



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-11734-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Noviembre de 2017

Referencia: 1-0047-2000-000351-15-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000351-15-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ELEA SACIFYA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo

correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA SACIFYA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DAMARIS y nombre/s genérico/s LAMIVUDINA - ABACAVIR SULFATO , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO ELEA SACIFYA .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 19/07/2017 17:31:58, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 19/07/2017 17:31:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 16/10/2015 08:57:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 16/10/2015 08:57:13.

ARTÍCULO 3º.- 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.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO ELEA SACIFYA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 19/07/2017 17:31:58 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales.

Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000351-15-6

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2017.11.17 16:59:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.17 16:59:08 -0300'

DAMARIS
ABACAVIR 600 mg- LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

- Conserve esta información, ya que podría tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda consulte a su médico o farmacéutico
- Este medicamento se le ha recetado a Ud. para su condición clínica actual, no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Ud., ya que puede perjudicarlos.
- No vuelva a utilizarlo sin indicación médica.
- Si tiene más inquietudes sobre el producto, convérselas con su médico.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o, si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

¿Qué es DAMARIS y para qué se utiliza?

Es un medicamento que asocia dos principios activos que se usan para el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Los medicamentos antivirales que son utilizados para la infección del VIH se llaman antirretrovirales.

Sus principios activos interfieren con enzimas que utiliza el virus para hacer copias de sí mismo, frenando de este modo la reproducción viral.

DAMARIS se utiliza en el tratamiento de pacientes adolescentes y adultos con infección por VIH-1.

¿Cuál es la composición de DAMARIS?

Cada comprimido recubierto de DAMARIS contiene: Abacavir sulfato 702mg (equivalente a 600mg de Abacavir base), Lamivudina 300mg.

Como principios activos: Excipientes (principios no activos): Excipientes: Polivinilpirrolidona Celulosa microcristalina Glicolato de almidón sódico Estearato de magnesio, Opadry naranja YS-1-13065-A (*).

(*)Composición de Opadry naranja YS-1-13065-A: Hidroxipropilmetilcelulosa; dióxido de titanio; polietilenglicol; polisorbato 80; laca FD&C Amarillo No. 6.

Antes de usar este medicamento lea la siguiente información:

¿Qué personas no deberían utilizar DAMARIS?

No utilice **DAMARIS** si ud. es alérgico (o hipersensible) a alguno de los componentes del producto.

No utilice **DAMARIS** si ud. tiene enfermedad hepática grave.

¿Qué cuidados debe tener antes de iniciar el tratamiento con DAMARIS?

Antes de iniciar el tratamiento con DAMARIS Ud. debe conocer

- ✓ Que **DAMARIS** en el tratamiento de pacientes adolescentes y adultos con infección por VIH-1, produce reducción de la carga viral en sangre y aumento de los linfocitos CD4+ (células de la sangre que contribuyen a defenderse de las infecciones), lo que reduce el riesgo de padecer otras infecciones que pueden suceder cuando el sistema inmune está debilitado.
- ✓ **DAMARIS** no cura la infección por HIV-1 ni el SIDA.
- ✓ Se desconoce si este medicamento es seguro en pacientes menores de 18 años o que pesen menos de 40 kilogramos.
- ✓ Algunas personas que toman combinaciones para el tratamiento de infección por VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Ud. tiene que saber que hay mayor riesgo:
 - si tiene el gen HLA-B*5701
 - si ha recibido previamente abacavir y lo ha discontinuado
 - si alguna vez tuvo una enfermedad del hígado , incluyendo hepatitis B o C
 - si tiene una enfermedad renal, ya que podría requerir ajustar la dosis o cambiar a otros fármacos
 - si tiene un sobrepeso importante (especialmente si es mujer)
 - si es diabético y utiliza insulina.

Consulte a su médico si padece alguna de estas circunstancias. Su médico decidirá si los principios activos son adecuados para usted. Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento.

Antes de utilizar DAMARIS su médico debe conocer:

- ✓ Sus antecedentes alérgicos o de hipersensibilidad.
- ✓ Su análisis de sangre (serología) de control del virus de HIV-1.
- ✓ Si ud. tiene un gen llamado HLA-B*5701, en caso afirmativo, no debiera recibir DAMARIS, ya que tiene posibilidades de sufrir una reacción de hipersensibilidad severa, si recibe cualquier medicamento que contenga abacavir, aunque podría padecer dicha reacción pese a no tener este gen.
- ✓ Si Ud. padece hepatitis (inflamación del hígado) o trastornos del hígado, incluyendo si conoce que padece Hepatitis B y /o Hepatitis C.
- ✓ Si tiene Hepatitis B y está o estuvo tratado con antivirales como lamivudina.
- ✓ Si padece enfermedad renal o cómo están funcionando sus riñones.
- ✓ Qué medicamentos está utilizando. Otros antivirales, incluso si consume medicamentos de venta libre, vitaminas, suplementos vitamínicos. Utiliza otros medicamentos para el VIH que contengan: emtricitabina (no debe combinarlos) o lamivudina (para hepatitis B o VIH), ribavirina (para el tto. de hepatitis C). Antibiótico: cotrimoxazol; cladribina, un fármaco para un tipo especial de leucemia; un antiviral para hepatitis C; anticonvulsivantes como fenitoina, otros fármacos como metadona. Trate de llevar a su visita con el médico una lista con todos los medicamentos que está tomando.
- ✓ Si Ud. está embarazada, está planificando quedar embarazada.
- ✓ Si Ud. está amamantando o está dando el pecho a su bebé, ya que no debería consumir este medicamento.
- ✓ Si Ud. tiene problemas en sus riñones o ha recibido diálisis.
- ✓ Si Ud. padece problemas óseos.
- ✓ Si Ud. padece alguna otra afección o dolencia.

Antes de utilizar este medicamento recuerde:

- ✓ **DAMARIS** es un comprimido recubierto, para ingerir entero por vía oral solamente. No lo parta, no lo utilice por otra vía.
- ✓ Este medicamento requiere supervisión médica. Concurra a las visitas programadas con su médico y toda vez que presente algún acontecimiento adverso.

- ✓ Utilice este medicamento por el tiempo indicado por su médico: No prolongue ni tampoco corte el tratamiento por decisión propia sin consultar con su médico.
- ✓ Si utiliza **DAMARIS** para el tratamiento de VIH-1, su médico puede indicarle hacerlo en conjunto con otros medicamentos para el VIH-1.
- ✓ Recuerde solicitar a su médico nueva receta antes de finalizar el envase del medicamento para evitar omitir dosis.

¿Cómo se usa DAMARIS?

Siga estrictamente las indicaciones de su médico para su utilización.

La dosis habitual recomendada es de 1 (un) comprimido por día.

DAMARIS debe tomarse por vía oral (ingerir por la boca), con medio vaso de agua y puede ingerirse acompañado o no de alimentos.

DAMARIS se utiliza en una toma diaria. Tome **DAMARIS** en el mismo horario todos los días, para mantener constante los niveles sanguíneos del medicamento. No omita ninguna dosis de **DAMARIS**, la ingesta irregular del medicamento puede predisponerlo a sufrir reacciones de hipersensibilidad.

Si olvida una dosis tómela tan pronto lo recuerde. No tome 2 dosis en el mismo momento para reponer la dosis perdida.

No tome más de una dosis por día de **DAMARIS**. Comuníquese con su médico si no sabe bien qué hacer.

Si ud. interrumpe el tratamiento porque cree que tiene algún evento adverso, no reinicie el mismo sin consultar primero con su médico, quien deberá comprobar que no se trate de una reacción de hipersensibilidad. En tal caso su médico puede indicarle no volver a tomar medicamento alguno que contenga abacavir y prescribirle esquema de tratamiento alternativo.

Su médico oportunamente le indicará si debe tomar otros medicamentos en conjunto a **DAMARIS** y cuál es la mejor forma de tomarlos.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos o indeseables?

Al igual que todos los medicamentos **DAMARIS** puede producir eventos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Habitualmente en pacientes en tratamiento por VIH es difícil diferenciar si los síntomas son efecto de la medicación tomada, o al efecto propio de la infección, por lo que es muy importante que reporte a su médico cualquier cambio en su salud.

Entre 3 y 4% de pacientes tratados con abacavir en un ensayo clínico de pacientes con VIH, que no presentaban un gen llamado HLA-B*5701 desarrollaron una reacción alérgica grave (o de hipersensibilidad), que en algunos casos fue fatal. Es importante que comprenda:

Cualquier persona que esté recibiendo abacavir, podría desarrollar una reacción de hipersensibilidad que podría poner en riesgo su vida si continúa tomando DAMARIS o cualquier fármaco que contenga Abacavir.

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 DAMARIS le deberían haber realizado la prueba de detección de este gen. **Si sabe que tiene este gen, dígaselo a su médico antes de comenzar este tratamiento.**

Ud. debe contactar inmediatamente a su médico si tiene

1. **tiene una erupción cutánea ó**
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 podría indicarle suspender el tratamiento con Abacavir_Lamivudina Elea. No vuelva tomar este medicamento ni otro que tenga abacavir, ya que podría rápidamente experimentar una reacción severa, amenazante para su vida, iniciada con una disminución de su tensión arterial.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes tratados): reacción alérgica o de hipersensibilidad, dolor de cabeza, dolor abdominal (dolor de panza o de estómago), vómitos, diarrea, pérdida de apetito, cansancio, falta de energía, fiebre (aumento de la temperatura corporal), sensación de malestar general, dificultad para dormirse (insomnio), molestias y dolores musculares, dolor de articulaciones, tos, irritación nasal o aumento de secreción de su nariz, erupción cutánea, pérdida de cabello(alopecia)

Efectos adversos poco frecuentes, pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes Alteraciones del hígado, ictericia (coloración amarillenta de piel o mucosas), inflamación hepática(hepatitis) o hígado graso.

Acidosis láctica (acumulación de ácido láctico en sangre), cuyas manifestaciones pueden ser: respiración rápida y profunda, somnolencia, náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Dolor abdominal por inflamación del páncreas (*pancreatitis*),

Ruptura del tejido muscular. Aumento en sangre de una enzima llamada amilasa.

Efectos adversos raros(pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes tratados),Entumecimiento, sensación de hormigueo en la piel (pinchazos), • sensación de debilidad en las extremidades; • erupción de la piel, que puede formar ampollas que parecen pequeñas dianas (punto central oscuro rodeado por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (eritema multiforme), • erupción diseminada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y los genitales (síndrome de Stevens–Johnson), y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrosis epidérmica tóxica).

En los análisis de sangre puede detectarse una disminución de glóbulos rojos y hemoglobina por fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos (*aplasia pura de glóbulos rojos*).

Las personas tratadas con fármacos antirretrovirales con drogas pertenecientes a los análogos nucleosídicos (tal como lamivudina o tenofovir) han reportado:

-Redistribución, pérdida o aumento de la grasa corporal (lipodistrofia), en general aumenta la grasa del abdomen, pecho y órganos internos, además de la parte de atrás del cuello.

-incremento de grasas en sangre (hiperlipemia, o dislipidemia) y aumento del azúcar en sangre.

-Exacerbación de infecciones antiguas: Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen sistemas inmunológicos débiles y más probabilidad de sufrir infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando estas personas comienzan el tratamiento, se pueden encontrar con que infecciones antiguas, que estaban ocultas, se re-agudizan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son debidos probablemente a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que les permite combatir estas infecciones.

- Algunos pacientes que reciben un tratamiento combinado frente al VIH desarrollan una enfermedad de los huesos llamada *osteonecrosis*. Sus manifestaciones sintomatológicas son: rigidez en articulaciones, dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla u hombro), dificultad de movimiento. Quienes tienen más probabilidad de padecer esta enfermedad son los pacientes con tratamientos prolongados antirretrovirales, pacientes en tratamiento con corticoides, consumidores de alcohol, personas con sobrepeso, entre otros.

Si ud. tiene alguno de estos efectos adversos, informe a su médico o farmacéutico. Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte con un profesional.

¿Qué hacer ante una sobredosis?

Ante la ingestión accidental de una dosis mayor a la habitual concurra al lugar más cercano de asistencia médica (concurra al médico) o llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones:

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

-HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: Tel. (011) 4962-6666/2247

- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 658-7777

- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-3330160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532.

Presentación:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

¿Cómo conservar este medicamento?

Conservar en su envase original, a temperatura y humedad ambiente, entre 15 y 30°C.

El producto puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea 0800 333 3532. O bien llenar la ficha que esta en la Pagina Web de la ANMAT: [http:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.

Sanabria 2353, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Fernando Toneguzzo.

Elaborado en: Sanabria 2353, CABA



Laboratorio Elea SACIFYA
Presidencia
Última revisión: [Firma]

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


anmat
DURÁN Jimena Mariel
CUIL 27295426573

DAMARIS
ABACAVIR 600 mg- LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Advertencias:

Se han asociado al tratamiento con Abacavir reacciones de hipersensibilidad, incluso fatales. Mayormente observado durante las primeras 6 semanas de tratamiento, aunque puede ocurrir en cualquier momento y en pacientes portadores del alelo HLA B*5701, aunque también se ha desarrollado en pacientes que no poseen dicho alelo.

Se recomienda realizar la detección de la portación del alelo HLA B*5701 antes de iniciar tratamiento con la presente combinación que contiene Abacavir. Se debe suspender el tratamiento con DAMARIS ante la sospecha de una reacción de hipersensibilidad.

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

Se han reportado exacerbaciones agudas severas de hepatitis en pacientes infectados con virus de hepatitis B que discontinuaron la terapia anti hepatitis B que incluía el uso de tenofovir disoproxil fumarato y/o lamivudina.

La función hepática debe monitorearse estrechamente con seguimiento clínico y de laboratorio durante varios meses en aquellos pacientes que suspendieron el tratamiento antihepatitis B, con lamivudina.

FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto de DAMARIS contiene: Abacavir sulfato 702mg (equivalente a 600mg de Abacavir base), Lamivudina 300mg. Excipientes: Polivinilpirrolidona Celulosa microcristalina Glicolato de almidón sódico, Estearato de magnesio, Opadry naranja YS-1-13065-A (*contiene: Hidroxipropilmetilcelulosa; dióxido de titanio; polietilenglicol; polisorbato 80; laca FD&C Amarillo No.

6)

ACCION TERAPÉUTICA: Combinación a dosis fija de dos antirretrovirales (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa) para el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Código ATC J05AR02

INDICACIONES: DAMARIS está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se debería llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial. Debido al historial de tratamiento y a los ensayos de resistencia, abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701, a menos que no exista otra opción terapéutica para estos pacientes.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES.

ACCION FARMACOLOGICA: son comprimidos combinados a dosis fija de dos compuestos que exhiben actividad inhibitoria respecto a la transcriptasa reversa del VIH: Abacavir y Lamivudina.

Abacavir (ABC): Es un análogo nucleósido carbocíclico sintético con actividad inhibitoria frente al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV). Intracelularmente, el Abacavir se convierte -por enzimas celulares- a un metabolito activo carbovir trifostato. Este es un análogo de la deoxiguanosina – 5'- trifosfatasa (dGTP) e inhibe la actividad de la transcriptasa reversa, ambos por competencia con el sustrato natural dGTP o por su incorporación dentro del DNA viral.

Lamivudina (3-TC): compuesto nucleosídico sintético. La lamivudina es el enantiómero de una dideoxi-pirimidina sintética análoga de la citidina (2', 3'-dideoxi-3'-thiacitidina, 3-TC). Intracelularmente es fosforilada a su metabolito activo trifosfatado, lamivudina trifostato, cuyo principal modo de acción es la inhibición de la transcripción reversa del VIH ya que se incorpora a la terminación de la cadena de ADN del virus. La lamivudina es además un inhibidor débil de la ADN polimerasa α , β y γ .

Abacavir y lamivudina se metabolizan secuencialmente por kinasas intracelulares a los respectivos 5'-trifostato (TP), que son el grupo activo. Lamivudina-TP y carbovir-TP (la forma trifostato activa de abacavir) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa (TI) del VIH. Sin embargo, su actividad antiviral principal tiene lugar mediante incorporación de la forma monofostato en la cadena del ADN viral, terminando la cadena. Los trifostatos de abacavir y lamivudina muestran una afinidad significativamente menor por las ADN polimerasas de la célula huésped.

Lamivudina ha mostrado un elevado sinergismo con zidovudina, inhibiendo la replicación del VIH en cultivos celulares. Abacavir muestra sinergia *in vitro* en combinación con nevirapina y zidovudina. Ha demostrado ser aditivo en combinación con didanosina, estavudina y lamivudina.

Actividad antiviral *in vitro*

Abacavir y lamivudina mostraron inhibir la replicación de las cepas de laboratorio y aislados clínicos del VIH en algunos tipos de células, incluyendo las líneas de células T transformadas, monocitos /líneas derivadas de macrófagos y cultivos primarios de linfocitos sanguíneos periféricos activados (PBLs) y monocitos /macrófagos. La concentración de fármaco necesaria para conseguir un efecto sobre la replicación viral en un 50% (CE50) o la concentración inhibitoria media (CI50) varió según el tipo de virus de laboratorio y la célula huésped.

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

Resistencia

Resistencia in vivo

Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 resistentes a abacavir en la cepa de tipo salvaje del VIH 1 (HXB2) y se han relacionado con cambios genotípicos específicos en la región del codón (codones M184V, K65R, L74V y Y115) de la transcriptasa inversa (TI). La selección para la mutación M184V se produjo primero y dio lugar a un aumento de dos veces la CI50. Continuó con un aumento de las concentraciones del fármaco que dio lugar a la selección de mutantes TI dobles 65R/184V y 74V/184V o mutantes TI triples 74V/115Y/184V. Dos mutaciones confieren cambios de 7 a 8 veces en la sensibilidad a abacavir y fueron necesarias la combinación de tres mutaciones para conferir un cambio de más de 8 veces en la sensibilidad. El paso con un aislado clínico resistente a zidovudina RTMC también seleccionó para la mutación 184V.

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de M184I ó, más frecuentemente, un cambio de aminoácido en M184V cerca del centro activo de la TI viral. Pases de VIH-1 (HXB2) en presencia de concentraciones crecientes de 3TC dan lugar a un nivel alto de virus resistentes a lamivudina (> 100 a > 500 veces) y la M184I TI o mutación V es rápidamente seleccionada. La CI50 para el tipo salvaje HXB2 es de 0,24 a 0,6 µM, mientras que la CI50 para M184V que contenga HXB2 es superior a 100 hasta 500 µM.

FARMACOCINETICA:

El Abacavir es rápida y extensamente absorbido después de la administración oral. La biodisponibilidad media absoluta del comprimido fue del 83%. El Abacavir puede ser administrado con o sin las comidas ya que no hay diferencias significativas en la biodisponibilidad.

El volumen de distribución aparente luego de la administración endovenosa del Abacavir fue de $0,86 \pm 0,15$ L/kg sugiriendo que el Abacavir se distribuye dentro del espacio extracelular.

La unión del Abacavir a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 50% y es independiente de la concentración.

Se distribuye rápidamente en los eritrocitos. En los humanos, el Abacavir se metaboliza en hígado, aunque no intervienen significativamente las enzimas citocromo P450. El Abacavir es metabolizado por la enzima alcohol dehidrogenasa (a la forma de 5' ácido carboxílico) y por la glucuronil transferasa (a la forma de 5' glucurónido). Los metabolitos no tienen actividad antiviral.

Intracelularmente es metabolizado a carbovir trifosfato. La vida media de eliminación es 1,5 horas. El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es de 0,7 a 1,7 horas.

La vía de eliminación es primariamente renal: sólo 1,2% es excretada sin cambios por la orina como Abacavir; 30% como metabolito 5-ácido carboxílico, 36% como metabolito 5-glucurónido y 15% como metabolitos no identificados en la orina. La eliminación fecal es del 16% de la dosis.

- Lamivudina: luego de la administración oral es absorbida rápidamente, con una biodisponibilidad de $86\% \pm 16$ y distribuida extensamente ($1,3 \pm 0,4$ L/Kg). La unión a las proteínas es baja. ($<36\%$) Aproximadamente el 70% de la dosis endovenosa de lamivudina se recupera sin cambios en la orina. La metabolización es escasa, el metabolito trans-sulfóxido es el único conocido, representando aproximadamente 5% de la dosis total oral luego de 12 horas.

La vida media de eliminación en adultos es de 5 a 7hs aproximadamente.

POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION:

En pacientes adultos y adolescentes se sugiere 1 (un) comprimido recubierto de DAMARIS, por vía oral, con o sin alimentos, una vez por día.

DAMARIS no debe administrarse en pacientes con menos de 40 kg, debido a que el comprimido tiene una dosis fija que no puede reducirse.

DAMARIS es una combinación a dosis fija que no debe prescribirse a pacientes que requieran ajustes de dosis, a los que deberá prescribirse por separado Abacavir o Lamivudina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

Actualmente no se dispone de datos farmacocinéticas en pacientes mayores de 65 años de edad. Se recomienda un cuidado especial en este grupo de edad debido a cambios asociados con la edad, tales como una disminución en la función renal y alteraciones en los parámetros hematológicos.

Insuficiencia renal:

No está recomendado el uso de DAMARIS en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min ya que no se puede hacer el ajuste de la dosis necesario

Insuficiencia hepática:

Abacavir está contraindicado en pacientes con daño hepático severo. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada, por lo tanto el empleo de DAMARIS no está recomendado a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se requiere un control estrecho y si es posible se recomienda una monitorización de los niveles de abacavir en plasma. En insuficiencia hepática grave se contraindica DAMARIS.

Población pediátrica:

La seguridad y la eficacia de DAMARIS en niños que pesen menos de 40 kg no se han establecido.

Forma de administración

Vía oral.

CONTRAINDICACIONES:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula:

Luego de un fenómeno de hipersensibilidad a Abacavir nunca reinicie el tratamiento con dicha droga ni con DAMARIS.

Insuficiencia hepática severa.

ADVERTENCIAS:

-Reacciones de hipersensibilidad: se han asociado al tratamiento con abacavir reacciones de hipersensibilidad, incluso fatales. Mayormente observado durante las primeras 6 semanas de tratamiento, aunque puede ocurrir en cualquier momento y en pacientes portadores del alelo HLA B*5701, aunque también se ha desarrollado en pacientes que no poseen dicho alelo.

Se recomienda realizar la detección de la portación del alelo HLA B*5701 antes de iniciar tratamiento con la presente combinación que contiene Abacavir.

Las reacciones de hipersensibilidad se caracterizan por la aparición de síntomas indicativos de que varios órganos se encuentran implicados. En casi todas las reacciones de hipersensibilidad aparecerán fiebre y/o erupción como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas pueden incluir signos y síntomas respiratorios tales como disnea, dolor de garganta, tos y hallazgos anormales en radiografías torácicas (predominantemente infiltrados, que pueden ser localizados), síntomas gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, diarrea o dolor

abdominal, y pueden conducir a realizar un diagnóstico equivocado de enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis en lugar de hipersensibilidad. Otros signos o síntomas frecuentemente observados de la reacción de hipersensibilidad pueden incluir letargo o malestar y síntomas musculoesqueléticos (mialgia, raramente miolisis, artralgia).

Los síntomas relacionados con esta reacción de hipersensibilidad 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.

Ante la sospecha de hipersensibilidad, y en caso de que no pueda descartarse ésta, incluso con otros diagnósticos alternativos posibles (enfermedades respiratorias, cuadro pseudogripal, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos) se sugiere interrumpir permanentemente el tratamiento con Abacavir/Lamivudina a fin de evitar el retraso en el diagnóstico y reducir al mínimo cualquier reacción de hipersensibilidad que pueda poner en riesgo la vida del paciente.

Se recomienda especial cuidado en aquellos pacientes que comienzan simultáneamente el tratamiento con DAMARIS y otros medicamentos que producen toxicidad cutánea (como los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos- INNTI). Esto se debe a que actualmente es difícil diferenciar entre las erupciones inducidas por estos productos y las reacciones de hipersensibilidad relativas a abacavir.

Si un paciente interrumpe el tratamiento con **DAMARIS**, o con abacavir, cualquiera sea el motivo, recuerde que independientemente del estatus HLA-B*5701, se debe determinar la causa de la interrupción para valorar si el paciente tuvo algún síntoma de una reacción de hipersensibilidad, antes de considerar la posibilidad de reiniciar el tratamiento con abacavir. **Si no puede descartarse una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse el tratamiento con DAMARIS o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir**

Se han producido reacciones de hipersensibilidad de inicio rápido incluyendo reacciones que ponen en peligro la vida del paciente después de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes que habían tenido sólo uno de los síntomas principales de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, síntomas gastrointestinales, respiratorios o generales tales como letargo y malestar) antes de interrumpir el tratamiento con abacavir. El síntoma aislado de una reacción de hipersensibilidad más frecuente fue una erupción cutánea. Además, en muy raras ocasiones se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que habían reiniciado el tratamiento y no habían tenido previamente ningún síntoma de una reacción de hipersensibilidad (es decir, pacientes que anteriormente fueron considerados como tolerantes a abacavir). En ambos casos, si se decide reiniciar el tratamiento con abacavir, esto debe realizarse en un medio en el que la asistencia médica esté fácilmente disponible.

Por otro lado, en aquellos pacientes en los que se desconoce el estatus HLA-B*5701, que han tolerado anteriormente abacavir., se recomienda la detección sistemática de los portadores del

alelo HLA B*5701 antes de reiniciar el tratamiento con abacavir, No está recomendado el reinicio del tratamiento con abacavir en aquellos pacientes que dieron positivo en la prueba de detección del alelo HLA B*5701, por lo que sólo debe considerarse bajo circunstancias excepcionales

-Se han reportado **exacerbaciones agudas severas de hepatitis B** en pacientes coinfectados con virus de hepatitis B y virus de inmunodeficiencia humana 1 que han discontinuado lamivudina (uno de los componentes de este fármaco).

La función hepática debe monitorearse de cerca, tanto con seguimiento clínico como de laboratorio durante al menos varios meses en pacientes que discontinúan la presente terapia de combinación fija que contiene lamivudina.

En caso de ser apropiado, la iniciación de tratamiento anti hepatitis B debe estar garantizada.

-**Alteraciones hepáticas: Acidosis láctica/hepatomegalia con esteatosis:** durante el tratamiento con análogos de nucleósidos se han notificado casos de acidosis láctica generalmente asociada con hepatomegalia y esteatosis hepática. Los síntomas iniciales (hiperlactemia sintomática: con náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar inespecífico, pérdida de peso, síntomas respiratorios o síntomas neurológicos como debilidad motora. El tratamiento con medicamentos como Abacavir/lamivudina u otros análogos nucleosídicos deben suspenderse ante cualquier paciente que desarrolle signos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada. Han sido documentados casos, incluso fatales, La mayoría de estos casos han sido mujeres obesas. Se debe tener sumo cuidado cuando se administra la presente asociación en pacientes con factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática (medicamentos, alcohol, pacientes con hepatitis C tratados con interferón alfa y ribavirina).

-**Pancreatitis:** debe administrarse con precaución esta asociación en pacientes con historia de pancreatitis o factores de riesgo significativos para desarrollarla. Debe suspenderse esta terapia en caso de desarrollo de pancreatitis.

-**Síndrome de reconstitución inmune:** se han reportado casos de ésta en pacientes tratados con combinaciones antirretrovirales que incluyen algunos de los componentes de este fármaco como 3TC. Durante la fase inicial de combinación antirretroviral, pacientes cuyos sistemas inmunes responden pueden desarrollar una reacción inflamatoria a infecciones indolentes o infecciones oportunistas residuales como por ej. a *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *pneumocystis jirovecii* o tuberculosis), lo que podría requerir una evaluación adicional y tratamiento adecuado.

Desórdenes Autoinmunes como enfermedad de Graves, polimiositis, y sdme.de Guillain-Barré también fueron reportados en el desarrollo del reconstitución inmune, sin embargo el tiempo de aparición es más variable, y puede suceder algunos meses luego de la iniciación del tratamiento.

PRECAUCIONES:

-Esta es una combinación a dosis fijas de abacavir lamivudina, por lo tanto no debería ser administrado en forma concomitante con otro medicamento que contenga lamivudina. La información de prescripción completa de cualquier agente que sea considerado para usar con este fármaco deberían ser consultados antes de iniciar la terapia combinada.

-Comunicar a los pacientes que no se ha demostrado que la medicación antirretroviral actual impida el peligro de transmitir la infección VIH a otras personas, por lo tanto deben matenerse las precauciones adecuadas.

-Los pacientes tratados con esta combinación o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden seguir contrayendo infecciones oportunistas o sufriendo otras complicaciones de la infección VIH.

-Lipodistrofia: Se ha observado una redistribución o acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de grasa dorsocervical ("joroba de búfalo"), pérdida de grasa periférica y facial, aumento del tamaño del busto y aspecto "cushingoide", en pacientes que reciben terapia antirretroviral. Actualmente, se desconoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. Aún no se ha podido establecer una relación causal. Se han relacionado con un mayor riesgo la edad avanzada, duración del tratamiento antirretroviral, trastornos metabólicos asociados. Se sugiere evaluar clínicamente al paciente en su distribución de grasa corporal, valorar periódicamente lípidos y glucosa en sangre y en caso de ser necesario, considerar tratamiento adecuado.

-*Riesgo de fracaso virológico:* han existido informes con una alta tasa de fracaso virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando Abacavir y Lamivudina se combinaron con tenofovir disoproxil fumarato en un régimen o terapia triple de nucleósidos de una vez al día. Podría existir riesgo de fracaso virológico con el uso de DAMARIS.

-*Enfermedad hepática:* la seguridad y eficacia de esta asociación en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos no ha sido establecida, por lo tanto se contraindica en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una mayor frecuencia de anormalidades 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 con doble-infección:* HIV y HBV En los trabajos clínicos y experiencia postventa, algunos pacientes con infección HIV y hepatitis crónica por HBV, experimentaron evidencias clínicas y de laboratorio de hepatitis recurrente después de la suspensión de lamivudina. En caso de interrupción del tratamiento con DAMARIS en pacientes coinfectados con virus de hepatitis B se sugiere realizar el monitoreo periódico con pruebas de función hepática y marcadores de

replicación viral, ya que la suspensión de lamivudina podría predisponer a exacerbación aguda de la hepatitis.

-Pacientes con VIH y coinfección con hepatitis B o C: pacientes con VIH y hepatitis B y C crónicas, tratados con antirretrovirales podrían tener mayor riesgo de reacciones hepáticas severas, incluso fatales.

- Se ha relacionado el uso de abacavir con infarto de miocardio, aunque la información al respecto no es concluyente y no es posible confirmación ni negación de la relación causal entre ambos, y tampoco existiría un mecanismo biológico que pueda explicar dicho aumento potencial del riesgo, se sugiere de todos modos educar a los pacientes para minimizar los factores de riesgo modificables (tabaquismo, hipertensión, dislipemia)

-Efectos óseos: podrían observarse disminución en la densidad mineral ósea de columna y cambios en biomarcadores óseos. Si aparecieran anomalías óseas debiera descartarse tubulopatía renal proximal asociada y hacer una consulta apropiada.

-Osteonecrosis: Advertir a los pacientes a que consulten si experimentan dolores articulares, debilidad o dificultad en movimientos, ya que podrían ser signos de osteonecrosis. Si bien esta patología es multifactorial, se han reportado casos en pacientes con HIV con tratamiento antirretroviral prolongado.

-Disfunción mitocondrial: existen reportes de disfunción mitocondrial en pacientes VIH negativos, expuesto intra útero o luego del nacimiento a análogos nucleosídicos. Los principales eventos observados fueron hematológicos (anemia, neutropenia) y metabólicos (hiperlactosemia e hiperlipasemia), usualmente transitorios. Algunos desórdenes neurológicos tardíos también se reportaron (hipertonía, convulsiones y alteraciones del comportamiento). Todo niño expuesto a análogos nucleosídicos (intra útero o en niñez) debiera ser evaluado en búsqueda de disfunciones mitocondriales.

-Los pacientes con bajo peso corporal no deben recibir esta asociación fija que contiene lamivudina ya que las dosis de ésta deben ser reducidas en los pacientes con bajo peso corporal (≤ 40 kg), y no es posible ajustar la dosis con la presente combinación fija.

-Pacientes ancianos podrían tener alteraciones en la función renal, o trastornos hematológicos, por lo tanto se sugiere utilizar con precaución en este grupo etáreo

-Pacientes con alteración de la función renal: Debido a que el presente fármaco es una asociación a dosis fija que impide el ajuste de dosis según función renal, en pacientes cuyo clearance de creatinina sea ≤ 30 mL/min, no debe administrarse la presente combinación

Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios de interacciones con la presente combinación fija, por lo tanto podrían considerarse relevantes las interacciones descritas para abacavir y lamivudina por

separado. No se han demostrado en ensayos clínicos interacciones clínicas significativas entre abacavir y lamivudina.

Abacavir y lamivudina no son metabolizados significativamente por el sistema enzimático de citocromos P450, ni tampoco lo inhiben o inducen, por lo tanto habría una baja probabilidad de interacciones con antirretrovirales inhibidores de proteasa no nucleósidos y otros medicamentos metabolizados por ese sistema enzimático.

Se describen a continuación las interacciones demostradas con sus componentes.

Abacavir:

Etanol: el metabolismo de abacavir se altera por la administración concomitante de etanol produciendo un incremento de alrededor de un 41% en el ABC de abacavir. Estos hallazgos no se

consideran clínicamente significativos. Abacavir carece de efecto sobre el metabolismo de 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 Cmax de abacavir, y un retraso de una hora en el tmax, si bien el valor de AUC no se vio alterado. Los cambios en la farmacocinética de abacavir no se consideran clínicamente relevantes. En este estudio abacavir aumentó el aclaramiento sistémico medio de la metadona un 22%. Por tanto, no puede excluirse la inducción de las enzimas metabolizadoras del fármaco. En los pacientes tratados con metadona y abacavir debería controlarse la evidencia de síntomas de abandono que indican una infra-dosificación, ya que ocasionalmente puede requerirse un reajuste en la dosis de metadona.

Retinoides: los compuestos retinoides se eliminan mediante la alcohol deshidrogenasa. Es posible la interacción con abacavir pero no ha sido estudiada.

Ribavirina: dado que abacavir y ribavirina comparten la misma vía de fosforilación, se ha supuesto una posible interacción intracelular entre estos medicamentos, que podría conducir a una reducción de los metabolitos intracelulares fosforilados de ribavirina y, como consecuencia potencial, a una menor posibilidad de respuesta virológica sostenida (RVS) de la Hepatitis C (VHC) en pacientes coinfectados con VHC y que son tratados con interferón pegilado más ribavirina. Se han notificado en la literatura hallazgos clínicos conflictivos sobre la administración conjunta de abacavir y ribavirina. Algunos datos sugieren que los pacientes coinfectados con VIH/VHC, que reciben tratamiento antirretroviral con abacavir, pueden tener riesgo de una menor tasa de respuesta al tratamiento con interferón pegilado/ribavirina. Se debe tener precaución cuando ambos fármacos se administran conjuntamente.

-Inhibidores de proteasa: podrían disminuir las concentraciones séricas de abacavir.

Lamivudina: La lamivudina se elimina predominantemente por transportadores de cationes orgánicos. La administración conjunta de lamivudina con inhibidores de esos transportadores, podría aumentar la exposición a lamivudina.

-Lamivudina y zalcitabina: ambas podrían inhibir la fosforilación intracelular de la otra. Por lo tanto no se recomienda el uso concomitante de zalcitabina con esta combinación.

-Emtricitabina: lamivudina podría favorecer los efectos tóxicos de emtricitabina. Evitar la combinación.

-Trimetoprima: podría disminuir la excreción de lamivudina.

-Ganciclovir-Valganciclovir: podrían aumentar el efecto adverso tóxico de los inhibidores de la transcriptasa reversa (nucleosídicos) La toxicidad hematológica con AZT es de particular preocupación.

-Cladribina: a lamivudina inhibe in vitro la fosforilación intracelular de la cladribina, teniendo por tanto la potencialidad de pérdida de eficacia de cladribina en caso de combinación en la práctica clínica. Se desaconseja esta asociación.

-Uso en regímenes basados en interferón y ribavirina: estudios in vitro han demostrado que ribavirina reduce la fosforilación de análogos nucleosídicos de la pirimidina como lamivudina y zidovudina. Aunque no hay evidencia de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas (por ejemplo, pérdida de la supresión virológica de VIH/VHC) cuando ribavirina fue coadministrada con lamivudina o zidovudina en pacientes coinfectados con VIH y VHC, ha ocurrido descompensación hepática (en algunos casos fatales) en pacientes coinfectados que recibieron terapia de combinación de antirretrovirales para VIH e interferón alfa con o sin ribavirina. Los pacientes que reciben interferón alfa con o sin ribavirina y la presente combinación deberían ser monitoreados de cerca para detectar toxicidad asociada al tratamiento, especialmente descompensación hepática, neutropenia y anemia. Si se considera médicamente apropiado debe considerarse la discontinuación de la terapia de combinación fija. También debe considerarse reducción de dosis o discontinuación de uno o ambos tratamientos, si se advierte toxicidad clínica, incluso descompensación hepática.

Tabla : Drogas que pueden alterar la concentración sanguínea de Lamivudina

Droga coadministrada y dosis	Dosis de Lamivudina	n	Concentraciones de lamivudina		Concentración de droga coadministrada
			ABC	Variabilidad	
Nelfinavir 750 mg c/ 8 hs x 7 a 10 días	Dosis única de 150 mg	11	↑AUC 10%	95% CI: 1% a 20%	↔
Trimetoprima	Dosis única	14	↑AUC 43%	90% CI:	↔

160 mg/	de 300 mg			32% a 55%	
Sulfametoxazol					
800 mg diarios					
x 5 días					

↑: *aumento*

↓: *disminución*

↔: *sin cambio significativo*

Embarazo

No existen datos sobre el uso de Abacavir-Lamivudina en el embarazo, sin embargo en base a esos datos, el riesgo malformativo en los seres humano es poco probable.

Los estudios de abacavir en animales han mostrado toxicidad para el embrión y el feto en desarrollo en ratas, (expuestas a dosis equivalentes a 35 veces la dosis utilizada en humanos), pero no así en conejos. Abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales. Se desconoce la relevancia clínica de estos datos en humanos.

Al exponer ratas y conejos a lamivudina a dosis equivalentes a 35 veces las utilizadas en humanos para el tratamiento de VIH no se observó teratogenicidad debido a esta droga. Sin embargo en un conejo expuesto a niveles similares a los humanos se observó evidencia de embrioletalidad temprana, no observándose lo mismo en ratas.

En mujeres embarazadas, después del primer trimestre de exposición, los resultados en más de 900 casos y en más de 2.000 casos después del segundo y tercer trimestre de exposición al medicamento, no indican ninguna malformación o efecto fetal/neonatal de abacavir. En base a esos datos, el riesgo de malformación es poco probable en los seres humanos.

Basándose en datos de registros prospectivos de 11.000 exposiciones a lamivudina durante embarazo (incluidos más de 4300 casos de expuestos durante el primer trimestre) no hubo diferencias entre los defectos al nacimiento (defectos congénitos: malformaciones o efectos fetales) nacimiento observados, 2,7% comparado con la tasa de referencia poblacional la región metropolitana de Atlanta. Durante el primer trimestre la prevalencia de defectos fue del 3,1% IC 95%: 2,6% a 3,7%)

En Estados Unidos existen datos de registros de tratamientos antirretrovirales en embarazo, no observándose diferencias en el riesgo de defectos mayores congénitos en pacientes expuestas a

abacavir o lamivudina por separado, comparado con la tasa poblacional de referencia del 2,7% que tienen en Programa de Defectos congénitos de la región metropolitana de Atlanta.

Para las pacientes co-infectadas con hepatitis que estén siendo tratadas con un medicamento que contenga lamivudina como DAMARIS y posteriormente se queden embarazadas, y se considere suspender Lamivudina, se recuerda que debe tenerse en cuenta la posibilidad de una recurrencia de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con dicha droga.

Disfunción mitocondrial: análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado *in vitro* e *in vivo* causar un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en lactantes VIH-negativos expuestos a análogos de nucleósido en el útero y/o luego del nacimiento

Lactancia: Abacavir y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas y en la leche humana.

Lamivudina se excreta por leche materna a concentraciones muy bajas (< 4%).

Teniendo en cuenta el riesgo de transmisión del VIH implicado en la lactancia, los centros para el control de la enfermedad y prevención recomiendan que las madres infectadas por VIH no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión post natal de esta infección.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de fertilidad

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

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

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

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

Toxicidad reproductiva:

En animales lamivudina y abacavir atraviesan la placenta.

Lamivudina: se realizaron estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis administradas oralmente de hasta 4000mg/kg/día y 1000mg/kg/día respectivamente, produciendo niveles de plasma de hasta 35 veces aquella de la dosis del adulto. No se vio evidencia de teratogenicidad debida a esta droga. Se observó evidencia de embriofetalidad temprana en conejas a niveles de exposición similares a aquellas utilizadas en humanos. Los estudios en ratas preñadas y conejos mostraron que lamivudina es transferida al feto a través de la placenta.

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

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

Toxicidad a dosis repetidas: En los estudios toxicológicos, el tratamiento con abacavir demostró incrementar el peso del hígado en ratas y monos. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. No existe evidencia a partir de los estudios clínicos de que abacavir sea hepatotóxico. Además, en el hombre no se ha observado autoinducción del metabolismo de abacavir o inducción del metabolismo de otros fármacos metabolizados en el hígado. Se observó una leve degeneración del miocardio en el corazón de ratones y ratas tras la administración de abacavir durante dos años. Las exposiciones sistémicas resultaron equivalentes a 7 – 24 veces la exposición sistémica esperada en humanos. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: dado que 3TC requiere ajustes de dosis en presencia de insuficiencia renal, esta combinación no es recomendada en pacientes con un clearance de creatinina menor a 50ml/min.

Insuficiencia hepática: Abacavir-Lamivudina Ela está contraindicado en pacientes con daño hepático severo. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada, por lo tanto el empleo de DAMARIS no está recomendado a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se requiere un control estrecho y si es posible se recomienda una monitorización de los niveles de abacavir en plasma.

Población pediátrica: La seguridad y la eficacia de DAMARIS en niños menores de 12 años, dado que no puede hacerse una reducción adecuada de la dosis.

Pacientes geriátricos: en general, la selección de la dosis para un paciente geriátrico debería realizarse con cautela, reflejando la mayor frecuencia de disminución en la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otra terapia medicamentosa.

Mujeres en período de lactancia: Los centros para el control de la enfermedad y prevención recomiendan que las madres infectadas por VIH no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión post natal de esta infección.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios con esta combinación fija antirretroviral, sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas al considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas. En algunos eventos no es claro si están relacionados con el principio activo, con la cantidad de medicamentos utilizados en el tratamiento antirretroviral, o si son consecuencia de la enfermedad subyacente.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas comunicadas con asociaciones fijas de Abacavir-Lamivudina fueron consistentes con los perfiles de seguridad de ambas drogas por separado.

Reacciones de hipersensibilidad:

El uso de abacavir se ha asociado al desarrollo de reacciones de hipersensibilidad, incluso fatales en pacientes con alelo HLA-B*5701. Por lo tanto es importante conocer el status HLA-B*5701 antes del inicio de tratamiento, de modo de evitar la exposición de estos pacientes al tratamiento.

También se ha reportado en hasta un 3,4% de los sujetos con status negativo para HLA-B*5701 reacciones de hipersensibilidad.

Algunas de estas reacciones implicaron riesgo para la vida e incluso fueron fatales a pesar de las precauciones tomadas. Esta reacción se caracteriza por la aparición de síntomas indicativos de que varios órganos/sistemas corporales se encuentran implicados.

Casi todos los pacientes que desarrollen reacciones de hipersensibilidad presentarán fiebre y/o erupción (normalmente maculopapular o urticariforme) como parte del síndrome, aunque pueden aparecer reacciones sin erupción o fiebre.

A partir de la información de estudios clínicos y de seguimiento de farmacovigilancia (a partir de la comercialización de abacavir) se ha relacionado los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad. Se encuentran mencionados en negritas los que se presentaron en al menos un 10% de pacientes con una reacción de hipersensibilidad.

Cutáneos: Erupción (generalmente maculopapular o urticariforme)

Tracto gastrointestinal: Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, úlceras bucales

Tracto respiratorio: Disnea, tos, dolor de garganta, síndrome de distress respiratorio en el adulto, fallo respiratorio.

Otros: Fiebre, letargo, malestar, edema, linfadenopatía, hipotensión, Conjuntivitis, anafilaxia

Neurológicos/Psiquiátricos: Cefalea, parestesias.

Hematológicos: Linfopenia.

Hepáticos/Pancreáticos: Pruebas de función hepática elevadas, hepatitis, fallo hepático.

Musculoesqueléticos: Mialgia, raramente miolisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada

Urológicos: Creatinina elevada, fallo renal.

Tanto la erupción como las manifestaciones gastrointestinales se produjeron con mayor frecuencia en niños: la erupción se presentó en 81% de niños tratados y en 67% de adultos, mientras que las manifestaciones gastrointestinales en 70% de niños y 54% de adultos. Inicialmente se pensaba que algunos pacientes con reacciones de hipersensibilidad presentaban gastroenteritis, enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o una afección de tipo gripal. Este retraso en el diagnóstico de hipersensibilidad ha dado lugar a que continuase el tratamiento o volviera a tratarse con Abacavir, conduciendo a reacciones de hipersensibilidad más graves o muerte.

Por lo tanto, en aquellos pacientes que presenten síntomas de estas enfermedades se debe considerar cuidadosamente un diagnóstico de reacción de hipersensibilidad.

Generalmente, los síntomas aparecieron en las primeras seis semanas (tiempo medio de aparición de 11 días) de tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Se aconseja un estrecho control médico durante los dos primeros meses, con visitas/consultas del paciente cada dos semanas.

Es probable que el tratamiento intermitente pueda incrementar el riesgo de desarrollar sensibilización y, por lo tanto, de que tengan lugar reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas. En consecuencia, se debe informar a los pacientes de la importancia de tomar DAMARIS de forma regular.

El reinicio del tratamiento con DAMARIS después de una reacción de hipersensibilidad conduce a que, en cuestión de horas, vuelvan a aparecer los síntomas. Esta recurrencia generalmente es

más grave que en la presentación inicial, y puede incluir hipotensión con riesgo para la vida y desenlace de muerte.

Independientemente de su estatus HLA-B*5701, los pacientes que desarrollen esta reacción de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con Abacavir- Lamivudina y nunca deben volver a ser tratados con DAMARIS o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir

Para evitar un retraso en el diagnóstico y reducir al mínimo el riesgo de una reacción de hipersensibilidad que ponga en peligro la vida del paciente, debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con Abacavir si no puede descartarse la hipersensibilidad, incluso cuando otros diagnósticos son posibles (enfermedades respiratorias, cuadro pseudogripal, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos).

Se han producido reacciones de hipersensibilidad de inicio rápido incluyendo reacciones que ponen en peligro la vida del paciente después de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes que habían tenido sólo uno de los síntomas principales de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, síntomas gastrointestinales, respiratorios o generales tales como letargo y malestar) antes de interrumpir el tratamiento con Abacavir. El síntoma aislado de una reacción de hipersensibilidad más frecuente fue una erupción cutánea. Además, en muy raras ocasiones se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que habían reiniciado el tratamiento y no habían tenido previamente ningún síntoma de una reacción de hipersensibilidad. En ambos casos, si se decide reiniciar el tratamiento con abacavir esto debe realizarse en un medio en el que la asistencia médica esté fácilmente disponible.

Se debe advertir a cada paciente sobre esta reacción de hipersensibilidad a abacavir.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que habían reiniciado el tratamiento y no habían tenido previamente ningún síntoma de una reacción de hipersensibilidad. En ambos casos, si se decide reiniciar el tratamiento con Abacavir esto debe realizarse en un medio en el que la asistencia médica esté fácilmente disponible.

Se debe advertir a cada paciente sobre esta reacción de hipersensibilidad a abacavir.

Muchas de las reacciones adversas no han sido limitantes del tratamiento. Se ha empleado el siguiente criterio para su clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

-Trastornos de la sangre y del sistema linfático con Lamivudina: Poco frecuentes: Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia. Muy raras: Aplasia eritrocitaria pura

-Trastornos del sistema inmunológico con Abacavir: Frecuentes: hipersensibilidad

- Trastornos del metabolismo y la nutrición con Abacavir:* Frecuentes: anorexia

- Trastornos del sistema nervioso con Abacavir:* Frecuentes: cefalea
- Trastornos del sistema nervioso con Lamivudina:* Frecuentes: cefalea, insomnio
Muy raras: Se han comunicado casos de neuropatía periférica (o parestesia)

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos con Lamivudina:* Frecuentes: Tos, síntomas nasales

- Trastornos gastrointestinales con Abacavir:* Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea
Raras: se han comunicado casos de pancreatitis si bien no es seguro que exista una relación causal con el tratamiento con abacavir
- Trastornos gastrointestinales con Lamivudina:* Frecuentes: Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea. Raras: Aumento de la amilasa en suero. Se han comunicado casos de pancreatitis

- Trastornos hepatobiliares con Lamivudina:* Poco frecuentes: Aumento transitorio de las enzimas hepáticas (AST, ALT), Raras: Hepatitis

- Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo con Abacavir:* Frecuentes: erupción (sin síntomas sistémicos) Muy raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo con Lamivudina: Frecuentes: erupción, alopecia
Raras: Angioedema.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo con Lamivudina:* Frecuentes: Artralgia, alteraciones musculares. Raras: Rabdomiolisis

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración con Abacavir:* Frecuentes: fiebre, letargo, fatiga.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración con Lamivudina:* Frecuentes: fatiga, malestar, fiebre

- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis:* Con el uso de análogos de nucleósidos como se han reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, y registro de casos fatales con el uso de análogos nucleosídicos solos o en combinación incluidos lamivudina y abacavir.

La mayoría de los casos se produjeron en mujeres. La obesidad y la exposición a análogos nucleosídicos prolongadamente, pueden ser factores de riesgo. Se deberá tener especial precaución cuando se administra a pacientes con factores de riesgo conocidos. Se deberá suspender el tratamiento en pacientes que desarrollen hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis aún en ausencia de elevaciones marcadas de transaminasas).

-Exacerbación de hepatitis post tratamiento: se observó en estudios clínicos que hubo exacerbación de hepatitis B luego de discontinuar el tratamiento con Lamivudina en pacientes que fueron tratados con lamivudina por VHB crónico. Esta exacerbación fue inicialmente detectada por elevación de ALT además de un resurgimiento de ADN viral de Hepatitis B (ADN de VHB). Se desconoce la relación causal con la discontinuación en el tratamiento con lamivudina. Los pacientes deben monitorearse muy de cerca luego de haber concluido el tratamiento. No hay evidencia suficiente para determinar si el reinicio del tratamiento con lamivudina alterará el curso de la exacerbación de la hepatitis posterior al tratamiento.

-Pancreatitis: debe administrarse con precaución esta asociación que contiene 3TC en pacientes con historia de pancreatitis o factores de riesgo significativos para desarrollarla. Debe suspenderse esta terapia en caso de desarrollo de pancreatitis. Este evento se ha observado con más frecuencia en niños tratados con lamivudina por Hepatitis B.

-Síndrome de reconstitución inmune: se han reportado casos de éste en pacientes tratados con combinaciones antirretrovirales que incluyen algunos de los componentes de este fármaco como 3TC y TDF. Durante la fase inicial de combinación antirretroviral, pacientes cuyos sistemas inmunes responden pueden desarrollar una reacción inflamatoria a infecciones indolentes o infecciones oportunistas residuales como por ej. a *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *pneumocystis jirovecii* o tuberculosis), lo que podría requerir una evaluación adicional y tratamiento adecuado.

Desórdenes autoinmunes como enfermedad de Graves, polimiositis, y síndrome de Guillain-Barré también fueron reportados en el desarrollo del reconstitución inmune, sin embargo el tiempo de aparición es más variable, y puede suceder algunos meses luego de la iniciación del tratamiento.

Lipodistrofia: Se ha observado una redistribución o acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de grasa dorsocervical ("joroba de búfalo"), pérdida de grasa periférica y facial, aumento del tamaño del busto y aspecto "cushingoide", en pacientes que reciben terapia antirretroviral. Actualmente, se desconoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. Aún no se ha podido establecer una relación causal.

Experiencia Post Marketing

Además de los eventos adversos informados a partir de los ensayos clínicos para lamivudina se han identificado eventos adversos en la etapa de comercialización con el uso de lamivudina como

monodroga, asociada o no a otros fármacos. Debido a que se informaron en forma voluntaria sobre la base de una población de tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia. Estos eventos han sido seleccionados para ser incluidos debido a una combinación de su severidad, frecuencia o potencial conexión causal con Lamivudina.

TRASTORNOS GENERALES: redistribución grasa, debilidad.

TRASTORNOS HEMATOLOGICOS. Anemia (incluso aplasia pua de células rojas y anemias severas progresivas durante el tratamiento)

DESÓRDENES EN EL METABOLISMO Y LA NUTRICIÓN: hiperglucemia.

DESÓRDENES GASTROINTESTINALES: DESÓRDENES HEPATOBILIARES: exacerbación de hepatitis B. Acidosis láctica. Esteatosis hepática.

TRASTORNOS DE TEJIDOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y CONECTIVO: debilidad muscular, elevaciones de CPK.

TRASTORNOS DE PIEL: alopecia, prurito.

TRASTORNOS ALÉRGICOS y DE HIPERSENSIBILIDAD: anafilaxia, urticaria.

Además de los eventos adversos informados a partir de los ensayos clínicos para Tenofovir se han identificado eventos adversos en la etapa de comercialización con el uso de tenofovir como monodroga, o asociado a otros fármacos. Debido a que se informaron en forma voluntaria sobre la base de una población de tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia. Estos eventos han sido seleccionados para ser incluidos debido a una combinación de su severidad, frecuencia o potencial conexión causal con Tenofovir.

DESÓRDENES DEL SISTEMA INMUNITARIO: Reacciones alérgicas, incluso angioedema.

DESÓRDENES EN EL METABOLISMO Y LA NUTRICIÓN: Acidosis láctica, hipokalemia, hipofosfatemia

DESÓRDENES RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS: Disnea.

DESÓRDENES GASTROINTESTINALES: pancreatitis, aumento de amilasa, dolor abdominal.

DESÓRDENES HEPATOBILIARES: Esteatosis hepática, hepatitis, aumento de enzimas hepáticas (AST, ALT gamma GT).

ALTERACIONES CUTÁNEAS: Rash o erupción cutánea.

TRASTORNOS DE TEJIDOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y CONECTIVO: rabdomiólisis, osteomalacia (manifestada como dolor óseo que puede contribuir a las fracturas), debilidad muscular, miopatía.

DESÓRDENES RENALES Y URINARIOS: Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía proximal, nefritis intersticial, diabetes insípida nefrogénica, aumento de creatinina, falla renal, proteinuria, poliuria.

TRASTORNOS GENERALES: astenia.

Sobredosificación:

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

En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado para determinar la toxicidad y el tratamiento de apoyo si fuera necesario

Lamivudina: fue reportado un caso de un adulto que ingirió 6 gramos de lamivudina, sin signos ni síntomas clínicos, con controles hematológicos normales. Debido a que una cantidad insignificante fue removida por hemodiálisis (4hs), diálisis peritoneal continua ambulatoria y diálisis peritoneal automática, se desconoce si la hemodiálisis continua brinda beneficio clínico a los eventos de sobredosis de lamivudina.

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: Tel. (011) 4962-6666/2247

- HOSPITAL A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648 / 658-7777

- CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-3330160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: Conservar en su envase original, a temperatura y humedad ambiente, entre 15 y 30°C.

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MEDICO

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
DAMARIS, ABACAVIR 600 mg LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Prospecto

Laboratorio
ELEA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A. Sanabria 2353, CABA.

Director Técnico: Fernando Toneguzzo, Farmacéutico.

Elaborado en Sanabria 2353. CABA.

Última revisión:



Laboratorio Elea SACIFYA
Presidencia


anmat
DURÁN Jimena Mariel
CUIL 27295426573


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

DAMARIS
ABACAVIR 600 mg- LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta Archivada

LOTE

VTO

FORMULA

Cada comprimido recubierto de DAMARIS contiene: Abacavir sulfato 702mg (equivalente a 600mg de Abacavir base), Lamivudina 300mg. Excipientes: Polivinilpirrolidona Celulosa microcristalina Glicolato de almidón sódico, Estearato de magnesio, Opadry naranja YS-1-13065-A (*).

(*)Composición de Opadry naranja YS-1-13065-A: Hidroxipropilmetilcelulosa; dióxido de titanio; polietilenglicol; polisorbato 80; laca FD&C Amarillo No. 6.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantengase el frasco bien cerrado, en lugar seco, a temperatura entre 15°C y 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A., Sanabria 2353, CABA

Director técnico: Fernando Toneguzzo, Farmacéutico.

Fecha de última revisión:



Firma Digital
BELAY Maria Bernarda
Apoderada
Laboratorio ELEA SACIFyA
30-50057148-5



Firma Digital
DUR
Co Di anmat iel
Laboratorio ELEA SACIFyA
30-50057148-5

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

DAMARIS
ABACAVIR 600 mg – LAMIVUDINA 300 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta Archivada

LOTE

VTO

FORMULA

Cada comprimido recubierto de DAMARIS contiene: Abacavir sulfato 702mg (equivalente a 600mg de Abacavir base), Lamivudina 300mg. Excipientes: Polivinilpirrolidona Celulosa microcristalina Glicolato de almidón sódico, Estearato de magnesio, Opadry naranja YS-1-13065-A (*).

(*)Composición de Opadry naranja YS-1-13065-A: Hidroxipropilmetilcelulosa; dióxido de titanio; polietilenglicol; polisorbato 80; laca FD&C Amarillo No. 6.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.
Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperatura y humedad ambiente, entre 15 y 30°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL

ENVASE.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE



DUREN Nacional de Medicinas autorizada por el Ministerio de Salud

Co Directora Técnica
Laboratorio ELEA SACIFyA

30-50057148-5 Elea S.A.C.I.F. y A., Sanabria 2353, CABA

Director técnico: Fernando Toneguzzo, Farmacéutico.

Fecha de última revisión:



BE anmat

Aplicación
Laboratorio ELEA SACIFyA
30-50057148-5

CHIALE Carlos Alberto
[CUIL# 20120911413]

Digital



21 de noviembre de 2017

DISPOSICIÓN N° 11734

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58516

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000351-15-6

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

LAMIVUDINA 300 mg - ABACAVIR SULFATO 702 mg COMO ABACAVIR 600 mg - COMPRIMIDO
RECUBIERTO

648971

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

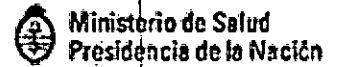
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Buenos Aires, 17 DE NOVIEMBRE DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 11734

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58516

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ELEA SACIFYA

N° de Legajo de la empresa: 6137

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DAMARIS

Nombre Genérico (IFA/s): LAMIVUDINA - ABACAVIR SULFATO

Concentración: 300 mg - 702 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

LAMIVUDINA 300 mg - ABACAVIR SULFATO 702 mg COMO ABACAVIR 600 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA 242 mg NÚCLEO 1
GLICOLATO SODICO DE ALMIDON 112 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 14 mg NÚCLEO 1
POLIVINILPIRROLIDONA 30 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 22,52 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 7,85 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 2,8 mg CUBIERTA 1
POLISORBATO 80 0,35 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMINICA DE AMARILLO NARANJA S (CI 15985) 1,48 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 10

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 30

60

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA Y HUMEDAD AMBIENTE, ENTRE 15 Y 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productas Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA





Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AR02

Acción terapéutica: ANTIVIRALES DE USO SISTÉMICO

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: DAMARIS está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se debería llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial. Debido al historial de tratamiento y a los ensayos de resistencia, abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701, a menos que no exista otra opción terapéutica para estos pacientes.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA SACIFYA	4649/16	SANABRIA 2353	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA	4649/16	SANABRIA 2353	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ELEA SACIFYA	4649/16	SANABRIA 2353	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000351-15-6



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA