



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-125978163-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-125978163-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GSK BIOPHARMA ARGENTINA S.A., representante de VIIV HEALTHCARE UK LTD., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZIAGENAVIR / ABACAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR (COMO ABACAVIR SULFATO) 300 mg; aprobado por Certificado N° 47.705.

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

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

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma GSK BIOPHARMA ARGENTINA S.A., representante de VIIV HEALTHCARE UK LTD., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZIAGENAVIR / ABACAVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR (COMO ABACAVIR SULFATO) 300 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-136084481-APN-DERM#ANMAT ; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-136084638-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.705, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

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

EX-2023-125978163-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.11.27 22:11:51 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.27 22:11:53 -03:00

ZIAGENAVIR
ABACAVIR 300 mg
Comprimidos recubiertos ranurados
Administración oral

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Abacavir (como sulfato).....	300,00 mg
Celulosa microcristalina.....	414,60 mg
Glicolato de almidón sódico tipo A.....	24,00 mg
Estearato de magnesio.....	8,00 mg
Sílice coloidal anhidro.....	2,40 mg
Opadry amarillo YS-1-12789-A.....	14,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa reversa. (Código ATC: J05AF06).

INDICACIONES

ZIAGENAVIR está indicado en terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos, adolescentes y niños (Ver secciones **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICA - Propiedades Farmacodinámicas**).

La demostración del beneficio del tratamiento con ZIAGENAVIR se basa principalmente en los resultados de los estudios realizados con un régimen de dos veces al día en pacientes adultos no tratados previamente con terapia combinada (Ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICA - Propiedades Farmacodinámicas**).

Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se debería llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 en cualquier paciente infectado por el VIH, independientemente del origen racial (Ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). No se debe emplear abacavir en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Abacavir es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa (NRTI, por sus siglas en inglés). Es un inhibidor selectivo potente del VIH-1 y VIH-2. Abacavir es metabolizado intracelularmente a su fracción activa, carbovir 5'-trifosfato (TP). Los estudios *in vitro* han demostrado que su mecanismo de acción en relación con el VIH consiste en la inhibición de la enzima transcriptasa reversa del VIH, lo cual da lugar a la terminación de la cadena y a la interrupción del ciclo de replicación viral. La actividad antiviral de abacavir en cultivos celulares no fue antagonizada cuando se combinó con los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTI) didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir o zidovudina, los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTI) nevirapina, o el inhibidor de la proteasa (PI, por sus siglas en inglés) amprenavir.

Resistencia

Resistencia in vitro: Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 resistentes a abacavir y se han relacionado con cambios genotípicos específicos en los codones M184V, K65R, L74V e Y115F de la transcriptasa inversa (RT, por sus siglas en inglés). La resistencia viral a abacavir se desarrolla relativamente lento *in vitro* precisando múltiples mutaciones para un incremento clínicamente significativo en la CI_{50} sobre el virus de tipo salvaje.

Resistencia in vivo (pacientes no tratados previamente): En estudios clínicos pivotaes se seleccionaron cepas aisladas de la mayoría de los pacientes que experimentaron fracaso virológico con un régimen que contenía abacavir, que no mostraron cambios relacionados con NRTI respecto al estado basal (45%) o sólo se seleccionó M184V o M184I (45%). La frecuencia

de selección global para M184V o M184I fue alta (54%) y menos frecuente fue la selección de L74V (5%), K65R (1%) e Y115F (1%). Se ha encontrado que la inclusión de zidovudina en el régimen reduce la frecuencia de selección de L74V y K65R en presencia de abacavir (con zidovudina: 0/40, sin zidovudina 15/192, 8%).

Tratamiento	Abacavir + 3TC Complex ¹	Abacavir + Lamivudina + NNRTI	Abacavir + Lamivudina+ PI (o PI/ritonavir)	Total
Número de sujetos	282	1.094	909	2.285
Número de fracasos virológicos	43	90	158	291
Número de genotipos en tratamiento	40 (100%)	51 (100%) ²	141 (100%)	232 (100%)
K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
TAMs ³	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

¹-3TC Complex es una combinación a dosis fija de lamivudina y zidovudina.

²-Incluye tres fracasos no virológicos y cuatro fracasos virológicos no confirmados.

³-Número de pacientes con ≥ 1 Mutaciones de Análogos de Timidina (TAMs, por sus siglas en inglés)

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

Resistencia in vivo (pacientes tratados previamente): Se ha demostrado una reducción de la susceptibilidad a abacavir clínicamente significativa en cepas aisladas de muestras clínicas de pacientes con replicación viral no controlada que han sido previamente tratados y son resistentes a otros inhibidores de nucleósido. En un meta-análisis de cinco estudios clínicos donde se añadió abacavir para intensificar el tratamiento, de 166 pacientes, 123 (74%) presentaron M184V/I, 50 (30%) presentaron T215Y/F, 45 (27%) presentaron M41L, 30 (18%) presentaron K70R y 25 (15%) presentaron D67N. K65R no apareció y L74V e Y115F fueron poco frecuentes ($\leq 3\%$). El modelo de regresión logística del valor predictivo para el genotipo (ajustado según el ARN del VIH-1 plasmático basal [ARNv], el recuento de células CD4+, el número y duración de los tratamientos antirretrovirales previos) mostró que la presencia de 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a NRTI se relacionó con la respuesta reducida en la Semana 4 ($p=0,015$) o 4 o más mutaciones en una mediana a la Semana 24 ($p\leq 0,012$). Además, el complejo de inserción en la posición 69 o la mutación Q151M, frecuentemente encontrada en combinación con A62V, V75I, F77L y F116Y, causa un alto nivel de resistencia a abacavir.

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

Resistencia fenotípica y resistencia cruzada: La resistencia fenotípica a abacavir requiere M184V con al menos otra mutación seleccionada con abacavir, o M184V con múltiples TAMs. La resistencia cruzada fenotípica a otros NRTIs con la mutación M184V o M184I sola es limitada. Zidovudina, didanosina, estavudina y tenofovir mantienen su actividad antirretroviral frente a esas variantes del VIH-1. La presencia de M184V con K65R provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, tenofovir, didanosina y lamivudina, mientras que M184V con L74V provoca un 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. El empleo adecuado de abacavir puede realizarse siguiendo los algoritmos de resistencia actualmente recomendados. No es probable la aparición de resistencias cruzadas entre abacavir y otras clases de fármacos antirretrovirales, por ejemplo: IPs o NNRTIs.

Eficacia clínica y seguridad

La demostración del beneficio de ZIAGENAVIR se basa principalmente en resultados de estudios realizados en pacientes adultos no tratados previamente, empleando un régimen de ZIAGENAVIR 300 mg dos veces al día en combinación con zidovudina y lamivudina.

Administración dos veces al día (300 mg)

- **Adultos no tratados previamente:**

En adultos tratados con abacavir en combinación con lamivudina y zidovudina, la proporción de pacientes con niveles indetectables de carga viral (<400 copias/ml) fue aproximadamente del 70%, (análisis de pacientes con intención de ser tratados a las 48 semanas) con el correspondiente incremento de las células CD4.

Un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en adultos comparó la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina con la combinación de indinavir, lamivudina y zidovudina. Debido a la elevada proporción de interrupciones prematuras del tratamiento (el 42% de los pacientes interrumpieron el tratamiento aleatorizado en la semana 48), no se pueden extraer conclusiones definitivas relativas a la equivalencia entre los regímenes de tratamiento en la semana 48. Aunque se observó un efecto antiviral similar entre los regímenes que contenían abacavir e indinavir en términos de proporción de pacientes con una carga viral indetectable (≤ 400 copias/ml; análisis de la población con intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés), 47% versus 49%; como análisis de la población tratada (AT, por sus siglas en inglés) 86% versus 94%, para las combinaciones con abacavir e indinavir, respectivamente) los resultados favorecieron la combinación con indinavir, particularmente en el subgrupo de pacientes con una elevada carga viral (> 100.000 copias/ml a nivel basal, ITT 46% versus 55%, AT 84% versus 93% para abacavir e indinavir, respectivamente).

En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado (CNA30024) 654 pacientes con infección por el VIH, no tratados previamente con tratamiento antirretroviral, fueron asignados aleatoriamente para recibir abacavir 300 mg dos veces al día o zidovudina 300 mg dos veces al día, ambos en combinación con lamivudina 150 mg dos veces al día y efavirenz 600 mg una vez al día. La duración del tratamiento doble ciego fue de al menos 48 semanas. En la Población con Intención de Tratar (ITT), el 70% de los pacientes en el grupo del abacavir, en comparación con el 69% de los pacientes en el grupo de zidovudina, alcanzaron una respuesta virológica del ARN del VIH-1 plasmático ≤ 50 copias/ml en la Semana 48 (punto estimado para la diferencia del tratamiento: 0,8; IC 95%: -6,3; 7,9). En el análisis por protocolo, la diferencia entre ambos brazos de tratamiento fue más evidente (88% de los pacientes en el grupo de abacavir, en comparación con el 95% de los pacientes en el grupo de zidovudina; (punto estimado para la diferencia del tratamiento: -6,8; IC 95%: -11,8;-1,7). Sin embargo, ambos análisis eran compatibles con una conclusión de no inferioridad entre ambos grupos.

ACTG5095 fue un estudio, aleatorizado (1:1:1), doble ciego, controlado con placebo realizado en 1.147 adultos con infección por el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales, que comparó 3 regímenes de tratamiento: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) versus ZDV/3TC/EFV versus ZDV/3TC/ABC. Tras una mediana de seguimiento de 32 semanas, la triple terapia con los 3 nucleósidos ZDV/3TC/ABC mostró ser virológicamente inferior a los otros dos grupos a pesar de la carga viral basal (< o > de 100.000 copias/ml) con un 26% de sujetos en el grupo de ZDV/3TC/ABC, un 16% en el grupo de

ZDV/3TC/EFV y un 13% en el grupo de la cuádruple terapia, categorizados como que presentaron fracaso virológico (ARN del VIH >200 copias/ml). En la semana 48 la proporción de sujetos con VIH del ARN <50 copias/ml fue de 63%, 80% y 86% para los grupos tratados con ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV y ZDV/3TC/ABC/EFV, respectivamente. En este momento del estudio el Comité de Monitoreo de Datos de Seguridad interrumpió el grupo tratado con ZDV/3TC/ABC basándose en la alta proporción de pacientes con fracaso virológico. Los grupos restantes continuaron en un estudio ciego. Tras una mediana de seguimiento de 144 semanas, un 25% de los individuos del grupo de ZDV/3TC/ABC/EFV y un 26% en el de ZDV/3TC/EFV fueron categorizados como que tenían fracaso virológico. No hubo diferencia significativa en el tiempo entre los dos grupos hasta el primer fracaso virológico (p=0,73; prueba del orden logarítmico). En este estudio, la incorporación de ABC a ZDV/3TC/EFV no mejoró significativamente la eficacia.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Fracaso virológico (ARN del VIH >200 copias/ml)	32 semanas	26%	16%	13%
	144 semanas	-	26%	25%
Éxito virológico (48 semanas ARN del VIH < 50 copias/ml)		63%	80%	86%

- **Adultos tratados con anterioridad:**

En adultos moderadamente expuestos a tratamiento antirretroviral, la adición de abacavir al tratamiento combinado antirretroviral, proporcionó modestos beneficios en cuanto a la reducción de la carga viral (mediana del cambio 0,44 log₁₀ copias/ml a las 16 semanas).

En pacientes previamente tratados intensamente con NRTI, la eficacia de abacavir es muy escasa. El grado de beneficio como parte de una nueva combinación dependerá de la naturaleza y duración del tratamiento anterior que podría haber seleccionado variantes del VIH-1 con resistencia cruzada a abacavir.

Administración una vez al día (600 mg)

- **Adultos no tratados previamente:**

Se investigó el régimen de tratamiento de una vez al día de abacavir en un estudio de 48 semanas, multicéntrico, doble-ciego, controlado (CNA30021) en 770 adultos con infección por el VIH, no tratados previamente. Estos fueron principalmente pacientes con infección por el VIH asintomáticos (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades -CDC- estadio A). Fueron asignados aleatoriamente para recibir 600 mg de abacavir (ABC) una vez al día o 300 mg de abacavir dos veces al día, en combinación con lamivudina y efavirenz administrados una vez al día. Se observó un éxito clínico similar en ambos regímenes (punto estimado para la diferencia de tratamiento: -1,7; IC 95%: -8,4; 4,9). De estos resultados, se puede concluir con un 95% de confianza, que la diferencia real no es mayor de un 8,4% a favor del régimen de dos veces al día. Esta diferencia potencial es suficientemente pequeña para concluir que el régimen de abacavir una vez al día no es inferior respecto al régimen de abacavir dos veces al día.

La incidencia total de fallo virológico (carga viral >50 copias/ml) fue baja y similar en ambos grupos de tratamiento de una vez y en el grupo de dos veces al día (10% y 8% respectivamente). En el pequeño tamaño de muestra utilizado para los análisis genotípicos, hubo una mayor tendencia de mutaciones asociadas a NRTI en el régimen de abacavir una vez al día frente al régimen de dos veces al día. Debido a los limitados datos obtenidos de este estudio, no se pueden extraer conclusiones firmes. Datos a largo plazo con abacavir utilizado como régimen una vez al día (durante 48 semanas) son limitados.

- **Adultos tratados previamente:**

En el estudio CAL30001, 182 pacientes con fallo virológico tratados con anterioridad, fueron asignados aleatoriamente y recibieron tratamiento con la combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina (FDC) una vez al día o abacavir 300 mg dos veces al día más lamivudina 300 mg

una vez al día, ambos en combinación con tenofovir y un PI o un NNRTI durante 48 semanas. Los resultados indican que el grupo tratado con FDC fue no inferior al grupo tratado con abacavir dos veces al día, basado en reducciones similares del ARN del VIH-1 medido como el área bajo la curva medio menos el basal (AAUCMB, $-1,65 \log_{10}$ copias/ml versus $-1,83 \log_{10}$ copias/ml respectivamente, IC 95%: $-0,13$; $0,38$). Las proporciones de ARN del VIH-1 <50 copias/ml (50% versus 47%) y <400 copias/ml (54% versus 57%) fueron también similares en cada grupo (población ITT). No obstante, estos resultados deben interpretarse con precaución ya que en este estudio sólo se incluyeron pacientes con experiencia previa moderada, con desequilibrio entre ambos grupos en relación con la carga viral basal.

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

Información adicional

Todavía no se ha evaluado completamente la seguridad y eficacia de ZIAGENAVIR en una serie de distintas combinaciones múltiples de fármacos (especialmente en combinación con NNRTIs).

Abacavir penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (Ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas**) y ha demostrado reducir los niveles de ARN de VIH-1 en el LCR. No obstante, no se observaron efectos sobre el comportamiento neuropsicológico cuando se administró a pacientes con demencia asociada al SIDA.

Población pediátrica

Dentro de un estudio aleatorizado, controlado, multicéntrico de pacientes pediátricos con infección por el VIH se llevó a cabo una comparación aleatoria de un régimen posológico que incluía una dosis al día versus dos dosis al día de abacavir y lamivudina. En el estudio ARROW (COL105677) participaron 1.206 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 3 meses y los 17 años de edad, a los que se les administró una pauta posológica en base a rangos de peso, tal como lo recomiendan las recomendaciones de tratamiento de la Organización Mundial de la Salud (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*). Después de 36 semanas en un régimen que incluía lamivudina y abacavir dos veces al día, 669 sujetos elegibles fueron asignados al azar para continuar con un régimen de dos tomas al día o para cambiar a un régimen de abacavir y lamivudina de una vez al día durante por lo menos 96 semanas. Cabe destacar, que en este estudio no existen datos clínicos disponibles en niños menores de un año de edad. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Respuesta virológica basada en menos de 80 copias/ml de ARN del VIH-1 plasmático a la Semana 48 y a la Semana 96 del régimen de una vez al día versus régimen aleatorizado de abacavir + lamivudina dos veces al día de ARROW (observado en análisis)

	Dos veces al día N (%)	Una vez al día N (%)
Semana 0 (Después ≥ 36 semanas de tratamiento)		
ARN del VIH-1 en plasma <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	$-4,8\%$ (IC 95% $-11,5\%$ a $+1,9\%$); $p=0,16$	
Semana 48		
ARN del VIH-1 en plasma <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	$-1,6\%$ (IC 95% $-8,4\%$ a $+5,2\%$); $p=0,65$	
Semana 96		

Página 5 de 17

ARN del VIH-1 en plasma <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-2,3% (IC 95% -9,3% a +4,7%); p=0,52	

El grupo que recibió abacavir y lamivudina una vez al día demostró ser no inferior al grupo que recibió dos veces al día de acuerdo al margen de no inferioridad establecido previamente de -12%, para la variable principal de <80 c/ml a la Semana 48, así como en la Semana 96 (variable secundaria) y todos los demás umbrales probados (<200 c/ml, <400 c/ml, <1.000 c/ml), los cuales cayeron todos dentro de este margen de no inferioridad. Las pruebas de heterogeneidad de una vez al día frente a dos veces al día de los análisis de subgrupos, demostraron un efecto no significativo de género, edad o carga viral en la randomización. Las conclusiones apoyaron la no inferioridad independientemente del método de análisis.

En un estudio separado que compara las combinaciones de NRTI sin ciego (con o sin nelfinavir ciego) en niños, una mayor proporción tratada con abacavir y lamivudina (71%) o abacavir y zidovudina (60%) tuvo ARN del VIH-1 ≤ 400 copias/ml a las 48 semanas, en comparación con aquellos tratados con lamivudina y zidovudina (47%) [p=0,09; análisis por intención de tratar]. Igualmente, una mayor proporción de niños tratados con combinaciones que contienen abacavir tuvo ARN del VIH-1 ≤ 50 copias/ml a las 48 semanas (53%, 42% y 28% respectivamente; p=0,07).

En un estudio farmacocinético (PENTA 15) cuatro sujetos menores de 12 meses de edad virológicamente controlados cambiaron la pauta posológica de abacavir y lamivudina solución oral de dos veces al día a una vez al día. Tres sujetos tuvieron una carga viral indetectable y uno tuvo 900 copias/ml de ARN del VIH en la Semana 48. No se observaron problemas de seguridad en estos sujetos.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Abacavir se absorbe bien y rápidamente tras la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de abacavir oral en adultos es de un 83%. Tras la administración oral, el tiempo promedio ($t_{m\acute{a}x}$) para alcanzar las concentraciones máximas en suero es de alrededor de 1,5 horas para el comprimido y de 1,0 hora para la solución.

A dosis terapéuticas de 300 mg dos veces al día, la $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$ medias (CV) en el estado de equilibrio de abacavir son aproximadamente de 3,00 $\mu\text{g/ml}$ (30%) y 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99%), respectivamente. El AUC medio (CV) durante un intervalo de dosis de 12 horas fue de 6,02 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29%), equivalente a un AUC diario de aproximadamente 12,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. El valor de $C_{m\acute{a}x}$ para la solución oral es ligeramente más elevado que para el comprimido. Luego de la dosis de un comprimido de abacavir de 600 mg, la $C_{m\acute{a}x}$ media (CV) de abacavir fue aproximadamente de 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%) y el AUC $_{\infty}$ medio (CV) de 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21%).

Los alimentos retrasaron la absorción y disminuyeron la $C_{m\acute{a}x}$, pero no afectaron las concentraciones globales en plasma (AUC). En consecuencia, ZIAGENAVIR puede tomarse con o sin alimentos.

No se considera que la administración de comprimidos triturados junto con una pequeña cantidad de comida semi-sólida o líquido afecte a la calidad farmacéutica, por lo que no se espera que pueda alterar la eficacia clínica. Esta conclusión está basada en los datos fisicoquímicos y farmacocinéticos, y siempre y cuando el paciente ingiera inmediatamente el 100% del comprimido triturado.

Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución aparente fue de 0,8 l/kg indicando que abacavir penetra libremente en los tejidos corporales.

Estudios realizados en pacientes con infección por el VIH han demostrado buena penetración de abacavir en el LCR, con un cociente del LCR con respecto al AUC plasmática entre el 30 y el 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas son 9 veces superiores a la Cl_{50} de abacavir de 0,08 $\mu\text{g/ml}$ o 0,26 μM cuando se administran 600 mg de abacavir dos veces al día.

Los estudios *in vitro* de unión a proteínas indican que abacavir se une sólo baja a moderadamente (aproximadamente un 49%) a las proteínas plasmáticas humanas a

concentraciones terapéuticas. Esto indica una escasa probabilidad de interacciones medicamentosas por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.

Metabolismo

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

Eliminación

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

Farmacocinética intracelular

En un estudio con 20 pacientes con infección por el VIH que recibieron 300 mg de abacavir dos veces al día, con una única toma de 300 mg en las 24 horas previas al período de muestreo, la media geométrica de la vida media terminal de carbovir-TP intracelular en el estado de equilibrio fue de 20,6 horas, en comparación con la media geométrica de la vida media plasmática de abacavir en este estudio de 2,6 horas. En un estudio cruzado con 27 pacientes con infección por el VIH, las exposiciones a carbovir-TP intracelular fueron mayores para el régimen de abacavir 600 mg una vez al día ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{m\acute{a}x\ 24,ss} + 99\%$ y $C_{m\acute{i}n} + 18\%$) en comparación con el régimen de abacavir de 300 mg dos veces al día. En general, estos datos apoyan el empleo de 600 mg de abacavir una vez al día para el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH. Adicionalmente, se ha demostrado la eficacia y seguridad de abacavir administrado una vez al día en un estudio clínico pivotal (CNA30021- Ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas - Experiencia Clínica**).

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia hepática

Abacavir es metabolizado principalmente en el hígado. La farmacocinética de abacavir ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática leve (Score Child-Pugh 5-6) que recibieron una única dosis de 600 mg. El valor de AUC media (rango) fue 24,1 (10,4 a 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Los resultados mostraron que existe un incremento medio (IC 90%) de 1,89 veces [1,32; 2,70] del AUC de abacavir y de 1,58 veces [1,22; 2,04] en la vida media de eliminación. 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. No se recomienda abacavir en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Insuficiencia renal

Abacavir es metabolizado principalmente en el hígado con aproximadamente un 2% de abacavir excretado sin alteraciones en la orina. La farmacocinética de abacavir en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal es similar a la de pacientes con función renal normal. Por lo tanto, no se requiere reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal. En función de la limitada experiencia, se debe evitar la administración de ZIAGENAVIR a pacientes con enfermedad renal en fase terminal.

Población pediátrica

De acuerdo a los estudios clínicos realizados en niños, abacavir se absorbe bien y rápidamente a partir de solución oral y comprimidos administrados a los niños. La exposición plasmática a abacavir ha demostrado ser la misma para ambas formulaciones cuando se administran en dosis iguales. Los niños que reciben abacavir solución oral según el régimen posológico recomendado logran una exposición plasmática a abacavir similar a los adultos. Los niños que recibieron los comprimidos orales de abacavir según el régimen posológico recomendado

lograron una mayor exposición a abacavir en plasma que los niños que recibieron la solución oral, debido a que con los comprimidos se administran mayores dosis mg/kg.

No existen datos de seguridad suficientes para recomendar el uso de ZIAGENAVIR en bebés menores de tres meses de edad. Los escasos datos disponibles indican que una dosis de solución oral de 2 mg/kg en neonatos de menos de 30 días de edad proporciona valores de AUC parecidos o superiores en comparación con la dosis de 8 mg/kg administrada a niños mayores.

Los datos farmacocinéticos derivados de 3 estudios farmacocinéticos (PENTA 13, PENTA 15 y subestudio ARROW PK) incluyen niños menores de 12 años de edad. Los datos se muestran en la tabla siguiente:

Resumen del AUC (0-24) (µg.h/ml) de abacavir en plasma en estado de estacionario y las comparaciones estadísticas para administraciones orales de una vez y dos veces al día a través de estudios

Estudio	Grupo de edad	Media geométrica de un régimen de abacavir de 16 mg/kg una vez al día (IC 95%)	Media geométrica de un régimen de abacavir de 8 mg/kg dos veces al día (IC 95%)	Ratio Medio GLS comparando una vez versus dos veces al día (IC 90%)
Parte 1 Subestudio ARROW PK	3 a 12 años (N=36)	15,3 (13,3-17,5)	15,6 (13,7-17,8)	0,98 (0,89-1,08)
PENTA 13	2 a 12 años (N=14)	13,4 (11,8-15,2)	9,91 (8,3-11,9)	1,35 (1,19-1,54)
PENTA 15	3 a 36 meses (N=18)	11,6 (9,89-13,5)	10,9 (8,9-13,2)	1,07 (0,92-1,23)

En el estudio PENTA 15, las medias geométricas del AUC (0-24) (IC 95%) de abacavir en plasma de 4 sujetos menores de 12 meses de edad que cambiaron de un régimen posológico de dos veces al día a una vez al día (Ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**) fueron 15,9 (8,86; 28,5) µg.h/ml en el régimen de una vez al día y 12,7 (6,52; 24,6) µg.h/ml en el régimen de dos veces al día.

Pacientes de edad avanzada:

No se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes mayores de 65 años de edad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

ZIAGENAVIR debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

ZIAGENAVIR puede administrarse con o sin alimentos.

Para asegurar la administración completa de la dosis, los comprimidos deben tragarse idealmente sin partir.

Alternativamente, aquellos pacientes con dificultades para tragar los comprimidos enteros, pueden partirlos y añadirlos a una pequeña cantidad de comida semi-sólida o líquido, la cual debe tomarse inmediatamente (Ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas**).

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

La dosis recomendada de ZIAGENAVIR es de 600 mg al día. Esta dosis puede administrarse como 300 mg (un comprimido) dos veces al día o como 600 mg (dos comprimidos) una vez al día (Ver secciones **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**)

Niños (con un peso menor de 25 kg):

Se recomienda ajustar la dosis de ZIAGENAVIR comprimidos en función de grupos de peso.

Niños que pesan ≥ 20 kg a < 25 kg: La dosis recomendada es 450 mg por día. Ésta puede ser administrada como una dosis de 150 mg (medio comprimido) por la mañana y 300 mg (un comprimido entero) por la noche, o 450 mg (un comprimido y medio) una vez al día.

Niños que pesan de 14 kg a < 20 kg: La dosis recomendada es 300 mg al día. Ésta puede ser administrada como 150 mg (medio comprimido) dos veces por día o 300 mg (un comprimido entero) una vez al día.

Niños menores de 3 meses de edad: La experiencia clínica disponible en niños menores a 3 meses de edad es limitada e insuficiente para proponer recomendaciones posológicas específicas (Ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas**).

Los pacientes que cambien su pauta posológica de dos veces al día a una vez al día deben tomar la dosis recomendada en una sola toma al día (como se describe anteriormente) aproximadamente 12 horas después de la última dosis tomada de la pauta posológica de dos veces al día, y luego continuar tomando la dosis recomendada una vez al día (como se describe anteriormente) aproximadamente cada 24 horas. Cuando se vuelve a la pauta posológica de dos veces al día, los pacientes deben tomar la dosis diaria recomendada en dos veces, aproximadamente 24 horas después de la última dosis tomada de la pauta posológica de una vez al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de ZIAGENAVIR en pacientes con disfunción renal. No obstante, ZIAGENAVIR no está recomendado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (Ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas**).

Insuficiencia hepática

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. No pueden hacerse recomendaciones posológicas definitivas en pacientes con insuficiencia hepática leve (Score Child-Pugh 5-6). No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, por lo tanto, no se recomienda el uso de abacavir a menos que se considere necesario. Si se utiliza abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve, será necesario realizar un estrecho monitoreo, incluyendo el monitoreo plasmático de los niveles de abacavir si es posible (Ver secciones **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas**).

Pacientes de edad avanzada:

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

CONTRAINDICACIONES

ZIAGENAVIR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a abacavir o a cualquiera de los excipientes incluidos en la FORMULA CUALI-CUANTITATIVA (Ver las secciones **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **REACCIONES ADVERSAS**)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de Hipersensibilidad (Ver también sección **REACCIONES ADVERSAS**):
Abacavir está asociado a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) (Ver sección **REACCIONES ADVERSAS**) caracterizadas por fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican compromiso multiorgánico. Se han observado RHS con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales, y en 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 cumplir lo siguiente:

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

-Descripción clínica de la RHS a abacavir

Las RHS han sido bien caracterizadas durante los estudios clínicos y la experiencia pos-comercialización. Los síntomas normalmente aparecen en las primeras seis semanas (la mediana de tiempo de aparición es de 11 días) desde el inicio del tratamiento con abacavir, **aunque estas reacciones pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento**. Casi todas las RHS incluyen fiebre y/o erupción cutánea. Otros signos y síntomas que han sido observados como parte de las RHS se describen en detalle en la sección **REACCIONES ADVERSAS** (Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas), incluyendo síntomas respiratorios y gastrointestinales. De forma importante, estos síntomas **pueden dar lugar a que se diagnostique equivocadamente una RHS como una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis**.

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

Raramente, pacientes que han interrumpido el tratamiento con abacavir por otras razones que no eran síntomas de RHS también han sufrido reacciones potencialmente mortales al cabo de unas horas tras reiniciar el tratamiento con abacavir (Ver sección **REACCIONES ADVERSAS**-Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas). El reinicio del tratamiento en estos pacientes se debe hacer en un lugar donde haya disponibilidad de asistencia médica.

Disfunción mitocondrial luego de la exposición *in útero*:

Los análogos de nucleótido y nucleósido pueden impactar en un grado variable en la función mitocondrial, lo cual es más pronunciado con estavudina, didanosina y zidovudina. Ha habido reportes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativos expuestos *in útero* y/o post-parto a análogos de nucleósido; éstos se refieren principalmente a regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos eventos fueron a menudo transitorios. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertensión, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si esos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos deben ser tenidos en cuenta para cualquier niño expuesto *in útero* a análogos de nucleótido o de nucleósido, que presenten hallazgos clínicos severos de etiología desconocida, particularmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales nacionales para utilizar

tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

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

Pancreatitis

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

Terapia triple con nucleósidos

En pacientes con elevada carga viral (>100.000 copias/ml) la elección de una combinación triple con abacavir, lamivudina y zidovudina necesita una consideración especial (Ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**).

Ha habido informes de una elevada tasa de fallo virológico y de aparición de resistencia en una fase temprana cuando abacavir se combina con tenofovir disoproxil fumarato y lamivudina en un régimen de una vez al día.

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZIAGENAVIR en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. ZIAGENAVIR está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Ver secciones **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas**).

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, es mayor la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser controlados de acuerdo a la práctica estándar. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

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

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

Enfermedad renal

No se debe administrar ZIAGENAVIR a pacientes con enfermedad renal en fase terminal (Ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

Excipientes

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

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes con infección por el VIH con severa deficiencia inmune al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria debida a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas, causando condiciones clínicas serias o agravamiento de los síntomas. Normalmente, tales reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses del inicio del TARC. Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas focalizadas y/o generalizadas y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado e iniciar tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunes (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 identificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad de moverse.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que estén recibiendo ZIAGENAVIR o cualquier otro tratamiento antirretroviral aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. En consecuencia, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Infarto de miocardio

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

Interacciones medicamentosas

La posibilidad de interacciones con otros medicamentos en las que esté implicado abacavir, mediadas por el citocromo P450, es baja. Los estudios *in vitro* han demostrado que abacavir tiene potencial para inhibir el citocromo P450 1A1 (CYP1A1). El P450 no desempeña una función principal en el metabolismo de abacavir y abacavir muestra un potencial limitado para inhibir el metabolismo mediado por el citocromo CYP 3A4. También se ha demostrado *in vitro* que abacavir no inhibe las enzimas CYP2C9 o CYP2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. En los estudios clínicos no se ha observado inducción del metabolismo hepático. Por lo tanto, la posibilidad de que existan interacciones con antirretrovirales inhibidores de la proteasa y otros fármacos metabolizados por las principales enzimas P450 es baja. Los estudios clínicos han demostrado que no se dan interacciones clínicamente significativas entre abacavir, zidovudina y lamivudina.

Los inductores enzimáticos potentes como rifampicina, fenobarbital y fenitoína pueden disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por su acción sobre las UDP-glucuroniltransferasas.

Etanol: El metabolismo de abacavir se ve alterado por la administración concomitante de etanol originándose un incremento de alrededor de un 41% en el AUC de abacavir. Estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos. Abacavir carece de efecto sobre el metabolismo del etanol.

Metadona: En un estudio farmacocinético, la administración conjunta 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 un retraso de una hora en el $t_{m\acute{a}x}$, aunque el valor de AUC no se vio alterado. Los cambios en la farmacocinética de abacavir no se consideran clínicamente relevantes. En este estudio abacavir incrementó la depuración sistémica media de la metadona en un 22%. Por lo tanto, no puede excluirse la inducción de las enzimas metabolizadoras del fármaco. En pacientes tratados con metadona y abacavir debería controlarse la evidencia de síntomas de abstinencia que indican una infra-dosificación, ya que ocasionalmente puede requerirse un reajuste en la dosis de metadona.

Retinoides: Los compuestos retinoides se eliminan vía alcohol-deshidrogenasa. La interacción con abacavir es posible pero no ha sido estudiada.

Riociguat: *In vitro*, abacavir inhibe CYP1A1. La administración concomitante de una dosis única de riociguat (0,5 mg) a pacientes con VIH que recibieron la combinación de abacavir/dolutegravir/lamivudina (600 mg/50 mg/300 mg una vez al día) produjo un incremento del AUC (0-∞) de riociguat de aproximadamente tres veces, en comparación con el AUC (0-∞) 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.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Abacavir no resultó mutagénico en las pruebas bacterianas pero mostró actividad *in vitro* en el ensayo de aberración cromosómica del linfocito humano, en el ensayo de linfoma del ratón y en la prueba del micronúcleo *in vivo*. Esto concuerda con la actividad conocida de otros análogos de nucleósidos. Estos resultados indican que abacavir tiene escasas posibilidades de originar lesiones cromosómicas tanto *in vitro* como *in vivo* a concentraciones de estudio elevadas.

Estudios de carcinogenicidad con la administración oral de abacavir a ratas y ratones mostraron un incremento en la incidencia de tumores malignos y no malignos. Los tumores malignos se presentaron en la glándula prepucial de machos y en la glándula clitorídea de hembras de ambas especies, y en la glándula tiroidea en ratas macho, y en el hígado, vejiga, nódulos linfáticos y en el subcutis de las ratas hembras.

La mayoría de estos tumores aparecieron a la concentración más alta de abacavir de 330 mg/kg/día en ratones y 600 mg/kg/día en ratas. El tumor en la glándula prepucial fue una excepción, el cual se presentó a una dosis de 110 mg/kg/día. 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. Mientras que el potencial carcinogénico en humanos es desconocido, esta información sugiere que el riesgo carcinogénico es superado frente a los beneficios clínicos potenciales.

En los estudios toxicológicos preclínicos, 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.

Luego de la administración de abacavir por dos años, se observó una degeneración leve del miocardio en el corazón de ratas y ratones. Las exposiciones sistémicas fueron equivalentes a 7-24 veces la exposición sistémica esperada en humanos. La relevancia clínica de este hallazgo no ha sido determinada.

En estudios de toxicidad reproductiva se ha observado toxicidad embrionaria y fetal en ratas, pero no así en conejos. Los hallazgos incluyeron disminución del peso corporal fetal, edema fetal y un incremento de las variaciones en el esqueleto/malformaciones, muertes intrauterinas prematuras y abortos. No se pueden sacar conclusiones en relación al potencial teratogénico de abacavir debido a esta toxicidad embrionaria y fetal.

Un estudio de fertilidad en la rata ha demostrado que abacavir carecía de efecto sobre la fertilidad de machos o hembras.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los estudios en animales han mostrado toxicidad en embriones y fetos en desarrollo en ratas, pero no en conejos (Ver sección **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**). Abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales (Ver sección **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**). La relevancia clínica de estos datos en humanos es

desconocida. Se ha demostrado la transferencia placentaria de abacavir y/o sus metabolitos en humanos.

En mujeres embarazadas, más de 800 nacimientos luego de la exposición en el primer trimestre y más de 1.000 nacimientos luego de la exposición en el segundo y tercer trimestre no indican malformación o efecto sobre el feto/neonato de abacavir. Basado en estos datos, el riesgo malformativo es poco probable en humanos.

Disfunción mitocondrial

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado causar un grado variable de daño mitocondrial *in vitro* e *in vivo*. Se ha reportado disfunción mitocondrial en niños VIH negativos expuestos a análogos de nucleósidos *in útero* y/o luego del nacimiento (Ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Lactancia

Abacavir y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas en período de lactancia. Abacavir también se excreta en la leche humana. No se dispone de datos sobre la seguridad de abacavir cuando se administra a niños menores de tres meses de edad. Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no amamenten a sus hijos con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

Los estudios en animales mostraron que abacavir no tuvo efecto sobre la fertilidad (Ver sección **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**)

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de ZIAGENAVIR sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

En el caso de muchas reacciones adversas comunicadas, no está claro si están relacionadas con ZIAGENAVIR, con el amplio rango de fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad por el VIH o si son consecuencia del proceso de la enfermedad.

Muchas de las reacciones incluidas a continuación se producen frecuentemente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción cutánea) en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, en los pacientes con cualquiera de estos síntomas se debe evaluar cuidadosamente la aparición de esta reacción de hipersensibilidad (Ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Muy raramente se han notificado casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en los que no se puede descartar hipersensibilidad a abacavir. En estos casos debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir.

Muchas de las reacciones adversas no han sido limitantes del tratamiento. La siguiente convención ha sido utilizada para su clasificación: Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), raras (>1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000).

- *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Frecuentes: Anorexia.

Muy raras: Acidosis láctica.

- *Trastornos del sistema nervioso*

Frecuentes: Cefalea.

- *Trastornos gastrointestinales*

Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea.

Raras: pancreatitis.

- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Frecuentes: erupción cutánea (sin síntomas sistémicos)

Muy raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

- *Trastornos generales y del sitio de administración*

Página 14 de 17

Frecuentes: Fiebre, letargo, fatiga.

Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad a abacavir (RHS)

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

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

<i>Cutáneos</i>	Erupción cutánea (generalmente maculopapular o urticariforme)
<i>Tracto gastrointestinal</i>	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal , úlceras bucales
<i>Tracto respiratorio</i>	Disnea, tos , dolor de garganta, síndrome de distress respiratorio en el adulto, insuficiencia respiratoria
<i>Otros</i>	Fiebre, letargo, malestar , edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
<i>Neurológicos/Psiquiátricos</i>	Cefalea , parestesias
<i>Hematológicos</i>	Linfopenia
<i>Hepáticos/Pancreáticos</i>	Pruebas de función hepática elevadas , hepatitis, fallo hepático
<i>Musculoesqueléticos</i>	Mialgia , raramente miolisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada
<i>Urológicos</i>	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 puede 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 (ver arriba) antes de interrumpir abacavir y en muy raras ocasiones también se ha observado en pacientes que han reiniciado el tratamiento sin síntomas precedentes de RHS (por ejemplo; pacientes que anteriormente se habían considerado tolerantes a abacavir).

Parámetros metabólicos

Puede haber un aumento de peso y de los niveles de glucosa y lípidos en la sangre durante el tratamiento antirretroviral (Ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Síndrome de reconstitución inmune

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes con infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmes (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el

contexto de la reactivación inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (Ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Osteonecrosis

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

Alteraciones en las pruebas de laboratorio

En estudios clínicos controlados, las alteraciones de laboratorio relacionadas con el tratamiento con ZIAGENAVIR fueron poco frecuentes, no observándose diferencias en cuanto a la incidencia entre pacientes tratados con ZIAGENAVIR y las ramas control.

Población pediátrica

En el estudio ARROW (COL105677) se incluyeron 1.206 pacientes pediátricos con infección por el VIH de edades comprendidas entre los 3 meses y los 17 años, de los cuales 669 recibieron abacavir y lamivudina una o dos veces al día (Ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**). No se han identificado problemas adicionales de seguridad en sujetos pediátricos tratados con dosis una o dos veces al día, en comparación con adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Para reportar reacciones adversas puede comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al 0800 220 4752.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han administrado dosis únicas de hasta 1.200 mg y dosis diarias de hasta 1.800 mg de ZIAGENAVIR a los pacientes en los estudios clínicos. No se comunicaron reacciones adversas adicionales a las notificadas para las dosis normales. Se desconocen los efectos de dosis mayores. Si tiene lugar una sobredosis, el paciente debe ser controlado para la detección de signos de toxicidad (Ver sección **REACCIONES ADVERSAS**) y aplicarse el tratamiento estándar de apoyo si es necesario. Se desconoce si abacavir puede eliminarse por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

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

PRESENTACIÓN

Envases por 60 comprimidos recubiertos ranurados.

CONSERVACIÓN

Conservar ZIAGENAVIR 300 mg comprimidos recubiertos ranurados a una temperatura inferior a los 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.705.

Directora Técnica: Clarisa del Campo - Farmacéutica.

LIBRE DE GLUTEN

Titular: ViiV Healthcare UK Limited representado por GSK Biopharma Argentina S.A.
Establecimiento elaborador: Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, ul. Grunwaldzka 189, 60-322
Poznan, Polonia.

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

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

SmPC EMEA/H/C/000252-IG1532

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

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



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-125978163- GSK - Prospectos - Certificado N47.705.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.15 08:32:34 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.15 08:32:35 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ZIAGENAVIR ABACAVIR 300 mg Comprimidos recubiertos ranurados

Venta Bajo Receta Archivada

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

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

IMPORTANTE — Reacciones de hipersensibilidad

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

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

El envase de ZIAGENAVIR incluye una **Tarjeta Informativa** para recordarle a usted y al personal médico la hipersensibilidad a abacavir. **Debe sacar esta tarjeta y llevarla siempre con usted.**

Contenido del prospecto

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

1. Qué es ZIAGENAVIR y para qué se utiliza

ZIAGENAVIR se utiliza en el tratamiento de la infección producida por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana).

ZIAGENAVIR contiene como principio activo abacavir. Abacavir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales denominados *inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa* (NRTI, por sus siglas en inglés).

ZIAGENAVIR 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 la sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulo blanco que son importantes ayudando a su organismo a luchar contra la infección.

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

2. Qué necesita saber antes de tomar ZIAGENAVIR

No tome ZIAGENAVIR:

- si es **alérgico** (*hipersensible*) a abacavir (o a cualquier otro medicamento que contenga abacavir — como **Tricivir, Triumeq o Kivexa**) o a cualquiera de los demás ingredientes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

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

Consulte a su médico si cree que padece alguna de estas circunstancias.

Tenga especial cuidado con ZIAGENAVIR

Algunas personas que toman ZIAGENAVIR para el VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- si tiene una **enfermedad hepática moderada o severa**
- si alguna vez ha tenido una **enfermedad hepática**, incluyendo hepatitis B o C
- si tiene un **sobrepeso** importante (especialmente si es mujer)
- si tiene una **enfermedad renal grave**.

Consulte a su médico si padece alguna de estas circunstancias. Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento. **Para más información vea la sección 4.**

Reacciones de hipersensibilidad a abacavir

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

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

Riesgo de ataque al corazón

No puede excluirse que el tratamiento con abacavir puede aumentar el riesgo de tener un ataque al corazón.

Informe a su médico si tiene problemas de corazón, si fuma o si sufre de enfermedades que puedan aumentar el riesgo de enfermedad cardíaca como la presión sanguínea alta o la diabetes. No deje de tomar ZIAGENAVIR 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 otras enfermedades, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras está tomando ZIAGENAVIR.

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

Otros medicamentos y ZIAGENAVIR

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los medicamentos a base de plantas y los de venta libre. Recuerde informar a su médico o farmacéutico si empieza a tomar un nuevo medicamento mientras está tomando ZIAGENAVIR.

Algunos medicamentos interaccionan con ZIAGENAVIR

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 ZIAGENAVIR.

- **metadona**, usada como un **sustituto de la heroína**. Abacavir aumenta la velocidad a la cual la metadona se elimina del organismo. Si está tomando metadona, deberá ser

controlado por si sufre algún síntoma de abstinencia. Puede necesitar que su dosis de metadona sea modificada.

Informe a su médico si está tomando metadona.

- **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 ZIAGENAVIR durante el embarazo. ZIAGENAVIR y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo. Si ha tomado ZIAGENAVIR durante el embarazo, su médico puede requerirle análisis de sangre regularmente y otros estudios para monitorear el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres han tomado NRTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección contra el VIH fue mayor que el riesgo de efectos adversos.

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

Lactancia

No se recomienda la lactancia materna en mujeres que conviven con el VIH porque la infección por VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna. Una pequeña cantidad de los componentes de ZIAGENAVIR puede pasar a la leche materna.

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

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

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni utilice máquinas a no ser que se sienta bien.

Información importante sobre algunos de los componentes de ZIAGENAVIR comprimidos.

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

3. Cómo tomar ZIAGENAVIR

Siempre tome este medicamento exactamente como se lo indicó su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Trague los comprimidos con un poco de agua. ZIAGENAVIR puede tomarse con o sin alimentos.

Si no puede tragar los comprimidos enteros, puede partarlos y mezclarlos con una pequeña cantidad de comida o bebida y tomar toda la dosis inmediatamente.

Mantenga un contacto regular con su médico.

ZIAGENAVIR ayuda a controlar su condición. 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 ZIAGENAVIR sin consultar primero con su médico.

Cuánto tomar

Adultos, adolescentes y niños que pesen al menos 25 kg

La dosis usual de ZIAGENAVIR es de 600 mg al día. Esta dosis puede tomarse como un comprimido de 300 mg dos veces al día o dos comprimidos de 300 mg una vez al día.

Niños a partir de 1 año de edad que pesen menos de 25 kg

La dosis a administrar depende del peso del niño. La dosis recomendada es:

- **Niños que pesen al menos 20 kg y menos de 25 kg:** la dosis usual de ZIAGENAVIR es de 450 mg al día. Ésta se puede administrar como 150 mg (medio comprimido) por la mañana y 300 mg (un comprimido entero) por la noche, o 450 mg (un comprimido y medio) una vez al día de acuerdo a la recomendación de su médico.
- **Niños que pesen al menos 14 kg y menos de 20 kg:** la dosis usual de ZIAGENAVIR es 300 mg al día. Ésta puede ser administrada como 150 mg (medio comprimido) dos veces al día, o 300 mg (un comprimido entero) una vez al día de acuerdo a la recomendación de su médico.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Si toma más ZIAGENAVIR del que debe

Si accidentalmente toma demasiado ZIAGENAVIR, informe a su médico o farmacéutico, o concurra al hospital más cercano para obtener más información.

Si olvidó tomar ZIAGENAVIR

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Luego continúe con su tratamiento habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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

Si ha interrumpido el tratamiento con ZIAGENAVIR

Si por alguna razón ha dejado de tomar ZIAGENAVIR — especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o porque tiene otra enfermedad:

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

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

Además de los efectos adversos listados a continuación para ZIAGENAVIR, se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento combinado para el VIH.

Es importante que lea la información bajo el título “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH”.

Reacciones de hipersensibilidad

ZIAGENAVIR contiene **abacavir** (principio activo que también está presente en **Tricivir**, **Triumeq** y **Kivexa**). 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 ZIAGENAVIR podría desarrollar una reacción de hipersensibilidad a abacavir, pudiendo poner en peligro su vida si continúa tomando ZIAGENAVIR.

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

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

¿Cuáles son los síntomas?

Los síntomas más frecuentes son:

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

Otros síntomas frecuentemente observados son:

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

Otros síntomas incluyen:

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

¿Cuándo ocurren estas reacciones?

Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con ZIAGENAVIR, pero son más probables en las primeras 6 semanas de tratamiento.

Si está al cuidado de un niño que está siendo tratado con ZIAGENAVIR, es importante que comprenda la información sobre esta reacción de hipersensibilidad. Si el niño presenta los síntomas descritos a continuación es fundamental que siga las instrucciones indicadas.

Contacte a su médico inmediatamente:

1 si tiene una erupción cutánea O

2 si tiene síntomas incluidos en al menos 2 de los siguientes grupos:

- fiebre
- dificultad respiratoria, dolor de garganta o tos
- náuseas o vómitos, diarrea o dolor abdominal
- cansancio excesivo o dolores o malestar general.

Su médico puede aconsejarle dejar de tomar ZIAGENAVIR.

Si ha dejado de tomar ZIAGENAVIR

Si ha dejado de tomar ZIAGENAVIR debido a una reacción de hipersensibilidad, **JAMÁS VUELVA a tomar ZIAGENAVIR o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (por ejemplo: Tricivir, Triumeq o Kivexa)**. Si lo hace, en cuestión de horas, puede experimentar una bajada de presión arterial peligrosa, que puede ocasionarle la muerte.

Si por alguna razón, ha interrumpido el tratamiento con ZIAGENAVIR — especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o porque tiene otra enfermedad:

Consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento.

Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Si su médico considera que pudo haber relación, **le indicará que nunca debe volver a tomar ZIAGENAVIR o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (por ejemplo: Tricivir, Triumeq o Kivexa)**. Es importante que siga esta advertencia.

Ocasionalmente, las reacciones de hipersensibilidad se han desarrollado en personas que vuelven a tomar abacavir, tras haber tenido un solo síntoma de los incluidos en la Tarjeta Informativa antes de que dejaran de tomarlo.

Muy raramente, los pacientes que han tomado medicamentos que contenían abacavir en el pasado sin síntomas de hipersensibilidad han desarrollado una reacción de hipersensibilidad al volver a tomarlo.

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

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

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

Efectos adversos frecuentes

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

- reacción de hipersensibilidad
- náuseas
- dolor de cabeza
- vómitos
- diarrea
- pérdida de apetito
- cansancio, falta de energía
- fiebre (temperatura elevada)
- erupción cutánea.

Efectos adversos raros

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

- inflamación del páncreas (*pancreatitis*).

Efectos adversos muy raros

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

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

Si nota cualquiera de estos síntomas contacte a un médico de manera urgente.

Si sufre efectos adversos

Consulte a su médico o farmacéutico si alguno de los efectos adversos empeora o se vuelve molesto, o si nota cualquier efecto adverso que no aparece en este prospecto.

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH

La terapia combinada, incluyendo ZIAGENAVIR, puede causar que otras enfermedades se desarrollen durante el tratamiento para el VIH.

Síntomas de infección e inflamación

Viejas infecciones se pueden reactivar

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen sistemas inmunes débiles y más probabilidad de sufrir infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando estas personas comienzan el tratamiento, puede ocurrir que viejas infecciones ocultas se reactivan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son debidos probablemente a un fortalecimiento del sistema inmune del organismo, que les permite combatir estas infecciones. Los síntomas usualmente incluyen **fiebre**, más alguno de los siguientes:

- dolor de cabeza
- dolor de estómago

- dificultad para respirar

En casos raros, dado que el sistema inmune se vuelve más fuerte también puede atacar al tejido corporal sano (*trastornos autoinmunes*). Los síntomas de los trastornos autoinmunes pueden aparecer muchos meses después de que haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de la infección por el VIH. Los síntomas pueden incluir:

- palpitaciones (latidos rápidos o irregulares) o temblor
- hiperactividad (movimiento excesivo o agitación)
- debilidad que empieza en las manos y los pies y se desplaza hacia el tronco del cuerpo.

Si tiene cualquier síntoma de infección mientras está tomando ZIAGENAVIR:

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

Puede tener problemas con sus huesos

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

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

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

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

Si nota cualquiera de estos síntomas:

Informe a su médico.

Informe de efectos adversos

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

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

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

5. Cómo conservar ZIAGENAVIR

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

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

Conservar ZIAGENAVIR 300 mg comprimidos recubiertos ranurados a una temperatura inferior a los 30 °C.

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

6. Contenido del envase y otra información

Composición de ZIAGENAVIR comprimidos recubiertos ranurados

- Ingrediente activo: cada comprimido contiene abacavir (como sulfato) 300 mg.
- Otros ingredientes: celulosa microcristalina; glicolato de almidón sódico; estearato de magnesio; sílice coloidal anhidro; Opadry Amarillo.

LIBRE DE GLUTEN.

7. Leyendas finales

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

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

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

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

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 47.705.
Directora Técnica: Clarisa del Campo - Farmacéutica.

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

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

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

SmPC EMEA/H/C/000252- IG1532
Fecha de la última revisión: .../.../.... Disp. N°

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



VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472

Página 8 de 8



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-125978163- GSK - inf pacientes - Certificado N47.705

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.15 08:32:47 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.15 08:32:48 -03:00