

Damaris®

Abacavir 600 mg Lamivudina 300 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA



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 antihépatitis B, con Lamivudina.

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de Damaris® contiene: Abacavir sulfato 702 mg (equivalente a 600 mg de Abacavir base), Lamivudina 300 mg. Excipientes: celulosa microcristalina; glicolato sódico de almidón; estearato de magnesio; polivinilpirrolidona; hidroxipropilmetilcelulosa; dióxido de titanio; polietilenglicol; polisorbato 80; laca aluminica de amarillo naranja 5 (CI 15985). Este medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Combinación a dosis fijas 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica: 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 nucleosídico carbocídico 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 trifosfato. 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 trifosfatoado, Lamivudina trifosfato, 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'-trifosfato (TP), que son el grupo activo. Lamivudina-TP y carbovir-TP (la forma trifosfato activa de Abacavir) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa (TI) del VIH. Sin embargo, su actividad antiviral principal tiene lugar mediante incorporación de la forma monofosfato en la cadena del ADN viral, terminando la cadena. Los trifosatos 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 (C150) varía 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-TP 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 C150. 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/115V/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 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 C150 para el tipo salvaje HXB2 es de 0,24 a 0,6 μ M, mientras que la C150 para M184V que contenga HXB2 es superior a 100 hasta 500 μ M.

Farmacocinética: 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 interviene 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' glucuronido). 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 vida 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-glucuronido 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.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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 farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años de edad. Se recomienda un cuidado especial en este grupo de edad debido a cambios asociados con la edad, tales como una disminución en la función renal y alteraciones en los parámetros hematológicos. Insuficiencia renal: no está recomendado el uso de 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 aparecen 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 pseudopriopral, 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 nucleosídicos-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 algunos 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 inicio 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 nucleosídeos 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 mucho 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 respondan 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 de la 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 impide el peligro de transmitir la infección VIH a otras personas, por lo tanto deben mantenerse 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 nucleosídeos 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 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 con doble-infección:** HIV y HBV. En los trabajos clínicos y experiencia postveta, 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 aparecerían anomalías óseas debieras descartarse tubulopatía renal proximal asociada y hacer una consulta apropiada. - **Osteonecrosis:** advertir a los pacientes que se 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 (hipertonia, convulsiones y alteraciones del comportamiento). Todo ello 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 (\leq 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 etéreo. - 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 \leq 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 no deberían 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 nucleosídicos 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 C_{max} de Abacavir, y un retraso de una hora en el T_{max}, 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 en AZT es de particular preocupación.

- **Cladribina:** La 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 α 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	Concentraciones de Lamivudina			Concentración de droga coadministrada
		n	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 160 mg/ Sulfametoxazol 800 mg diarios x 5 días	Dosis única de 300 mg	14	↑ AUC 43%	90% CI: 32% a 55%	↔

↑ : 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 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 embriolestadía 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 fatales) nacimiento observados, 2,7% comparado con la tasa de referencia poblacional de 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 nucleosídicos y nucleótidos han demostrado *in vitro* e *in vivo* que causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en lactantes VIH-negativos expuestos a análogos de nucleoséido 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 nucleosídicos, 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 carcinogénica a largo plazo por vía oral realizados con ratas y ratones se demostró la ausencia de potencial carcinogénico de Lamivudina. Los estudios de carcinogénica 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 algunas especies, así como en glándula tiroidea de machos de ratas y en el hígado, vejiga urinaria, ganglios linfáticos y debajo de la piel de hembras de ratas. 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 carcinogénica 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 4000 mg/kg/día y 1000 mg/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 embriolestadía temprana en conejas a niveles de exposición similares a aquellas utilizadas en humanos. Los estudios en ratas preñadas y conejos mostraron que Lamivudina se 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 teratogénico 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 31C requiere ajustes de dosis en presencia de insuficiencia renal, esta combinación no es recomendada en pacientes con un clearance de creatinina menor a 50 ml/min. **Insuficiencia hepática: Damaris**® 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: no está recomendado 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 periodo 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*57:01. Por lo tanto es importante conocer el status HLA-B*57:01 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*57:01 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 desarrollan 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.

Cutáneas: 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, parestias. **Hematológicos:** linfopenia. **Hepáticos/Pancreáticos:** pruebas de función hepática elevadas, hepatitis, fallo hepático. **Musculoesqueléticos:** mialgia, raramente miolisis, artralgia, creatina fosfocinasa 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 viral. 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 aparecerán 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 status HLA-B*57:01, 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 psiquiátrico, 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. Muchas de las reacciones adversas no han sido limitantes del tratamiento. Se ha empleado el siguiente criterio para su clasificación: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000). - 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, transaminasas). - Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo con Abacavir: frecuentes: erupción (sin síntomas sistémicos). Muy raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis 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 esteatois: con el uso de análogos de nucleosídicos se han reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatois, 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 esteatois 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 VIH 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 31C 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 31C 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, poliomiositis, 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 dorso cervical ("joroba de búfalo"), pérdida de grasa periférica y facial, aumento del tamaño del busto y aspecto "cushingoidé", 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 hematológicos: anemia (incluso aplasia pua de células rojas y anemias severas progresivas durante el tratamiento). Desórdenes en el metabolismo y la nutrición: hiperlipemia. Desórdenes gastrointestinales: Desórdenes hepatobiliares: exacerbación de hepatitis B. Acidosis láctica. Esteatois 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: esteatois hepática, hepatitis, aumento de enzimas hepáticas (AST, ALT gamma GT). Alteraciones cutáneas: rash o erupción cutánea. Trastornos de tejidos musculoesqueléticos y conectivo: rabdomiolisis, 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, poluria. Trastornos generales: astenia.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se ha 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 hemodialisis (4hs), diálisis peritoneal continua ambulatoria y diálisis peritoneal automática, se desconoce si la hemodialisis continua brinda beneficio clínico a los eventos de sobredosis de Lamivudina. Se desconoce si Abacavir puede eliminarse por diálisis peritoneal o hemodialisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: - HOSP. DE PEDIATRÍA R. GUTIERREZ: Tel.: (011) 4962-6666/2247. - HOSP. A. POSADAS: Tel.: (011) 4654-6648/658-7777. - CTRO. NAC. DE INTOXICACIONES: Tel.: 0800-333-0160. Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

PRESENTACIONES

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°C y 30°C.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA 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 MÉDICO.

Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 58.516. Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos Nº 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | elea.com

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Noviembre/2017

505029-01 1-ep-ep



Elea