRC\_AG (n = 4), y un tercer estudio de seis cepas (n = 4 FRC\_AG, n = 1 A y n = 1 no determinado).

Los aislados VIH-1 (FRC01\_AE, n = 12; FRC02\_AG n = 12; y subtipo C o FRC\_AC, n = 13) de 37 pacientes no tratados en África y Asia fueron sensibles a abacavir (cambio CI<sub>50</sub> <2,5 veces) y lamivudina (cambio CI<sub>50</sub> <3,0 veces), a excepción de dos cepas FRC02\_AG con cambios de 2,9 y 3,4 veces para abacavir.

Aislados del grupo O procedentes de pacientes no tratados previamente con antivirales analizados para la actividad lamivudina fueron altamente sensibles.

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

**Resistencia:**

Resistencia in vitro

Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 resistentes a abacavir en la cepa de tipo salvaje del VIH 1 (HXB2) y se han relacionado con cambios genotípicos específicos en la región codificante (codones M184V, K65R, L74V y Y115) de la transcriptasa inversa (TI). La selección para la mutación M184V se produjo primero y dio lugar a un aumento de dos veces la  $CI_{50}$ . Continuó con un aumento de las concentraciones del fármaco que dio lugar a la selección de mutantes TI dobles 65R/184V y 74V/184V o mutantes TI triples 74V/115Y/184V.

Dos mutaciones confieren 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 paso con un aislado clínico resistente a zidovudina RTMC también seleccionó para la mutación 184V.

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de M184I ó, más frecuentemente, un cambio de aminoácido en M184V cerca del centro activo de la TI viral. Pases de VIH-1 (HXB2) en presencia de concentraciones crecientes de 3TC dan lugar a un nivel alto de virus resistentes a lamivudina (> 100 a > 500 veces) y la M184I TI o mutación V es rápidamente seleccionada. La  $CI_{50}$  para el tipo salvaje HXB2 es de 0,24 a 0,6  $\mu$ M, mientras que la  $CI_{50}$  para M184V que contenga HXB2 es superior a 100 hasta 500  $\mu$ M.

Tratamiento antiviral en función de la resistencia genotípica/fenotípica

Resistencia in vivo (pacientes no tratados previamente - Naïve)

Las variantes M184V ó M184I aparecen en pacientes infectados con VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina.

En ensayos clínicos pivotaes se seleccionaron aislados 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 1). 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%).

Tabla 1 – Resistencia *in vivo* para pacientes naïve

Tratamiento	Abacavir + Lamivudina/ Zidovudina	Abacavir + Lamivudina + INNTI	Abacavir + Lamivudina + IP (o IP/Ritonavir)	Total
Número de pacientes	282	1.094	909	2.285
Número de fracasos virológicos	43	90	158	306
Número de genotipos en tratamiento	40 (100%)	51 (100%) <sup>1</sup>	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
MATs <sup>2</sup>	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

<sup>1</sup> Incluye tres fracasos no virológicos y cuatro fracasos virológicos no confirmados

<sup>2</sup>Número de pacientes con mutaciones de análogos de timidina (MATs) ≥1

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

#### Resistencia *in vivo* (pacientes tratados previamente)

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

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

presentaron T215Y/F, 45 (27%) presentaron M41L, 30 (18%) presentaron K70R y 25 (15%) presentaron D67N. K65R no apareció y L74V e Y115F fueron poco frecuentes ( $\leq 3\%$ ). El modelo de regresión logística del valor predictivo para el genotipo (ajustado según el ARN del VIH-1 plasmático basal [ARNv], el recuento de células CD4+, el número y duración de los tratamientos antirretrovirales previos) mostró que la presencia de 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a ITIAN se relacionó con la respuesta reducida en la Semana 4 ( $p=0,015$ ) ó 4 ó 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.

Tabla 2 – Resistencia *in vivo* para pacientes experimentados

Estado basal de mutación de la transcriptasa inversa	Semana 4 (n = 166)		
	n	Mediana del cambio de ARNv (log <sub>10</sub> 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 (mutaciones análogas a timidina).

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

lamivudina puede realizarse siguiendo los algoritmos de resistencia actualmente recomendados.

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

## FARMACOCINÉTICA

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 ensayo 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 ( $C_{max}$ ). Se ha observado que el efecto de los alimentos no es clínicamente significativo tras la administración de FDC en el estado de ayuno y con alimentos. Estos resultados indican que FDC puede tomarse con o sin alimentos.

*Absorción:* Después de la administración oral, abacavir y lamivudina son rápidamente bien absorbidos en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad absoluta de abacavir y lamivudina oral en adultos es aproximadamente de 83% a 80-85% respectivamente. El tiempo máximo promedio ( $t_{max}$ ) es de aproximadamente 1,5 horas y 1 hora para abacavir y lamivudina respectivamente. Luego de una dosis única de 600 mg de abacavir, el  $C_{max}$  promedio es 4,26  $\mu\text{g/ml}$  (28%) y el  $AUC_{\infty}$  promedio es 11,95  $\mu\text{g.h/ml}$  (21%). Luego de la administración oral a dosis múltiple de lamivudina 300 mg una vez al día durante siete días, el  $C_{max}$  del estado estacionario es 2,04  $\mu\text{g/ml}$  (26%) y el AUC promedio es 8,87  $\mu\text{g.h/ml}$  (21%).

*Distribución:* Estudios con administración intravenosa de abacavir y lamivudina demostraron que el volumen de distribución aparente promedio es 0,8 y 1,3 l/kg respectivamente. Estudios de unión a proteínas plasmáticas *in vitro* indican que, a la concentración terapéutica, abacavir se une en una proporción baja a moderada (49%) a las proteínas plasmáticas humanas, lamivudina exhibe una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéutica y tiene una unión limitada a las proteínas plasmáticas *in vitro* (<36%). Esto indica una baja probabilidad de interacciones con otros medicamentos a través del desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.

Hay datos que demostraron que abacavir y lamivudina penetran en el sistema nervioso central y alcanza el líquido cefalorraquídeo. Estudios con abacavir

demonstraron una relación de líquido cefalorraquídeo con el AUC plasmático de aproximadamente 30 a 44%.

Los valores observados de las concentraciones pico son 9 veces mayores que la  $CI_{50}$  de abacavir de 0,08  $\mu\text{g/ml}$  o 0,26  $\mu\text{M}$  cuando abacavir se administran 600 mg de abacavir dos veces al día. Las relaciones promedio de líquido cefalorraquídeo/concentración de lamivudina en sangre después de 2-4 horas de la administración oral fue aproximadamente del 12%. La real extensión de la penetración de lamivudina en el sistema nervioso central y su relación con alguna eficacia clínica es desconocida.

*Metabolismo:* Abacavir es metabolizado principalmente por el hígado, y el 2% de la dosis administrada es excretada renalmente en forma inalterada. El mecanismo primario del metabolismo es a través de la alcohol deshidrogenasa y por glucuronización para producir el ácido 5'-carboxílico y el 5'-glucurónido que representan aproximadamente el 66% de la dosis excretada en la orina.

El metabolismo de lamivudina es una ruta menor de eliminación, lamivudina es predominantemente aclarada por excreción renal en forma inalterada. La probabilidad de interacciones metabólicas de la lamivudina con drogas es baja debido a la poca extensión del metabolismo hepático (5-10%).

*Eliminación:* El tiempo de vida media del abacavir es aproximadamente de 1,5 horas. Luego de dosis múltiples orales de abacavir 300 mg dos veces al día, no hay acumulación significativa de abacavir. La eliminación de abacavir es vía metabolismo hepático con la excreción siguiente de los metabolitos en la orina. Los metabolitos y el abacavir inalterado suman aproximadamente el 83% de la dosis de abacavir en orina. El remanente se elimina por heces.

El tiempo de vida media de eliminación de lamivudina es 18 a 19 horas. El aclaramiento sistémico promedio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, predominantemente por aclaramiento renal (>70%) por el sistema de transporte de cationes orgánicos. Estudios en pacientes con insuficiencia renal muestran que la eliminación de lamivudina está afectada por la disfunción renal. No se recomienda el uso de Selmivir® en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, ya que no se puede hacer el ajuste de dosis necesario.

### ***Poblaciones especiales***

*Insuficiencia hepática:* No hay datos disponibles del uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática. Los datos farmacocinéticos han sido obtenidos para abacavir y lamivudina por separado.

Abacavir es metabolizado principalmente por el hígado. La farmacocinética de abacavir ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) que recibieron una dosis única de 600 mg de abacavir, la mediana (rango) valor AUC fue de 24,1 (10,4 a 54,8)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ . Los resultados (IC 90%) indicaron que, por término medio, el AUC de abacavir aumentó 1,89 veces (1,32; 2,70) y que la semivida 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.

Basándonos en los datos obtenidos para abacavir, Selmivir® no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Insuficiencia renal: Los datos farmacocinéticos han sido obtenidos para lamivudina y abacavir por separado. Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado con aproximadamente un 2% del abacavir excretado sin cambios en la orina. La farmacocinética de abacavir en pacientes en el último estadio de la enfermedad renal es similar a los pacientes con función renal normal.

Estudios con lamivudina muestran que las concentraciones plasmáticas (AUC) están aumentadas en pacientes con disfunción renal debido al aclaramiento disminuido. No se recomienda el uso de Selmivir® en pacientes con un aclaramiento de creatinina  $< 30$  ml/min, ya que no se puede hacer el ajuste de dosis necesario.

Pacientes geriátricos: No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes mayores a 65 años.

Niños: Abacavir se absorbe bien y rápidamente cuando se administran a niños en forma oral. Los estudios farmacocinéticos pediátricos han demostrado que la administración de la dosis una vez al día proporciona un  $\text{AUC}_{24}$  equivalente a la administración dos veces al día de la dosis diaria total.

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  $\text{AUC}_{24}$  equivalente a la dosis dos veces al día de la misma dosis diaria total.



## POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN– MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Forma de administración

Vía oral.

Selmivir® se puede tomar con o sin alimentos.

### Adultos, adolescentes y niños que pesen al menos 25 Kg

La dosis habitual para adultos y adolescentes es de un comprimido una vez al día.

### Niños por debajo de 25 Kg

Selmivir® no debe administrarse en adultos o adolescentes que pesen menos de 25 kg porque es un comprimido de dosis fija a la que no puede reducirse la dosis.

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

### 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 Selmivir® en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min ya que no se puede hacer el ajuste de la dosis necesario. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, la exposición a lamivudina aumenta significativamente en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.

#### *Insuficiencia hepática*

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. No hay datos clínicos

disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, por lo tanto, el empleo de Selmivir® no está recomendado a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child- Pugh 5-6) se requiere un control estrecho, incluyendo una monitorización de los niveles de abacavir en plasma si es posible.

#### *Población pediátrica*

La seguridad y la eficacia de Selmivir® en niños que pesen menos de 25 kg no se ha establecido. No puede hacerse ninguna recomendación posológica.

### **CONTRAINDICACIONES**

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada a cualquiera de los componentes del producto.

### **ADVERTENCIAS**

#### **Reacción de hipersensibilidad:**

Abacavir está asociado a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas por fiebre y/o erupción con otros síntomas que indican implicación multiorgánica. 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, las RHS con abacavir se notificaron con menor frecuencia en pacientes que no eran portadores de este alelo.

Por lo tanto, se debe seguir lo siguiente:

Se debe documentar el estatus del HLA-B\*5701 antes de iniciar el tratamiento

Selmivir® nunca se debe iniciar 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.

Selmivir® se debe interrumpir inmediatamente, incluso en ausencia del alelo HLA-B\*5701 si se sospecha de RHS. El retraso en la interrupción del tratamiento con Selmivir® tras el comienzo de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que pueda ser potencialmente mortal.

Tras la interrupción del tratamiento con Selmivir® por razones de sospecha de RHS, no se debe reiniciar el tratamiento con Selmivir® ni con ningún otro medicamento que contenga abacavir (ej: Ziagen, Trizivir, Triumeq).

Los pacientes a los que se les diagnosticó hipersensibilidad deben discontinuar el tratamiento inmediatamente. Este medicamento, o cualquier otro que contenga abacavir, no debe volver a administrarse en estos pacientes, ya que el recomienzo con abacavir permite el regreso de los síntomas dentro de pocas horas. Esta recurrencia es más severa que la presentación inicial y puede incluir hipotensión riesgosa y muerte.

Con el fin de evitar un reinicio del tratamiento con abacavir, a los pacientes que hayan sufrido una sospecha de RSH a abacavir se les debe indicar que se deshagan de los comprimidos de Selmivir® que les queden.

Como la reacción de hipersensibilidad aparece normalmente dentro de las primeras seis semanas de tratamiento con abacavir, aunque pueden ocurrir durante la terapia en cualquier momento, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente.

En casi todas las RSH aparecerán fiebre y/o erupción. Otros signos y síntomas que han sido observados como parte de las RHS incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales. De forma importante, estos síntomas pueden dar lugar a que se diagnostique equivocadamente una RSH como una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis.

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

Raramente, pacientes que han interrumpido el tratamiento con abacavir por otras razones que no eran síntomas de RHS también han sufrido reacciones potencialmente mortales al cabo de unas horas tras reiniciar el tratamiento con abacavir. 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 la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular.

Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento de VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

**Pancreatitis:** Se ha reportado, aunque no se conoce la relación causal con el

tratamiento con lamivudina y abacavir.

**Terapia triple nucleosídica:** Se ha reportado una alta tasa de falla virológica y de emergencia de resistencia en un estado temprano cuando abacavir y lamivudina se combinaron con tenofovir disoproxil fumarato, a través de régimen de una dosis diaria.

El riesgo de fracaso virológico con Selmivir® puede ser mayor que con otras opciones terapéuticas.

**Enfermedad hepática:** La seguridad y la eficacia del medicamento no han sido establecidas en pacientes con desórdenes subyacentes del hígado significativos. El medicamento no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis activa crónica, tuvieron un aumento de la frecuencia de anomalías de la función hepática durante la terapia de combinación antirretroviral y deben ser monitoreados según la práctica estándar. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en esos pacientes, debe considerarse la interrupción o discontinuación del tratamiento.

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

Pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia de combinación antirretroviral tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente fatales. En caso de tratamiento antivírico concomitante para hepatitis B o C por favor consulte también la información relevante del producto para estos medicamentos.

Si el medicamento se suspende en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B, se recomienda monitoreo periódico de los tests de función hepática y de marcadores de replicación de HBV, ya que el retiro de la lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

**Disfunción mitocondrial tras la exposición *in útero*:** Los análogos nucleosídicos y nucleotídicos pueden afectar la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativos expuestos *In útero* y/o posparto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas reportadas son desórdenes hematológicos (anemia, neutropenia) y metabólicos

(hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones son frecuentemente transitorias. Se reportaron raramente algunos desórdenes neurológicos de inicio tardío (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Se desconoce si los desórdenes son transitorios o permanentes.

Cualquier niño expuesto en el útero a los nucleótidos o análogos de nucleósidos, incluso niños VIH-negativos, deben ser monitoreados clínicamente y con ensayos de laboratorio y debe investigarse en ellos posible disfunción mitocondrial en caso de signos o síntomas relevantes que muestren hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos.

Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

**Síndrome de reactivación inmune:** En pacientes infectados con VIH con inmunodeficiencia severa al momento de la institución de la terapia antirretroviral combinada, puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos asintomáticos u oportunistas residuales y causar condiciones clínicas serias o agravamiento de los síntomas.

Típicamente, estas reacciones fueron observadas dentro de las primeras semanas o meses de iniciación de la terapia antirretroviral combinada. Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas focales y/o generalizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo denominado PCP).

Cualquier síntoma inflamatorio debería ser evaluado y se debe iniciar tratamiento cuando sea necesario. Se han reportado también desordenes autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) que ocurren en el marco de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir varios meses después del inicio del tratamiento.

**Osteonecrosis:** Aunque la etiología se considera multifactorial (incluyendo el uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión severa, índice de masa corporal más alto) se reportaron casos de osteonecrosis particularmente en pacientes con enfermedad de VIH avanzada y/o exposición por largo tiempo a la terapia antirretroviral combinada. Los pacientes deben ser advertidos de consultar a su médico si experimentan molestias en las articulaciones y dolor, rigidez o dificultad en los movimientos.

**Infecciones oportunistas:** Los pacientes deben ser advertidos que este medicamento o cualquier otra terapia antirretroviral no cura la infección por VIH y que pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones. Por lo tanto,

los pacientes deben mantenerse bajo estrecho control clínico por médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

**Transmisión del VIH:** Los pacientes deben ser advertidos que no se ha probado que la terapia antirretroviral actual, incluyendo este medicamento, prevenga el riesgo de transmisión de VIH a otras personas a través de contacto sexual o contaminación sanguínea. Se deben tomar las precauciones correspondientes.

**Infarto de miocardio:** En un estudio epidemiológico, observacional, prospectivo diseñado para investigar la frecuencia de infarto de miocardio bajo terapia antirretroviral comparada, el uso de abacavir dentro de los 6 meses previos se correlacionó con un aumento en el riesgo de infarto de miocardio. En un análisis en pool no se observó riesgo en exceso en sujetos tratados con abacavir comparado con los sujetos control. En suma, los datos disponibles del cohorte observacional y de los estudios clínicos no son conclusivos.

Como precaución, se debe considerar el riesgo subyacente de enfermedad coronaria cardíaca cuando se prescribe terapias antirretrovirales que incluyen abacavir y se debe tomar acciones para minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y el hábito de fumar).

Además, cuando se trata a pacientes con un alto riesgo cardiovascular se deben considerar opciones de tratamiento alternativas al régimen que contiene abacavir.

**Administración en sujetos con insuficiencia renal moderada:** Los pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que reciben este medicamento pueden experimentar una exposición a lamivudina (AUC) de 1,6 a 3,3 veces mayor que los pacientes con un aclaramiento de creatinina  $\geq 50$  ml/min. No hay datos de seguridad de ensayos controlados aleatorizados que comparen este medicamento con los componentes individuales en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que recibieron lamivudina con dosis ajustada. En los ensayos de registro originales de lamivudina en combinación con zidovudina, las exposiciones más altas de lamivudina se asociaron con tasas más altas de toxicidad hematológica (neutropenia y anemia), aunque las suspensiones de tratamiento debido a neutropenia o anemia ocurrieron en  $<1\%$  de los sujetos. Pueden ocurrir otros eventos adversos relacionados con lamivudina (como trastornos gastrointestinales y hepáticos).

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina sostenido entre 30 y 49 ml/min que reciben Selmivir® deben ser monitorizados para detectar acontecimientos adversos relacionados con lamivudina, en particular toxicidades hematológicas. Si se desarrolla una nueva neutropenia o anemia, o un empeoramiento de cualquiera de

ellas, se recomienda un ajuste de dosis de lamivudina, conforme a su ficha técnica, lo cual no puede conseguirse con Selmivir®. Se debe suspender la administración de Selmivir® y se deben emplear los componentes individuales (monofármacos) para establecer la pauta de tratamiento.

## PRECAUCIONES

### Lactosa

Los comprimidos de Selmivir® contienen lactosa, por lo que pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### Interacciones

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

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina.

### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Este medicamento contiene abacavir y lamivudina, por lo tanto, cualquier interacción identificada para cada uno individualmente son relevantes. Estudios clínicos mostraron que no hay interacciones clínicamente significativas 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 se metabolizan significativamente por enzimas citocromales P 450 (como CYP3A4, CYP2C9 ó CYP2D6) ni inducen ni inhiben este sistema enzimático. Abacavir muestra un limitado potencial para inhibir el metabolismo mediado por CYP3A4 y se ha demostrado *in vitro* que no inhibe las enzimas CYP2C9 o CYP 2D6. Los estudios *in vitro* han demostrado que el abacavir tiene potencial para inhibir el citocromo P450 1A1 (CYP1A1).

Por lo tanto, hay un pequeño potencial de interacciones con antirretrovirales inhibidores de la proteasa, no nucleosídicos y cualquier otro medicamento metabolizado principalmente por enzimas P 450.

Selmivir® no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina.

Las interacciones enumeradas abajo no son exhaustivas, pero son representativas del tipo de medicamentos con los cuales hay que tener cuidado.

Tabla 3 – Interacciones medicamentosas

Fármacos por área terapéutica	Interacción Cambio de media geométrica (%) (Mecanismo posible)	Recomendación relativa a la administración concomitante
<b>Medicamentos antirretrovirales</b>		
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	Interacción no estudiada	Debido a las similitudes, Selmivir® no debe ser administrado de forma concomitante con otros análogos de citidina, como la emtricitabina.
<b>Medicamentos antiinfecciosos</b>		
Trimetoprima/Sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir	Interacción no estudiada	No es necesario ajustar la dosis de Selmivir®. Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deben ser vigilados clínicamente. No se han estudiado dosis altas de Trimetoprima/Sulfametoxazol para el tratamiento de neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) y la toxoplasmosis, por lo que se debe evitar.
Trimetoprima/Sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg en dosis única)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibición del transporte de cationes orgánicos)	
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifampicina/Abacavir	Interacción no estudiada Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis
Rifampicina/Lamivudina	Interacción no estudiada	
<b>Anticonvulsivos</b>		
Fenobarbital/Abacavir	Interacción no estudiada Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis
Fenobarbital/Lamivudina	Interacción no estudiada	
Fenitoína/Abacavir	Interacción no estudiada	Los datos son insuficientes para



	Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT	recomendar un ajuste de dosis.  Monitorizar las concentraciones de fenitoína.
Fenitoína/Lamivudina	Interacción no estudiada	
<b>Antihistamínicos (antagonistas del receptor H<sub>2</sub> de histamina)</b>		
Ranitidina/Abacavir	Interacción no estudiada	No se requiere un ajuste de dosis
Ranitidina/Lamivudina	Interacción no estudiada.  Interacción clínicamente significativa poco probable. Ranitidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal	
Cimetidina/Abacavir	Interacción no estudiada	No se requiere un ajuste de dosis
Cimetidina/Lamivudina	Interacción no estudiada.  Interacción clínicamente significativa poco probable. Cimetidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal	
<b>Citotóxicos</b>		
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.
<b>Opiáceos</b>		
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 $\leftrightarrow$ C <sub>máx</sub> ↓35%  Metadona: CL/F ↑22%	No se requiere un ajuste de dosis de Selmivir®.  El ajuste de la dosis de metadona es poco probable en la mayoría de los pacientes; ocasionalmente puede que sea necesaria la reevaluación de la metadona.
Metadona/Lamivudina	Interacción no estudiada	
<b>Retinoides</b>		
Compuestos retinoides (Ej. isotretinoína)/Abacavir	Interacción no estudiada.  Posible interacción dado que comparten la misma vía de eliminación a través de la alcohol	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis

	deshidrogenasa	
Compuestos retinoides (Ej. isotretinoína)/Lamivudina No hay estudios sobre interacciones de medicamentos	Interacción no estudiada	
<b>Miscelánea</b>		
Etanol/Abacavir (0,7g/kg en dosis única/600 mg en dosis única)	Abacavir AUC ↑41% Etanol: AUC ↔ (Inhibición de la alcohol deshidrogenasa)	No se requiere un ajuste de dosis
Etanol/Lamivudina	Interacción no estudiada	
Solución de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudina	Dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral.  Lamivudina: AUC ↓14%; 32%; 36% C <sub>máx</sub> ↓28%; 52%; 55%	Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de Selmivir® con medicamentos que contienen sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p. ej. Xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar una monitorización más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica.
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑  <i>In vitro</i> , abacavir inhibe CYP1A1. La administración conjunta de una dosis única de riociguat (0,5 mg) a pacientes con VIH que recibieron la combinación de abacavir/dolutegravir/lamivudina (600 mg/50 mg/300 mg una vez al día) produjo un incremento del AUC <sub>(0-∞)</sub> de riociguat de aproximadamente tres veces en comparación con el AUC <sub>(0-∞)</sub> histórico de riociguat notificado en sujetos sanos.	Es posible que sea necesario reducir la dosis de riociguat.  Consulte la información de prescripción de riociguat para las recomendaciones de dosificación.

Abreviaturas: ↑=aumento; ↓=disminución; ↔=ningún cambio significativo; AUC=área bajo la curva de concentraciones en función del tiempo; C<sub>máx</sub>=concentración máxima observada; CL/F= aclaramiento oral aparente

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Empleo en embarazo**

Categoría C.

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

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 lamivudina/abacavir en el embarazo, sin embargo, en base a esos datos, el riesgo malformativo en los seres humanos es poco probable.

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

#### *Disfunción mitocondrial*

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado *in vitro* e *in vivo* que causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *intraútero* y/o posparto a análogos de nucleósidos

### **Empleo en lactancia**

Se recomienda que mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

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

Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas frente al VIH, se puede afirmar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH son muy bajas (<4% de las concentraciones séricas maternas) y éstas disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad.

No hay datos disponibles sobre la seguridad de abacavir y lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad.

Por lo tanto, se recomienda que las madres no amamenten a sus hijos mientras reciben tratamiento con este medicamento.

### **Empleo en pediatría**

La seguridad y efectividad de Selmivir® no ha sido establecida en pacientes pediátricos menores a 25 kg de peso. No puede hacerse ninguna recomendación posológica.

### **Fertilidad**

Estudios en animales mostraron que ni abacavir, ni lamivudina han tenido ningún efecto sobre la fertilidad

### **Empleo en ancianos**

No hay datos farmacocinéticos disponibles sobre pacientes mayores a 65 años. Tener especial cuidado en este grupo etario ya que la edad está asociada a cambios como la disminución en la función renal y alteración de los parámetros hematológicos.

### **Empleo en insuficiencia renal**

No está recomendado el uso de Selmivir® en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min ya que no se puede hacer el ajuste de la dosis necesario. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, la exposición a lamivudina aumenta significativamente en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.

### **Empleo en insuficiencia hepática**

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, por lo tanto, el uso del medicamento no se recomienda a menos que se considere necesario.

En pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) se requiere estrecho monitoreo y si fuera factible, se recomienda monitorear los niveles plasmáticos de abacavir.

### **Efectos en la capacidad para conducir y el uso de máquinas**

No hay estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y el uso de máquinas. El estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas del medicamento deben ser tenidos en cuenta cuando se considere la capacidad del paciente para conducir u operar maquinaria.

### **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA:**

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**

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

#### **Mutagenicidad y Carcinogénesis**

Ni abacavir, ni lamivudina fueron mutagénicos en pruebas con bacterias, pero al igual que otros análogos de nucleósidos, ambos inhiben la replicación del ADN celular en ensayos *in vitro* en mamíferos tales como el ensayo 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 clítoris de hembras de ambas especies, así como en glándula tiroides de machos de rata y en el hígado, vejiga urinaria, ganglios linfáticos y debajo de la piel de hembras de rata.

La mayoría de estos tumores aparecieron a la concentración de abacavir más elevada de 330 mg/kg/día en ratones y de 600 mg/kg/día en ratas. El tumor de la

glándula del prepucio resultó ser una excepción, apareciendo a una dosis de 110 mg/kg.

La exposición sistémica en el nivel de no-efecto en ratas y ratones fue equivalente a 3 y 7 veces la exposición sistémica en humanos durante el tratamiento. Si bien se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, estos datos sugieren que el riesgo de carcinogenicidad en humanos se ve compensado por el posible beneficio clínico.

### **Toxicidad a dosis repetidas**

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.

### **Toxicidad reproductiva**

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

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

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

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

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.

Los principios activos de lamivudina/abacavir pueden inhibir la replicación del ADN celular y abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. En los seres humanos se ha demostrado que ocurre transferencia placentaria de abacavir y lamivudina.

### **REACCIONES ADVERSAS**

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

Muchas de las reacciones incluidas en la tabla a continuación se producen frecuentemente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción) 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. Muy raramente se han notificado casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y 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.

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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Tabla 4 – Reacciones adversas

<b>Sistema corporal</b>	<b>Abacavir</b>	<b>Lamivudina</b>
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 casos de pancreatitis si bien no es seguro que exista una relación causal con el tratamiento con abacavir	<i>Frecuentes:</i> Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea <i>Raras:</i> Aumento de la amilasa en suero. Se han comunicado casos de pancreatitis
Trastornos hepatobiliares		<i>Poco frecuentes:</i> Aumento transitorio de las enzimas hepáticas (AST, ALT), <i>Raras:</i> Hepatitis
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> erupción (sin síntomas sistémicos) <i>Muy raras:</i> eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	<i>Frecuentes:</i> erupción, alopecia <i>Raras:</i> Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		<i>Frecuentes:</i> Artralgia, alteraciones musculares <i>Raras:</i> Rabdomiólisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	<i>Frecuentes:</i> fiebre, letargo, fatiga	<i>Frecuentes:</i> fatiga, malestar, fiebre

### Descripción de las 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 poscomercialización.

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 (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.



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

Los síntomas relacionados con esta RHS empeoran con el tratamiento prolongado y puede 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, e incluso 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 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.

#### Síndrome de Reconstitución Inmune

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

### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción.

### Población pediátrica

Los datos de seguridad para apoyar la administración de la dosis de una vez al día en pacientes pediátricos vienen de un ensayo clínico donde un número de pacientes pediátricos infectados por VIH-1 (de 12 meses a  $\leq 17$  años) recibieron abacavir y lamivudina ya sea una o dos veces al día. Dentro de esta población, algunos pacientes pediátricos infectados que pesaban al menos 25 kg recibieron abacavir y lamivudina 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.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

Si la sobredosis ocurre, el paciente debe ser monitoreado para evidenciar toxicidad y debe recibir tratamiento de soporte estándar. Ya que lamivudina es dializable, se puede usar hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosis, aunque ello no se ha estudiado. No se conoce si abacavir puede eliminarse por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano, o comunicarse con los centros de Toxicología:*

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

### **PRESENTACIÓN**

Estuches conteniendo: 30 comprimidos recubiertos.

### **CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original, a temperatura hasta 30°C.

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

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

**ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN**

**CERTIFICADO N° 56.195**

**Elaborado y acondicionado en:  
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,  
Provincia de Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico**

**“Ante cualquier inconveniente con el producto, comunicarse con Laboratorios  
Richmond al teléfono (11) 5555-1600 o al correo  
[farmacovigilancia@richmondlab.com](mailto:farmacovigilancia@richmondlab.com)”**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no  
puede repetirse sin una nueva receta médica.”**

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



**Este Medicamento  
es Libre de Gluten**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-148417875 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.16 14:20:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.16 14:20:52 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**SELMIVIR®  
LAMIVUDINA 300 mg  
ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
Vía Oral**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

<b>Lamivudina</b>	<b>300,0 mg</b>
<b>Abacavir (como sulfato)</b>	<b>600,0 mg</b>
Almidón de Maíz Pregelatinizado	143,5 mg
Croscarmelosa sódica	67,50 mg
Celulosa microcristalina PH 102	40,50 mg
Talco	39,00 mg
Celulosa microcristalina PH 200	54,00 mg
Estearato de Magnesio	13,50 mg
Hidroxipropilmetil celulosa	9,75 mg
PEG 8000	2,7 mg
Dióxido de titanio	0,5025 mg
Lactosa micronizada	4,95 mg
Óxido de hierro rojo	0,0975 mg

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este 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.
- 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, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Puede haber nueva información. Este prospecto no toma el lugar de hablar con su médico sobre su condición médica o tratamiento.

### **IMPORTANTE – Reacciones de hipersensibilidad**

**Selmivir® contiene abacavir.** 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 medicamentos que contienen abacavir.

**Debe leer atentamente la información sobre “¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EVENTOS ADVERSOS DE SELMIVIR®?” en este prospecto.**

### **1. ¿QUÉ ES SELMIVIR® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

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

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

Selmivir® no cura completamente la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en el organismo y la mantiene en un nivel bajo. También aumenta el número de células CD4 en sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que desempeñan una importante función ayudando a su organismo a luchar contra la infección.

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

### **2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR SELMIVIR®?**

#### **No tome Selmivir®**

- si es **alérgico** (*hipersensible*) a abacavir, lamivudina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

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

**Consulte a su médico** si piensa que le afecta alguna de estas circunstancias.

**Tenga especial cuidado con Selmivir®**

Algunas personas que toman Selmivir® u otros tratamientos combinados frente al VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- si tiene una **enfermedad hepática moderada o grave**
- si alguna vez ha tenido una **enfermedad hepática**, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar Selmivir® sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar)
- si tiene un **sobrepeso** importante (especialmente si es mujer)
- si tiene algún **problema de riñón**.

**Consulte a su médico antes de empezar a tomar Selmivir® si padece alguna de estas circunstancias.**

Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento.

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 la presión sanguínea alta y la diabetes. No deje de tomar Selmivir® a menos que su médico se lo aconseje.

### **Esté atento a los síntomas importantes**

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

### **Proteja a otras personas**

La infección por el VIH 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 VIH 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 Selmivir® con otros medicamentos**

**Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento**, incluso los medicamentos a base de plantas y los adquiridos sin receta.

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

### **Los siguientes medicamentos no se deben usar junto con Selmivir®:**

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

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

### **Algunos medicamentos interaccionan con Selmivir®**

Éstos incluyen:

- **Fenitoína**, para tratar la **epilepsia**.
- **Informe a su médico** si está tomando fenitoína. Su médico puede necesitar hacerle un seguimiento mientras está tomando Selmivir®.



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

#### **Informe a su médico** si está tomando

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

#### **Embarazo**

**No se recomienda el uso de Selmivir® durante el embarazo.** Selmivir® y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo. **Si ha estado tomando Selmivir®** durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron INTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

#### **Lactancia**

**No se recomienda a las mujeres infectadas por el VIH dar el pecho a sus hijos**, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna. Una pequeña cantidad de los componentes de Selmivir® también puede pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho, o tiene dudas sobre la lactancia: **Consulte con su médico inmediatamente.**

#### **Conducción y uso de máquinas**

Selmivir® 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 Selmivir®

### **Lactosa**

Los comprimidos de Selmivir® contienen lactosa, por lo que pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **3. ¿CÓMO TOMAR SELMIVIR®?**

**Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.** En caso de duda, consulte de nuevo a su médico  
**La dosis recomendada de Selmivir® para adultos, adolescentes y niños que pesen al menos 25 kg o más, es de un comprimido una vez al día.**

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

### **Mantenga un contacto regular con su médico**

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

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

### **Si toma más Selmivir® del que debe**

Si accidentalmente toma más Selmivir® 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.

### **Si olvida tomar Selmivir®**

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 Selmivir® de forma regular, dado que la ingesta irregular de Selmivir® puede incrementar el riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad.

**Si ha interrumpido el tratamiento con Selmivir®**

Si por alguna razón, ha dejado de tomar Selmivir® — 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 Selmivir® o cualquier otro medicamento que contenga abacavir.** Es importante que siga esta advertencia.

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

**4. ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EVENTOS ADVERSOS DE SELMIVIR®?**

Durante el tratamiento frente al 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 frente al VIH por sí mismos. Su médico le 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 VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de Selmivir® o de otros medicamentos que esté tomando, o es debido a un efecto propio de la enfermedad producida por el VIH.

**Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.**

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

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

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

### Reacciones de hipersensibilidad

**Selmivir®** contiene **abacavir**. 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 Selmivir® podría desarrollar una reacción de hipersensibilidad a abacavir, que podría poner en riesgo su vida si continúa tomando Selmivir®.

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

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

Otros signos frecuentemente observados son:

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

Otros síntomas pueden incluir:

- Dolor de las articulaciones o músculos, hinchazón del cuello, dificultad respiratoria, dolor de garganta, tos, dolor de cabeza ocasional, inflamación en el ojo (*conjuntivitis*), úlceras bucales, tensión 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 Selmivir®, pero es más probable que lo hagan en las primeras 6 semanas de tratamiento.

**Contacte con su médico inmediatamente:**

- **si tiene una erupción cutánea**
- **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 Selmivir®.**

**Si ha dejado de tomar Selmivir®**

Si ha dejado de tomar Selmivir® debido a una reacción de hipersensibilidad, **JAMÁS VUELVA a tomar Selmivir® o cualquier otro medicamento que contenga abacavir.** Si lo hace, en cuestión de horas, puede experimentar una bajada de presión arterial que puede representar un riesgo para su vida u ocasionarle la muerte.

Si por alguna razón, ha interrumpido el tratamiento con Selmivir® — 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 Selmivir® o cualquier otro medicamento que contenga abacavir.** Es importante que siga esta advertencia.

Ocasionalmente, las reacciones de hipersensibilidad se han desarrollado en personas que vuelven a tomar abacavir antes de que dejen 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 Selmivir®, puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica por si fuese necesario.

**Efectos adversos frecuentes**

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

- reacción de hipersensibilidad
- dolor de cabeza

- vómitos
- malestar (*náuseas*)
- diarrea
- dolor de estómago
- pérdida de apetito
- cansancio, falta de energía
- fiebre (temperatura elevada)
- sensación de malestar general
- dificultad para conciliar el sueño (*insomnio*)
- dolores musculares y molestias
- dolor de las articulaciones
- tos
- nariz irritada o con exceso de secreción 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** 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 frente al VIH**

Los tratamientos combinados, como Selmivir®, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento frente al VIH.

#### **Síntomas de infección e inflamación Exacerbación de infecciones antiguas**

Las personas con infección avanzada por el VIH (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 VIH. Los síntomas pueden incluir:

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

**Si observa cualquier síntoma de infección e inflamación** o si 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 frente al VIH desarrollan una enfermedad de los huesos llamada *osteonecrosis*. Con esta enfermedad, parte del tejido óseo muere debido a una reducción del aporte de sangre al hueso.

Las personas tienen más probabilidad de padecer esta enfermedad:

- si han estado tomando un tratamiento combinado durante un largo periodo de tiempo
- si también toman 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**

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

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



## 5. CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, a temperatura hasta 30°C.

## 6. PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo: 30 comprimidos recubiertos.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano, o comunicarse con los centros de Toxicología:*

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

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

**ESTE MEDICAMENTO ES LIBRE DE GLUTEN**

**CERTIFICADO N° 56.195**

*“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”*

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,  
Provincia de Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico**

**Elaborado y acondicionado en:  
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.**

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

“Fecha de revisión última.....”



ROZENBERG  
Myriam Judith

Firmado digitalmente por  
ROZENBERG Myriam Judith  
Fecha: 2024.01.05 13:55:03  
-03'00'



Elvira Beatriz Zini

Firmado digitalmente por:

LABORATORIOS RICHMOND  
SACIF

Apoderada

05-01-2024 12:58:11





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-148417875 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.16 14:20:24 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.16 14:20:25 -03:00