



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

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

DISPOSICIÓN Nº 1965

BUENOS AIRES, 18 MAR 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001084-09-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

51

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

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

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



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

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

DISPOSICIÓN N° 1965

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

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

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

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

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

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

Por ello;



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

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

DISPOSICIÓN N° 1965

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SELMIVIR y nombre/s genérico/s LAMIVUDINA - ABACAVIR, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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

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

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

57



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

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

DISPOSICIÓN Nº 1965

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

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

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

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-001084-09-3

DISPOSICIÓN Nº: **1965**

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



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

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1965

Nombre comercial: SELMIVIR.

Nombre/s genérico/s: LAMIVUDINA – ABACAVIR.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: 1) ELABORADOR: VIRGILIO 844/56 DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (DONATO ZURLO Y CIA SRL); 2) ELABORADOR ALTERNATIVO: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (VICROFER SRL); 3) ACONDICIONADOR: AZCUENAGA 3944/54, VILLA LYNCH, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ARGENPACK S.A.); y 4) ACONDICIONADOR ALTERNATIVO: CORONEL M. CHILAVERT 1124/26 DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ARCANO SA).

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

97
,



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

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

1965

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: SELMIVIR.

Clasificación ATC: J05AR02.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR HIV EN COMBINACION CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES.

Concentración/es: 300.0 MG de LAMIVUDINA, 704.0 MG de ABACAVIR SULFATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LAMIVUDINA 300.0 MG, ABACAVIR SULFATO 704.0 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 13.5 MG, TALCO 39.0 MG, DIOXIDO DE TITANIO 0.5025 MG, CROSCARMELOSA SODICA 67.5 MG, AGUA PURIFICADA 165 MG, METILPARABENO 0.15 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.0975 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 143.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 40.50 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 54.0 MG, ALCOHOL ETILICO 96% 262 MG, PEG 8000 2.7 MG, LACTOSA MICRONIZADA 4.8 MG, HIPROMELOSA 2910/5 9.75 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR.

Presentación: ENVASES POR 30 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



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

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

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA; HASTA: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **1 9 6 5**

[Handwritten mark]

[Handwritten signature]
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

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

ANEXO II

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

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

1965

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



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

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-001084-09-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **1965**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: SELMIVIR.

Nombre/s genérico/s: LAMIVUDINA – ABACAVIR.

Industria: ARGENTINA.

5) Lugar/es de elaboración: 1) ELABORADOR: VIRGILIO 844/56 DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (DONATO ZURLO Y CIA SRL); 2) ELABORADOR ALTERNATIVO: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (VICROFER SRL); 3) ACONDICIONADOR: AZCUENAGA 3944/54, VILLA LYNCH, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ARGENPACK S.A.); y 4) ACONDICIONADOR ALTERNATIVO: CORONEL M. CHILAVERT 1124/26 DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (ARCANO SA).

3



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

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

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: SELMIVIR.

Clasificación ATC: J05AR02.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR HIV EN COMBINACION CON OTROS AGENTES ANTIRRETROVIRALES.

Concentración/es: 300.0 MG de LAMIVUDINA, 704.0 MG de ABACAVIR SULFATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LAMIVUDINA 300.0 MG, ABACAVIR SULFATO 704.0 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 13.5 MG, TALCO 39.0 MG, DIOXIDO DE TITANIO 0.5025 MG, CROSCARMELOSA SODICA 67.5 MG, AGUA PURIFICADA 165 MG, METILPARABENO 0.15 MG, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.0975 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 143.5 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 102 40.50 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 54.0 MG, ALCOHOL ETILICO 96% 262 MG, PEG 8000 2.7 MG, LACTOSA MICRONIZADA 4.8 MG, HIPROMELOSA 2910/5 9.75 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/ PVC-ACLAR.



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

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

Presentación: ENVASES POR 30 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

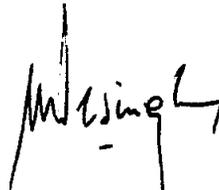
Forma de conservación: TEMPERATURA; HASTA: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. el Certificado N°
▶ **56195**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
18 MAR 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de
la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1965


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

1965



SELMIVIR



PROYECTO DE RÓTULO

SELMIVIR

**LAMIVUDINA 300 mg
ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg**

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Lote

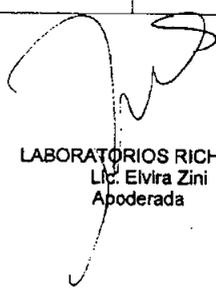
Vencimiento

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	27,00 mg
Celulosa microcristalina PH 200	54,00 mg
Alcohol etílico 96%	262 mg
Estearato de Magnesio	13,50 mg
Solución de Cubierta	
Hipromelosa 2910/5	9,75 mg
PEG 8000	2,7 mg
Talco	12,00 mg
Dióxido de titanio	0,5025 mg
Metilparabeno	0,15 mg
Lactosa micronizada	4,8 mg
Óxido de hierro rojo	0,0975 mg
Agua purificada	165 mg
Peso Total Comprimido Recubierto	1380 mg


 LABORATORIOS RICHMOND
 Farm. M. Anali Forastiero
 Co - Directora Técnica
 M.N 15.441


 LABORATORIOS RICHMOND
 Lic. Elvira Zini
 Aboderada

1965


Laboratorios
RICHMOND

SELMIVIR



Posología:

Ver prospecto adjunto

Conservación:

En su envase original, a temperatura inferior a 30° C. No congelar ni frizar.

Presentación:

Estuches conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938. Cap. Fed. (C1427CIU)

DIRECTOR TECNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

1965



SELMIVIR



PROYECTO DE PROSPECTO

SELMIVIR

LAMIVUDINA 300 mg
ABACAVIR (COMO SULFATO) 600 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

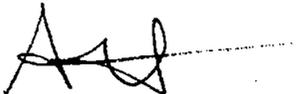
Lote

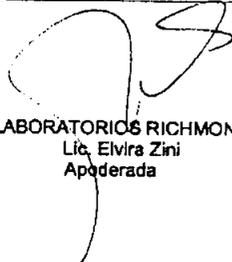
Vencimiento

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	27,00 mg
Celulosa microcristalina PH 200	54,00 mg
Alcohol etílico 96%	262 mg
Estearato de Magnesio	13,50 mg
Solución de Cubierta	
Hipromelosa 2910/5	9,75 mg
PEG 8000	2,7 mg
Talco	12,00 mg
Dióxido de titanio	0,5025 mg
Metilparabeno	0,15 mg
Lactosa micronizada	4,8 mg
Óxido de hierro rojo	0,0975 mg
Agua purificada	165 mg
Peso Total Comprimido Recubierto	1380 mg


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



ADVERTENCIAS:

Reacción de hipersensibilidad: Debido a que el medicamento contiene abacavir puede desarrollarse una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica seria) que puede ser fatal si se continúa tomando el medicamento. Los pacientes deben contactar al médico inmediatamente si sobreviene una erupción cutánea o si le aparecen uno o más de los siguientes síntomas: fiebre, dificultad para respirar, dolor de garganta o tos, náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal, fatiga severa, dolores o malestar general. Se debe suspender el medicamento inmediatamente si se sospecha una reacción de hipersensibilidad. Suspender permanentemente el medicamento si no se puede descartar la hipersensibilidad, aún cuando otros diagnósticos fueran posibles.

Acidosis láctica y hepatomegalia severa: Se han reportado acidosis láctica y severa hepatomegalia con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de análogos nucleosídicos solos o en combinación, incluyendo abacavir, lamivudina, y otros antirretrovirales.

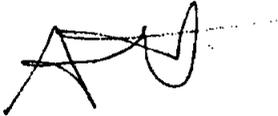
Exacerbación de hepatitis B: exacerbaciones agudas severas de hepatitis B fueron reportados en pacientes que están coinfectados con el virus de la hepatitis B (HBV) y el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y han discontinuado lamivudina, que es uno de los componentes del medicamento. La función hepática debe ser monitoreada estrechamente con seguimiento clínico y de laboratorio por lo menos varios meses en pacientes que discontinuaron el medicamento y están coinfectados con HIV y HBV. Si se considera apropiado, la iniciación de terapia anti hepatitis B puede ser justificada.

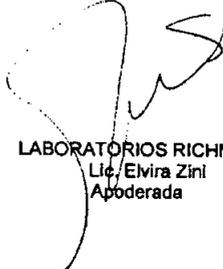
ACCION TERAPEUTICA

Combinación de antirretrovirales para el tratamiento de la infección por HIV.
Código ATC: J05AR02

INDICACIONES

Está indicado para el tratamiento de la infección por HIV en combinación con otros agentes antirretrovirales.


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

1965



SELMIVIR



CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

DESCRIPCIÓN

Es un comprimido recubierto, para administración oral, de dosis fija que contiene 300 mg de lamivudina y 600 mg de abacavir (como sulfato) como ingredientes activos.

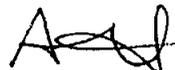
Farmacodinamia

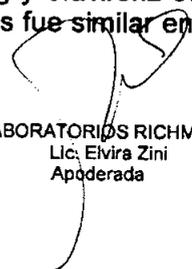
Abacavir y lamivudina son inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa y potentes inhibidores selectivos de HIV-1 y HIV-2. Tanto abacavir como lamivudina son metabolizados secuencialmente por quinasas intracelulares a su respectivo 5'-trifosfatos (TP) los cuales son las fracciones activas. Lamivudina-TP y Carbovir-TP (la forma trifosfato de abacavir) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa reversa (TR) del HIV. 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 menos afinidad por las ADN polimerasas de la células huésped.

Lamivudina demostró alto sinergismo con zidovudina, inhibiendo la replicación del HIV en cultivo celular. Abacavir muestra sinergismo *in vitro* en combinación con amprenavir, nevirapina y zidovudina. Demostró ser aditivo en combinación con didanosina, stavudina y lamivudina.

Resistencia: Aislados de HIV-1 con susceptibilidad reducida a la combinación de abacavir y lamivudina han sido seleccionados en un cultivo de células y han sido obtenidos de pacientes que fallaron en los regímenes conteniendo abacavir/lamivudina. La caracterización genotípica de los virus resistentes a abacavir/lamivudina seleccionados en el cultivo celular identificó sustituciones en los aminoácidos M184B/I, K65R, L74V y Y115F en la transcriptasa reversa.

Los análisis genotípicos de aislados seleccionados en el cultivo de células y recuperados de pacientes tratados con abacavir demostraron que las sustituciones en los aminoácidos K65R, L74V, Y115F y M184V/I en la transcriptasa reversa del HIV contribuyeron a la resistencia a abacavir. Los análisis genotípicos de aislados seleccionados en cultivos celulares, y recuperados de pacientes tratados con lamivudina mostraron que la resistencia se debió a la sustitución específica de aminoácidos en la transcriptasa reversa viral en el codon 184, cambiando la metionina tanto por isoleucina como valina (M184V/I). En un estudio de adultos naïve de terapia que recibieron lamivudina una vez al día (n=384) o 300 mg dos veces al día (n=386) en un régimen de lamivudina 300 mg y efavirenz 600 mg una vez al día, la incidencia de falla virológica a las 48 semanas fue similar entre los dos


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

grupos (11% en ambos). Análisis genotípicos (n=38) y fenotípicos (n=35) de aislados con falla virológica mostraron que las mutaciones de la transcriptasa reversa que emergieron durante la terapia abacavir/lamivudina una vez al día y dos veces al día fueron K65R, L74V, Y115F y M184V/I. La mutación M184V/I fue la más comúnmente observada en los aislados con falla virológica de pacientes que recibieron abacavir/lamivudina una vez al día (56%, 10/18) y dos veces al día (40%, 8/20).

El 39 % (7/18) de los aislados de pacientes que experimentaron falla virológica en el tratamiento con abacavir una vez al día tuvieron una disminución de más de 2,5 veces en la susceptibilidad a abacavir con una caída promedio de 1,3 (rango 0,5 - 11) comparado con el 29% (5/17) de los aislados con falla en el tratamiento de dos veces al día con una caída promedio de 0,92 (rango 0,7 - 13). El 56 % (10/18) de los aislados con falla virológica en el grupo de abacavir una vez al día comparado con el 41% (7/17) de los aislados con falla en el grupo de dos veces al día tuvieron una disminución mayor a 2,5 veces en la susceptibilidad a lamivudina con cambios promedios de 81 veces (rango: 0,79 - >116) y 1,1 (rango 0,68 - > 116) en los tratamientos de una vez al día y dos veces al día con abacavir, respectivamente.

Resistencia cruzada: La resistencia cruzada ha sido observada entre inhibidores de transcriptasa reversa. Los virus conteniendo mutaciones asociadas a resistencia a abacavir y lamivudina como por ej. K65R, L74V, M184V y Y11F, exhiben resistencia cruzada a didanosina, emtricitabina, lamivudina, tenofovir y zalcitabina en cultivos celulares y en pacientes. La mutación K65R, puede conferir resistencia a abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina y zalcitabina.

La combinación de abacavir/lamivudina ha demostrado susceptibilidad disminuida a los virus con las mutaciones K65R con o sin la mutación M184V/I, virus con L74V más la mutación M184V/I y virus con la mutación análogo de timidina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219 E/R/H/Q/N) más M184V. Un número creciente de mutaciones análogas a timidina está asociado con una progresiva reducción en la susceptibilidad a abacavir.

Farmacocinética

El comprimido de dosis fija de abacavir/lamivudina demostró ser bioequivalente a la lamivudina y abacavir administrados por separados. Esto fue demostrado en una sola dosis, en un estudio de bioequivalencia cruzado de tres vías del comprimido de dosis fija (en ayuno) versus comprimidos de abacavir 2 x 300 mg más comprimidos de lamivudina 2 x 150 mg (en ayuno) versus el comprimido de dosis fija administrado con una comida altamente rica en grasas en voluntarios sanos (n=30). En el estado de ayuno no hubo diferencia significativa en la cantidad de absorción, medida por el área bajo la curva de concentración plasmática (AUC) y el pico de



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

1965


Laboratorios
RICHMOND

SELMIVIR



concentración máximo ($C_{m\acute{a}x}$) de cada componente. Tampoco se observó efecto de la alimentación clínicamente significativo al haber administrado el comprimido de dosis fija en ayuno o con comidas. Estos resultados indican que el comprimido de dosis fija puede ser tomado con o sin comida.

-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 ($t_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ promedio es 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%) y el AUC₀₋₂₄ promedio es 11,95 $\mu\text{g/ml}$ (21%). Luego de la administración oral múltiple-dosis de lamivudina 300 mg una vez al día durante siete días, el $C_{m\acute{a}x}$ del estado estacionario es 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26%) y AUC₂₄ promedio es 8,87 $\mu\text{g/ml}$ (21%).

-Distribución: Estudios endovenosos con 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 baja y moderadamente (49%) a las proteínas plasmáticas humanas. lamivudina exhibe farmacocinética lineal sobre el rango de dosis terapéutica y tiene 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 mostraron que abacavir y lamivudina penetran en el sistema nervioso central y alcanza el fluido cerebroespinal. Estudios con abacavir demostraron una relación de fluido cerebroespinal con el AUC plasmático de aproximadamente 30 a 44%. Los valores observados de las concentraciones pico son 9 veces mayor que la IC₅₀ de abacavir de 0,08 $\mu\text{g/ml}$ o 0,26 μM cuando abacavir es administrado a 600 mg dos veces al día. La relación promedio de fluido cerebroespinal /concentraciones 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 lo que cuenta para aproximadamente el 66% de la dosis administrada. Estos metabolitos son excretados en orina.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

El metabolismo de lamivudina es una ruta menor de eliminación. lamivudina es predominantemente aclarada por excreción renal en forma inalterada. La probabilidad de interacciones 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 la orina. El remanente se elimina por heces.

El tiempo de vida media de eliminación de lamivudina es 5 a 7 horas. El clearance sistémico promedio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, predominantemente por clearance renal (>70%) por el sistema de transporte de cationes orgánicos. Estudios en pacientes con insuficiencia renal muestran que la eliminación de la lamivudina está afectada por la disfunción renal. Se requiere reducción de dosis en pacientes con clearance de creatinina < 50 ml/min.

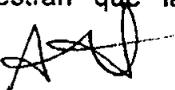
Poblaciones especiales

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.

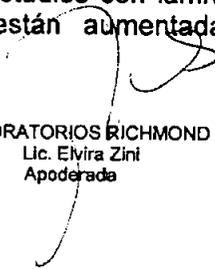
Abacavir es metabolizado principalmente por el hígado. La farmacocinética de abacavir ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática leve que recibían una sola dosis de 600 mg. Los resultados mostraron que había un aumento promedio de 1,89 veces en el AUC de abacavir y de 1,58 veces en el tiempo de vida media de eliminación. No es posible recomendar reducción de 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 muestran que la farmacocinética no se ve afectada por la disfunción hepática.

Insuficiencia renal: Los datos farmacocinéticos han sido obtenidos para lamivudina y abacavir por separado. Abacavir se metaboliza primariamente en el hígado con aproximadamente el 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



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



pacientes con disfunción renal debido al clearance disminuido. Se requiere reducción de dosis en pacientes con clearance de creatinina mejor a 50 ml/min.

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis habitual para adultos y adolescentes es de un comprimido una vez al día, pudiendo combinarse con otros medicamentos antirretrovirales.

No debe administrarse en adultos o adolescentes que pesen menos de 40 kg porque es un comprimido de dosis fija a la que no puede reducirse la dosis.

Puede ser administrado con o sin comida.

Se trata de comprimidos de dosis fija y no debe ser prescripta para pacientes que requirieron ajustes de dosis. Preparaciones separadas de abacavir o lamivudina están disponibles en los casos en que la discontinuación o el ajuste de dosis de una de las sustancias activas estén indicados. En estos casos el médico debe referir a la información del producto individual.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada a cualquiera de los componentes del producto y en pacientes con insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS

Reacción de hipersensibilidad: En estudios clínicos, aproximadamente el 5% de los pacientes que recibieron abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad. Algunos de estos casos resultaron fatales a pesar de haber tomado precauciones. La hipersensibilidad se caracteriza por la aparición de síntomas indicando compromiso de muchos órganos. Casi todas las reacciones de hipersensibilidad presentan fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome. Otros signos y síntomas incluyen signos y síntomas como disnea, dolor de garganta, hallazgos anormales en radiografía de tórax (predominantemente infiltrados que pueden ser localizados), síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal y puede conducir a un diagnóstico errado de la hipersensibilidad confundiéndolo con enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis. Otros signos y síntomas frecuentes son letargo o malestar y

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

1965


Laboratorios
RICHMOND

SELMIVIR



síntomas músculo esqueléticos (mialgia, raramente miolisis, artralgia). Los síntomas permanecen si se continúa la terapia y puede ser fatal; se resuelve discontinuando abacavir.

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

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.

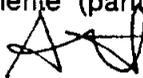
Para evitar un retraso en el diagnóstico y minimizar el riesgo de la reacción de hipersensibilidad el medicamento debe discontinuarse permanentemente si la hipersensibilidad no se puede descartar, aún cuando otros diagnósticos sean posibles (enfermedades respiratorias, enfermedad tipo gripe, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos).

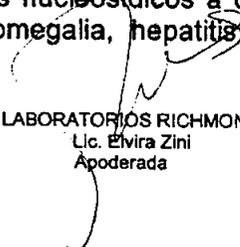
Se requiere especial cuidado en aquellos pacientes que simultáneamente inicien el tratamiento con este medicamento y utilicen otros productos conocidos por inducir toxicidad en la piel (como los inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa reversa INNTR). Esto es porque es difícil diferenciar entre rashes inducidos por estos productos y las reacciones de hipersensibilidad relacionada con abacavir.

Acidosis láctica: La acidosis láctica normalmente asociada con hepatomegalia y esteatosis hepática se reportó con el uso de análogos nucleosídicos. Los síntomas tempranos (hiperlactemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar no específico, pérdida del apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora).

La acidosis láctica tiene alta mortalidad y puede estar asociada con pancreatitis, insuficiencia hepática o insuficiencia renal y generalmente ocurre después de unos pocos meses de tratamiento. El tratamiento con análogos nucleosídicos debe ser discontinuado si aparecen hiperlactemia sintomática, acidosis láctica o metabólica, hepatomegalia progresiva o rápido ascenso de los niveles de aminotransferasas.

Se debe ser cuidadoso cuando se administran análogos nucleosídicos a cualquier paciente (particularmente mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

1965


Laboratorios
RICHMOND

SELMIVIR



factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo ciertos medicamentos y alcohol). Pacientes coinfectados con hepatitis C y tratados con interferón α y ribavirina constituyen un riesgo especial. Los pacientes con riesgo aumentado deben ser controlados estrechamente.

Lipodistrofia: La combinación de terapia antirretroviral ha sido asociada con redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con HIV. Las consecuencias a largo plazo de estos eventos son actualmente desconocidos. El conocimiento de su mecanismo es incompleto. Una hipótesis considera que hay una conexión entre la lipomatosis visceral y los inhibidores de proteasa y lipoatrofia e inhibidores nucleosídicos de transcriptasa reversa. Un alto riesgo de lipodistrofia se ha asociado con factores individuales como la edad avanzada, y factores relacionados con drogas, como la larga duración del tratamiento antirretroviral y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir la evaluación de signos físicos de redistribución de grasa. También se debe considerar la medida de los lípidos séricos y la glucemia. Los desórdenes lipídicos deben manejarse de la manera clínicamente apropiada.

Pancreatitis: Se ha reportado, aunque no se conoce la relación causal.

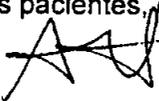
Terapia triple nucleosídica: Se ha reportado una alta tasa de falla virológica y de emergencia de resistencia en un estadio temprano cuando abacavir y lamivudina se combinaron con tenofovir disoproxil fumarato, a través de régimen de una dosis diaria.

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

Pacientes con hepatitis B crónica o C y tratados con terapia de combinación antirretroviral tienen un riesgo aumentado de eventos adversos hepáticos potencialmente fatales.

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, y el retiro de la lamivudina puede resultar en una aguda exacerbación de la hepatitis.

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.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

1965



SELMIVIR



Disfunción mitocondrial: Nucleósidos y análogos nucleosídicos demostraron *in vivo* e *in vitro* un grado variable de daño mitocondrial. Hay reportes de disfunción mitocondrial en niños HIV negativos expuestos en el útero y /o posparto a los análogos nucleosídicos. Los principales efectos adversos reportados son desórdenes hematológicos (anemia, neutropenia), metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos eventos son frecuentemente transitorios. Se reportaron 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 nucleósidos o análogos de nucleósidos, incluso niños HIV-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.

Síndrome de reactivación inmune: En pacientes infectados con HIV 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 carinii*. Cualquier síntoma inflamatorio debería ser evaluado y se debe iniciar tratamiento cuando sea necesario.

Osteonecrosis: Aunque la etiología se considera multifactorial (incluyendo el uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión severa, índice de masa corporal más alta) se reportaron casos de osteonecrosis particularmente en pacientes con enfermedad de HIV 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 con HIV 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 HIV.

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

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

1965



SELMIVIR



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).

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Este medicamento contiene abacavir y lamivudina, por lo tanto cualquier interacción identificada para cada una individualmente son relevantes. Estudios clínicos mostraron que no hay interacciones clínicamente significativas entre abacavir y 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. 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. Las interacciones enumeradas abajo no son exhaustivas pero son representativas del tipo de medicamentos con los cuales hay que tener cuidado.

Interacciones relevantes para abacavir

Inductores enzimáticos potentes como rifampicina, fenobarbital y fenitoína pueden, a través de su acción sobre la UDP-glucuroniltransferasas, disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir.

El metabolismo de abacavir se altera por consumo concomitante de etanol resultando en un aumento en el AUC de abacavir de aproximadamente 41%. Estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos. Abacavir no tiene efecto sobre el metabolismo del etanol.

Los compuestos retinoides son eliminados vía alcohol deshidrogenasa. La interacción con abacavir es posible pero no ha sido estudiada.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Emira Zini
Apoderada

1965


Laboratorios
RICHMOND

SELMIVIR



En un estudio farmacocinético, la coadministración de 600 mg de abacavir dos veces al día con metadona mostró una reducción del 35% en la $C_{m\acute{a}x}$ de abacavir y una hora de retraso en el $t_{m\acute{a}x}$ pero el AUC no tuvo cambios. Los cambios en la farmacocinética de abacavir no se consideran clínicamente relevantes. En este estudio, abacavir aumentó el clearance sistémico promedio de la metadona en un 22%. La inducción de enzimas metabolizadoras no puede entonces ser excluida. Pacientes que fueron tratados con metadona y abacavir deben ser monitoreados para evidenciar síntomas de retirada; una reitulación de metadona puede ser requerida.

Interacciones relevantes para lamivudina

La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja debido al limitado metabolismo y la escasa unión a proteínas plasmáticas y a su casi completo clearance renal. La posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente debe ser considerada, particularmente cuando la principal ruta de eliminación es la secreción renal activa, en especial vía el sistema de transporte catiónico por ej., trimetoprima. Otros medicamentos (ej. ranitidina, cimetidina) son eliminados sólo en parte por este mecanismo y no mostraron interacción con lamivudina. Los análogos nucleosídicos (ej. zidovudina y didanosina) no se metabolizan por este mecanismo y es poco probable que interactúen con lamivudina.

La administración de Trimetoprima/sulfametoxazol 160mg/800 mg resulta en un aumento del 40% en la exposición de lamivudina, debido al componente trimetoprima. Sin embargo, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal, no es necesario ajuste de dosis. Las farmacocinéticas de trimetoprima o sulfametoxazol no se ven afectadas. Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deben monitorearse clínicamente. La coadministración con cotrimoxazol para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* y toxoplasmosis debe ser evitada.

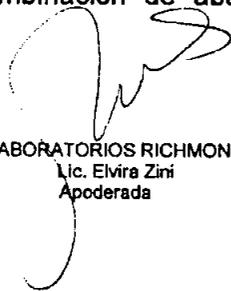
No se recomienda la coadministración de lamivudina con ganciclovir endovenoso o foscarnet hasta que no haya más información disponible.

Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de zalcitabina cuando los dos medicamentos se usan concurrentemente. Por eso no se recomienda usar el medicamento en combinación con zalcitabina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No hay datos disponibles sobre los efectos de la combinación de abacavir y lamivudina en animales.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

1965

SELMIVIR



Mutagenicidad y Carcinogénesis: Ni abacavir ni lamivudina fueron mutagénicos en ensayos bacterianos pero al igual que muchos análogos de nucleósidos muestran actividad en los ensayos *in vitro* en mamíferos (como el ensayo de linfoma en ratón). Esto es consistente con la actividad conocida de otros análogos de nucleósidos.

Lamivudina no mostró ninguna actividad genotóxica en los estudios *in vivo* a dosis que dieron concentraciones plasmáticas 30-40 veces más alta que las concentraciones plasmáticas clínicas. Abacavir tiene un débil potencial para causar daño cromosómico tanto *in vitro* como *in vivo* a las concentraciones altas testeadas.

El potencial carcinogénico de la combinación de abacavir y lamivudina no ha sido estudiado. En estudios de carcinogénesis oral a largo plazo en ratas y ratones, lamivudina no mostró potencial carcinogénico. Los estudios de carcinogénesis con abacavir administrado oralmente en ratones y ratas mostraron un aumento en la incidencia de tumores malignos y no malignos. Los tumores malignos ocurrieron en la glándula prepucial de los machos y en la glándula clitoriana de hembras en ambas especies, y en ratas en la glándula tiroides de machos y en el hígado, en la vejiga urinaria, nodos linfáticos y el subcutis de las hembras.

La mayoría de estos tumores ocurrieron a las más altas dosis de 330 mg/kg/día en ratones y 600 mg/kg/día en rata. La excepción fue el tumor de la glándula prepucial que ocurrió a la dosis de 110mg/kg en ratones. La exposición sistémica al nivel que no produjo efectos en ratones y ratas fue equivalente a 3 a 7 veces la exposición sistémica humana durante la terapia. Mientras el potencial carcinogénico en humanos es desconocido, estos datos sugieren que el riesgo carcinogénico en humanos es superado por su beneficio clínico potencial.

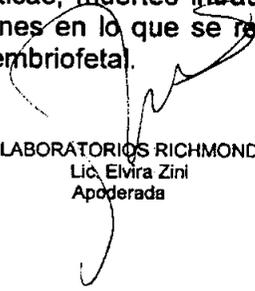
Toxicidad reproductiva

En estudios de toxicidad reproductiva en animales, lamivudina y abacavir demostraron atravesar la placenta.

Lamivudina no fue teratogénico en estudios animales pero hubo indicios de un aumento en muertes embrionarias tempranas en conejos a exposiciones sistémicas relativamente bajas, comparable a aquellas alcanzadas en humanos. No se observó un efecto similar en ratas aún a muy alta exposición sistémica.

Abacavir demostró toxicidad al desarrollo del embrión y el feto en ratas, pero no en conejos. Estos hallazgos incluyeron disminución del peso corporal fetal, edema fetal, y un aumento en variaciones / malformaciones esqueléticas, muertes intrauterinas tempranas y muerte fetal. No se puede sacar conclusiones en lo que se refiere al potencial teratogénico de abacavir debido a su toxicidad embriofetal.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Un estudio de fertilidad en ratas mostró que abacavir y lamivudina no tienen efectos en la fertilidad del macho o de la hembra.

Empleo en embarazo

No se recomienda durante el embarazo. La seguridad de abacavir y lamivudina en embarazo humano no ha sido establecida. Estudios con ambas drogas en animales mostraron toxicidad reproductiva.

Empleo en lactancia

Se recomienda que mujeres infectadas con HIV no amamenten a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del HIV. Lamivudina se excreta en leche humana en concentraciones similares a las halladas en sangre. Se supone que abacavir también se excretará por la leche humana aunque no ha sido confirmado. Por lo tanto se recomienda que las madres no amamenten a sus hijos mientras reciben tratamiento con este medicamento.

Empleo en pediatría

No se recomienda el tratamiento para niños menores de 12 años porque el ajuste de dosis no puede realizarse, ya que el comprimido contiene una dosis fija de lamivudina y abacavir.

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

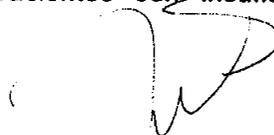
No se recomienda su uso en pacientes con clearance de creatinina menor a 50 ml/min.

Empleo en insuficiencia hepática

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada, por lo tanto el uso del medicamento no se recomienda a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada se requiere estrecho monitoreo y si fuera factible, se recomienda monitorear los niveles plasmáticos de abacavir. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anál Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

1965


Laboratorios
RICHMOND

SELMIVIR



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 eventos adversos del medicamento deben ser tenidos en cuenta cuando se considere la capacidad del paciente para conducir u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos fueron consistentes con los perfiles de seguridad conocidos de abacavir y lamivudina cuando se administraron como medicamentos en forma individual. Para muchas de las reacciones adversas no queda claro si están relacionadas con la sustancia activa, con la amplia variedad de otros medicamentos usados en el tratamiento de la infección por HIV, o si es un consecuencia del proceso de la enfermedad de base.

Hipersensibilidad a abacavir.

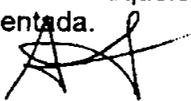
En estudios clínicos, aproximadamente un 5% de los pacientes que recibieron abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad. En estudios clínicos con abacavir 600 mg una vez al día la tasa reportada de hipersensibilidad se mantuvo dentro del rango registrado para abacavir 300 mg dos veces al día.

Algunas de estas reacciones de hipersensibilidad fueron riesgosas para la vida y resultaron fatales a pesar de haber tomado precauciones. Esta reacción está caracterizada por la aparición de síntomas que indican el compromiso de muchos órganos del cuerpo.

Casi todos los pacientes que desarrollan hipersensibilidad tendrán fiebre y/o erupción cutánea (normalmente maculopapular o tipo urticaria) como parte del síndrome, sin embargo han ocurrido reacciones sin erupción cutánea o fiebre.

Los signos y síntomas de esta hipersensibilidad son los siguientes:

- Piel: erupción cutánea (normalmente maculopapular o tipo urticaria)
- Tracto gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, ulceración de la boca.
- Tracto respiratorio: disnea, tos, dolor de garganta, síndrome del distress respiratorio del adulto, insuficiencia respiratoria.
- Miscelánea: fiebre, letargo, malestar, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia.
- Neurológicas/psiquiátricas: cefalea, parestesias.
- Hígado/páncreas: test de función hepática elevado, hepatitis, insuficiencia hepática.
- Músculo esquelético: mialgia, rara miolisis, artralgia, creatinifosfoquinasa aumentada.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

1965



Laboratorios
RICHMOND

SELMIVIR



-Urológicas: creatinina elevada, insuficiencia renal.

La reacción de hipersensibilidad de algunos pacientes fue confundida inicialmente con gastroenteritis, enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o una enfermedad similar a la gripe. El retraso en el diagnóstico de hipersensibilidad resultó en que abacavir fuera continuado o reintroducido, llevando a una más severa reacción de hipersensibilidad o muerte. Por lo tanto, el diagnóstico de reacción de hipersensibilidad debe ser cuidadosamente considerado en pacientes que presentan síntomas de estas enfermedades.

Los síntomas normalmente aparecen dentro de las seis primeras semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del comienzo del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia. Una estricta supervisión médica es necesaria durante los dos primeros meses, con consultas cada dos semanas.

Es probable que la terapia intermitente aumente el riesgo de desarrollo de sensibilización y luego ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas. Por ello, los pacientes deben ser aconsejados acerca de la importancia de tomar este medicamento regularmente.

Recomenzar con abacavir luego de una reacción de hipersensibilidad resulta en un pronto retorno de los síntomas en pocas horas. Esta recurrencia de la reacción de hipersensibilidad es usualmente más severa que la presentación inicial, y puede incluir hipotensión riesgosa y muerte. Los pacientes que desarrollan esta hipersensibilidad deben discontinuar el medicamento y no deben volver a tomar el medicamento o cualquier otro medicamento que contenga abacavir.

Para evitar el retraso en el diagnóstico y minimizar el riesgo de hipersensibilidad, abacavir debe ser permanentemente discontinuado si no se puede descartar la hipersensibilidad, aunque cuando otros diagnósticos sean posibles (enfermedades respiratorias, enfermedades tipo gripe, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos).

Las reacciones de hipersensibilidad con inicio rápido, incluyendo aquellas que amenazan la vida, han ocurrido después de recomenzar con abacavir en pacientes que sólo tuvieron uno de los síntomas de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, gastrointestinales, síntomas respiratorios o constitutivos como letargo o malestar) antes de dejar de tomar abacavir. El síntoma aislado más común de la reacción de hipersensibilidad es la erupción cutánea. Además, en muy raras ocasiones, las reacciones de hipersensibilidad se han reportado en pacientes que recomenzaron la terapia y que no tenían síntomas precedentes de hipersensibilidad. En ambos casos, si se toma la decisión de recomenzar con abacavir esto debe ser hecho de un modo en que la asistencia médica esté rápidamente disponible.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

1965



Laboratorios
RICHMOND

SELMIVIR



Todo paciente debe ser advertido de esta reacción de hipersensibilidad con abacavir.

Muchas de las reacciones adversas enumeradas en la tabla de abajo ocurren comúnmente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción cutánea) en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto los pacientes con algunos de estos síntomas deben ser evaluados para detectar la presencia de reacción de hipersensibilidad. Si el medicamento es discontinuado en pacientes debido a la experimentación de algunos de estos síntomas y se toma la decisión de recomenzar con abacavir esto debe ser hecho de un modo en que la asistencia médica esté rápidamente disponible. Muy raros casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens - Johnson o necrosis epidérmica tóxica han sido reportados donde no se pudo descartar hipersensibilidad a abacavir. En esos casos, los medicamentos que contienen abacavir deben discontinuarse permanentemente.

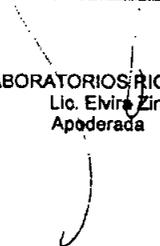
Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con abacavir o lamivudina son enumeradas por sistema, tipo de órgano y frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como muy frecuente ($>1/10$), frecuente ($>1/100$, $<1/10$), poco frecuente ($>1/1.000$, $<1/100$), rara ($>1/10.000$, $<1/1.000$), muy rara ($<1/10.000$).

Tabla 1 - Reacciones adversas

Sistema	Abacavir	Lamivudina
Desórdenes sistema sanguíneo o linfático		Poco frecuente: Neutropenia y anemia (ambos ocasionalmente severos), trombocitopenia. Muy rara: Aplasia de glóbulos rojos.
Desórdenes en el sistema inmune	Frecuente: Hipersensibilidad.	
Desórdenes del metabolismo y nutrición	Frecuente: Anorexia.	
Desórdenes del sistema nervioso	Frecuente: Cefalea.	Frecuente: Cefalea, insomnio. Muy rara: Se reportaron casos de neuropatía periférica (o parestesia).
Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino		Común: tos, síntomas nasales.



LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Desórdenes gastrointestinales	Frecuente: Náuseas, vómitos, diarrea. Rara: Fue reportada pancreatitis pero es incierta la relación causal con el tratamiento con abacavir.	Frecuente: Náusea, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea Rara: Elevación en amilasa sérica. Se reportaron casos de pancreatitis.
Desórdenes hepatobiliares		Poco frecuente: Elevaciones transitorias de enzimas hepáticas (AST, ALT). Rara: Hepatitis
Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos	Frecuente: Erupción cutánea (sin síntomas sistémicos) Muy rara: Eritema multiforme, síndrome de Stevens - Johnson y necrolisis epidérmica tóxica.	Frecuente: Erupción cutánea, alopecia.
Desórdenes del tejido músculo esquelético y tejido conectivo		Frecuente: Artralgia, desórdenes musculares. Rara: rabdomiolisis.
Desórdenes general y condiciones del sitio de administración	Frecuente: Fiebre, letargo, fatiga.	Frecuente: Fatiga, malestar, fiebre.

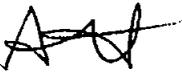
Con el uso de análogos nucleosídicos se reportaron casos de acidosis láctica, algunas veces fatal, usualmente asociados con hepatomegalia y esteatosis hepática.

La terapia de combinación antirretroviral ha sido asociada con redistribución de grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con HIV incluyendo la pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de grasa intraabdominal y visceral, hipertrofia mamaria y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

La terapia de combinación antirretroviral ha sido asociada con anomalías metabólicas como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactatemia.

En pacientes infectados con HIV con severa deficiencia inmune al momento de iniciar la terapia de combinación antirretroviral, puede surgir una reacción inflamatoria a una infección asintomática u oportunistas residual.

Se reportaron casos de osteonecrosis, particularmente en pacientes con factores de riesgo reconocidos, enfermedad de HIV avanzada o exposición a largo plazo de terapia antirretroviral combinada. La frecuencia de su aparición es desconocida.



LABORATORIOS RICHMOND
Fam. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N. 15.441



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivira Zini
Apoderada

1965


Laboratorios
RICHMOND

SELMIVIR



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. (Ver Advertencias).

SOBREDOSIFICACIÓN

Después de sobredosis aguda con abacavir o lamivudina, han sido identificados síntomas o signos no específicos, aparte de los enumerados como efectos indeseables.

Si la sobredosis ocurre, el paciente debe ser monitoreado para evidenciar toxicidad y debe recibir tratamiento soporte estándar. Ya que lamivudina es dializable, se puede usar hemodiálisis continua en el tratamiento de la sobredosis aunque no ha sido estudiada. No se conoce si abacavir puede ser removido 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 R. Gutiérrez. Tel: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas. Tel: (011) 4658-7777/4654-6648

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

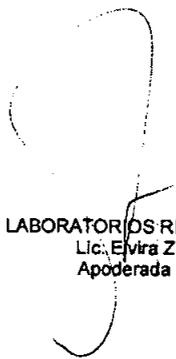
PRESENTACIÓN

Estuches conteniendo: 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a una temperatura inferior a 30°C. No congelar ni frizar.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. M. Anali Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441



LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Evira Zini
Apoderada

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD**

CERTIFICADO N°

**LABORATORIOS RICHMOND SACIF. Elcano 4938 - Capital Federal. (C1427CIU)
DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Da Pos - Farmacéutico.**

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica"

**Elaborado en Laboratorios Donato, Zurlo y CIA SRL con domicilio en Virgilio
844 Capital Federal.**

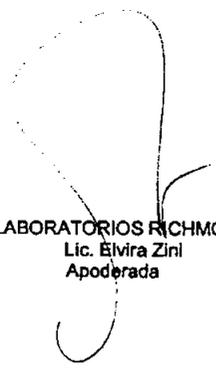
**Elaborador alternativo: Laboratorios Vicrofer S.R.L. con domicilio en Santa
Rosa 3676, Victoria, Pcia. de Buenos Aires.**

**Acondicionado en Laboratorios Argenpack S.A. con domicilio en Azcuénaga
3944 (ex-calle 8 n° 191) Villa Lynch, Partido de San Martín, Provincia de Buenos
Aires.**

**Acondicionador alternativo: Laboratorios Arcano S.A. con domicilio en
Coronel Martiniano Chilavert 1124, Capital Federal.**

Fecha de última revisión:/...../.....


LABORATORIOS RICHMOND
Fam. M. Analí Forastiero
Co - Directora Técnica
M.N 15.441


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Eivira Zini
Apoderada