

# ZEPRI<sup>®</sup>

## ABACAVIR 300 mg

### Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

#### **Fórmula cualicuantitativa:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Abacavir (como sulfato).....300 mg

**Excipientes:** Celulosa microcristalina; Kollidon VA 64; Estearato de magnesio; Almidón glicolato de sodio; Methocel E5P; Polietilenglicol 6000; Dióxido de titanio; Talco; Cloruro de metileno; Isopropanol; Alcohol absoluto; Dióxido de silicio coloidal; Polivinilpirrolidona; Kollidon CL.....c.s.

#### **Acción terapéutica:**

Antiviral de uso sistémico: Inhibidor nucleosídico de la transcriptasa reversa. Código ATC: J05A

#### **Indicaciones:**

Abacavir está indicado en terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) en adultos y niños mayores de 3 (tres) meses.

#### **Características farmacológicas / Propiedades:**

Abacavir es un análogo nucleosídico carbocíclico sintético con actividad inhibitoria anti HIV-1.

Abacavir (como sulfato) es un sólido blanco a blancuzco con una solubilidad de aproximadamente 77 mg/l en agua destilada a 25 °C. Tiene un coeficiente de partición (Log P) octanol/agua (pH 7, 1 a 7,3) de aproximadamente 1,20 a 25 °C.

*In vivo*, Abacavir sulfato se disocia a su base libre, Abacavir. Todas las dosis para este medicamento están expresadas en términos de Abacavir.

#### **Mecanismo de acción:**

Abacavir es un agente antiviral. Abacavir se convierte por medio de enzimas celulares, a su metabolito activo, Carbovir trifosfato (CBV-TP), un análogo de Deoxiguanosina-5'-trifosfato (dGTP). CBV-TP inhibe la actividad de la transcriptasa reversa del HIV-1 (TR) tanto por competir con el sustrato natural dGTP co-mo por su incorporación al ADN viral. La falta del grupo 3'-OH en el análogo nucleotido incorporado previene la formación del enlace 5' a 3' fosfodiéster esencial para la elongación de la cadena de ADN y por lo tanto el crecimiento viral de ADN se termina. CBV-TP es un inhibidor débil de las ADN polimerasas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ .

#### **- Actividad antiviral:**

La actividad antiviral de Abacavir contra HIV-1 fue evaluada contra una cepa de laboratorio HIV-1<sub>IBB</sub>, trópica de célula T en líneas celulares linfoblásticas, una cepa de laboratorio HIV-1<sub>IBB</sub> trópica de monocitos/macrófagos primarios y aislados clínicos en células mononucleares sanguíneas periféricas. La concentración de la droga necesaria para efectuar la replicación viral en un 50% (CE<sub>50</sub>) alcanzó 3,6 a 5,8  $\mu$ M (1  $\mu$ M= 0,28  $\mu$ g/ml) y 0,07 a 1,0  $\mu$ M contra HIV-1<sub>IBB</sub> y HIV-1<sub>IBB</sub>, respectivamente, y fue de 0,26  $\pm$  0,18  $\mu$ M contra 8 aislados.

Los valores de CE<sub>50</sub> (concentración efectiva 50) de Abacavir contra diferentes clados (A-G) de HIV-1 alcanzaron un rango de 0,0015 a 1,05  $\mu$ M y contra aislados de HIV-2 desde 0,024 a 0,49  $\mu$ M. Abacavir tuvo actividad sinérgica en cultivos celulares en combinación con el inhibidor nucleosídico de transcriptasa reversa (INTR) Zidovudina, el inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa reversa (INNTR) Nevirapina y el inhibidor de proteasa (IP) Amprenavir; la actividad aditiva en combinación con los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTR) Didanosina, Emtricitabina, Lamivudina, Stavudina, Tenofovir y Zalcitabina. Ribavirina (50  $\mu$ M) no tuvo efecto sobre la actividad anti HIV-1 de Abacavir en el cultivo celular.

#### **- Resistencia:**

Los aislados HIV-1 con susceptibilidad reducida a Abacavir han sido seleccionados en el cultivo celular y fueron obtenidos de pacientes tratados con Abacavir.

El análisis genotípico de los aislados seleccionados en el cultivo celular, y recuperados de pacientes tratados con Abacavir demostraron que las sustituciones aminoácidas K65R, L74V, Y115 y M184V/I en la transcriptasa reversa contribuyeron a la resistencia a Abacavir. En un estudio de adultos naïve de terapia que recibieron Abacavir 600 mg una vez al día (n = 384) ó 300 mg dos veces al día (n = 386) en un régimen de Lamivudina 300 mg una vez al día y Efavirenz 600 mg una vez al día, la incidencia de la falla virológica a las 48 semanas fue similar entre los dos grupos (11% en ambos grupos).

Los análisis genotípicos (n = 38) y fenotípicos (n = 35) de aislados con falla virológica de este estudio demostraron que las sustituciones de la transcriptasa reversa que emergieron durante la terapia con Abacavir una vez al día y dos veces al día fueron K65R, L74V, Y115F y M184V/I.

La sustitución M184V/I fue la sustitución más comúnmente observada en los aislados de falla virológica de pacientes que recibieron Abacavir una vez al día (56% 10/18) y dos veces al día (40%, 8/20). El 39% (7/18) de los aislados de pacientes que experimentaron falla virológica en el grupo de Abacavir una vez al día tuvo un descenso mayor a 2,5 veces en la susceptibilidad a Abacavir con un descenso medio de 1,3 veces (rango 0,5 a 11) comparado con 29% (5/17) de los aislados de falla en el grupo de dos veces al día con un descenso medio de 0,92 veces (rango 0,7 a 13).

#### **- Resistencia cruzada:**

Se observó resistencia cruzada entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa. Aislados que contenían sustituciones asociadas con resistencia a Abacavir, como K65R, L74V, Y115F y M184V, exhibieron resistencia cruzada a Didanosina, Emtricitabina, Lamivudina, Tenofovir y Zalcitabina en cultivos celulares y pacientes.

La sustitución K65R puede conferir resistencia a Abacavir, Didanosina, Emtricitabina, Lamivudina, Stavudina, Tenofovir y Zalcitabina; la sustitución L74V puede conferir resistencia a Abacavir, Didanosina y Zalcitabina; y la sustitución M184V puede conferir resistencia a Abacavir, Didanosina, Emtricitabina, Lamivudina y Zalcitabina.

Un número aumentado de mutaciones de análogos de timidina (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219E/R/H/Q/N) está asociado con una reducción progresiva en la susceptibilidad de Abacavir.

Nunca reiniciar Abacavir luego de una reacción de hipersensibilidad a Abacavir, a pesar del estado HLA-B\*5701. (Ver Advertencias, Precauciones y Reacciones adversas).

#### **Advertencias:**

##### **Advertencia: riesgo de reacciones de hipersensibilidad, acidosis láctica y hepatomegalia severa.**

Se han asociado reacciones serias y a veces fatales con Abacavir. La hipersensibilidad a Abacavir es un síndrome clínico multiorgánico generalmente caracterizado por un signo o síntoma de 2 ó más de los siguientes grupos: 1) fiebre, 2) rash, 3) gastrointestinales (que incluyen náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal), 4) constitucionales (que incluyen malestar generalizado, fatiga o dolores musculares) y 5) respiratorios (que incluyen disnea, tos o faringitis).

Suspender Abacavir tan pronto como se sospeche reacción de hipersensibilidad.

Los pacientes que contengan el alelo HLA-B\*5701 tienen un alto riesgo de experimentar reacción de hipersensibilidad a Abacavir. Previamente al inicio de la terapia con Abacavir, se recomienda monitorear el alelo HLA-B\*5701 lo que permite disminuir el riesgo de reacción de hipersensibilidad. El monitoreo también se recomienda previamente al reinicio de Abacavir en pacientes de estado HLA-B\*5701 desconocido que han tolerado previamente Abacavir.

Los pacientes con HLA-B\*5701 negativo pueden desarrollar una reacción que se sospecha como hipersensibilidad a Abacavir; sin embargo, esto ocurre significativamente con menor frecuencia que en los pacientes HLA-B\*5701 positivos.

A pesar del estado HLA-B\*5701, suspender permanentemente Abacavir si la hipersensibilidad no se puede descartar, aún cuando otros diagnósticos sean posibles.

Luego de una reacción de hipersensibilidad a Abacavir, nunca reiniciar productos que contengan Abacavir porque pueden ocurrir más síntomas severos dentro de las pocas horas, entre los que se pueden incluir hipotensión amenazante para la vida, y también muerte. La reintroducción de Abacavir aún en pacientes que tienen historia no identificada o síntomas no reconocidos de hipersensibilidad a la terapia a Abacavir, puede resultar en reacciones de hipersensibilidad fatales. Tales reacciones pueden ocurrir dentro de las pocas horas. Con el uso de análogos nucleosídicos solos o en combinación, que incluyen Abacavir y otros antirretrovirales, se ha reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, que incluyen casos fatales.

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

Reacciones de hipersensibilidad, serias y a veces fatales, han sido asociadas con productos que contienen Abacavir. Los pacientes que contengan el alelo HLA-B\*5701 tienen un alto riesgo de experimentar reacción de hipersensibilidad a Abacavir.

Previamente al inicio de la terapia con Abacavir, se recomienda monitorear el alelo HLA-B\*5701 lo que permite disminuir el riesgo de reacción de hipersensibilidad. El monitoreo también se recomienda previamente al reinicio de Abacavir en pacientes de estado HLA-B\*5701 desconocido que han tolerado previamente Abacavir.

Para pacientes HLA-B\*5701 positivos, no se recomienda el tratamiento con un régimen que contenga Abacavir y debe considerarse sólo con la estrecha supervisión médica y bajo circunstancias excepcionales cuando los beneficios potenciales superan el riesgo.

Los pacientes HLA-B\*5701 negativos pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad a Abacavir; sin embargo, esto ocurre con una menor frecuencia significativa que en los pacientes HLA-B\*5701 positivos.

A pesar del estado HLA-B\*5701, suspender permanentemente Abacavir si la hipersensibilidad no puede ser descartada, aún cuando otros diagnósticos sean posibles.

Información importante sobre los signos y síntomas de la hipersensibilidad, además del manejo clínico se presenta más abajo.

#### **- Signos y síntomas de hipersensibilidad:**

La hipersensibilidad a Abacavir es un síndrome clínico multiorgánico, generalmente caracterizado por un signo o síntoma en 2 ó más de los siguientes grupos:

Grupo 1: Fiebre.  
Grupo 2: Rash.  
Grupo 3: Gastrointestinales (que incluyen náuseas, vómitos, diarreas o dolor abdominal).

Grupo 4: Constitucionales (que incluyen malestar generalizado, fatiga o dolores musculares).

Grupo 5: Respiratorios (que incluyen disnea, tos o faringitis).  
La hipersensibilidad a Abacavir fue reportada en aproximadamente un 8% de 2.670 pacientes (n = 206) en 9 ensayos clínicos (rango: 2% a 9%) inscriptos durante dos años, se recogieron los datos de inicio y síntomas de sospecha de hipersensibilidad.

Las frecuencias  $\geq$  10% de los síntomas relacionados con hipersensibilidad reportados en ensayos clínicos (n=206) pacientes fueron:

Fiebre > 60%; rash y malestar 60%; náuseas > 40%; cefalea 40%; mialgia, escalofríos y diarrea > 30%; vómitos 30%; dolor abdominal, disnea, artralgia y tos > 20%; fatiga, taquicardia y faringitis = 10%.

Los síntomas aparecieron dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento con Abacavir, aunque la reacción puede ocurrir en cualquier momento de la terapia. El tiempo mediano al inicio fue de 9 días; el 89% apareció dentro de las primeras 6 semanas; el 95% de los pacientes reportaron síntomas de 2 o más de los 5 grupos mencionados arriba.

Otros signos y síntomas menos comunes de hipersensibilidad incluyen letargo, mielitis, edema, hallazgos anormales de radiografía de tórax (predominantemente infiltrados, que pueden ser localizados), y parestesia.

Asociados con reacciones de hipersensibilidad han ocurrido anafilaxis, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipotensión, síndrome de distress respiratorio adulto, insuficiencia respiratoria, y muerte en un estudio, 4 pacientes (11%) que recibieron Abacavir 600 mg una vez al día experimentaron hipotensión con una reacción de hipersensibilidad respecto de 0 pacientes que recibieron Abacavir 300 mg dos veces al día. Los hallazgos físicos asociados con hipersensibilidad a Abacavir en algunos pacientes incluyen linfadenopatía, lesiones de membranas mucosas (conjuntivitis y ulceraciones mucosas) y rash.

#### **Farmacocinética:**

##### **- Farmacocinética en adultos:**

Las propiedades farmacocinéticas de Abacavir han sido estudiadas en pacientes adultos infectados con HIV-1 asintomáticos luego de la administración de una dosis simple endovenosa (IV) de 150 mg y luego de una dosis oral simple o de dosis orales múltiples.

Las propiedades farmacocinéticas de Abacavir fueron independientes de la dosis en el rango de 300 a 1200 mg/día.

##### **- Absorción:**

Abacavir fue absorbido rápida y extensamente luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta media geométrica del comprimido fue de 83%.

Luego de la administración oral de 300 mg dos veces al día en 20 pacientes, la concentración máxima de Abacavir sérico en el estado estacionario (C<sub>max</sub>) fue de 3,0  $\pm$  0,89  $\mu$ g/ml (media  $\pm$  SD) y el AUC<sub>(0-12 h)</sub> fue de 6,02  $\pm$  1,73  $\mu$ g  $\cdot$  h/ml.

Después de la administración oral de una dosis simple de 600 mg de Abacavir en 20 pacientes, la C<sub>max</sub> fue de 4,26  $\pm$  1,19  $\mu$ g/ml (media  $\pm$  SD) y AUC<sub>0-24</sub> fue de 11,95  $\pm$  2,51  $\mu$ g  $\cdot$  h/ml.

##### **- Distribución:**

El volumen de distribución aparente después de la administración IV de Abacavir fue de 0,86  $\pm$  0,15 l/kg, sugiriendo que Abacavir se distribuye dentro del espacio extravascular.

En 3 sujetos, la relación entre el AUC<sub>(0-6 h)</sub> del líquido cefalorraquídeo de Abacavir con el AUC<sub>(0-6 h)</sub> plasmático tuvo un rango de 27% a 33%.

La unión de Abacavir a proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente de 50%. La unión de Abacavir a las proteínas plasmáticas fue independiente de la concentración. Las concentraciones de radiactividad relacionada con la droga de la sangre total y del plasma son idénticas, demostrando que Abacavir se distribuye rápidamente dentro de los eritrocitos.

##### **- Metabolismo:**

En humanos, Abacavir no es metabolizado significativamente por enzimas citocromos P450. Las vías principales de eliminación de Abacavir son el metabolismo por la alcohol deshidrogenasa (para formar el ácido 5'- carboxílico) y glucuroniltransferasa (para formar el 5'- glucurónido). Los metabolitos no tienen actividad antiviral.

Experimentos *in vitro* revelan que Abacavir no inhibe la actividad de los citocromos humanos CYP3A4, CYP2D6 ó CYP2C9 a concentraciones clínicamente relevantes.

##### **- Eliminación:**

La eliminación de Abacavir fue cuantificada en un estudio de balance de masa luego de la administración de 600 mg de <sup>14</sup>C - Abacavir: 99% de la radioactividad fue recuperada, 1,2% fue excreta en orina como Abacavir, 30% como el metabolito ácido carboxílico, 36% como el metabolito 5'- glucurónido y 15% como metabolitos menores no identificados en la orina. La eliminación fecal representó el 16% de la dosis. En estudios de dosis simple, la semivida de eliminación observada (t<sub>1/2</sub>) fue de 1,54  $\pm$  0,63 horas. Luego de la administración endovenosa, el clearance total fue de 0,80  $\pm$  0,24 l/h/kg (media  $\pm$  SD).

##### **- Efectos de los alimentos en la absorción oral:**

La biodisponibilidad de los comprimidos de Abacavir fue evaluada en el ayuno y con comida.

No hubo diferencias significativas en la exposición sistémica (AUC<sub>0-24</sub>) ni en el ayuno ni junto con alimentos.

#### **Posología / Dosificación modo de administración:**

Abacavir puede ser administrado con o sin alimentos.

##### **- Pacientes adultos:**

La dosis oral recomendada de Abacavir para adultos es 600 mg por día, administrada tanto 300 mg dos veces al día ó 600 mg una vez al día, en combinación con otros agentes antirretrovirales.

##### **- Pacientes pediátricos:**

La dosis oral recomendada de Abacavir en pacientes pediátricos infectados con HIV-1 de 3 meses de edad y mayores es 8 mg/kg dos veces al día (hasta un máximo de 300 mg dos veces al día) en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Para niños que pesan más de 14 kg, el comprimido es apropiado pero antes de prescribir Abacavir comprimidos recubiertos, los niños deben ser evaluados para determinar su capacidad de digerir los comprimidos. Si un niño es incapaz de hacerlo, el médico debe prescribirle formulaciones de Abacavir en solución. La dosificación recomendada de los comprimidos recubiertos de Abacavir se presenta en la Tabla 1.

**Tabla 1 - Esquema de dosificación para pacientes pediátricos**

Peso (kg)	Régimen de dosificación		Dosis diaria total
	Dosis antes del mediodía	Dosis después del mediodía	
14 a 21	Medio comprimido (150 mg)	Medio comprimido (150 mg)	300 mg
>21 a <30	Medio comprimido (150 mg)	1 comprimido (300 mg)	450 mg
$\geq$ 30	1 comprimido (300 mg)	1 comprimido (300 mg)	600 mg

##### **- Pacientes con insuficiencia hepática:**

La dosis recomendada de Abacavir en pacientes con leve insuficiencia hepática (score Child-Pugh 5 a 6) es de 200 mg dos veces al día.

La seguridad, eficacia y propiedades farmacocinéticas de Abacavir no han sido establecidas en pacientes con insuficiencia severa hepática moderada a severa, por lo tanto Abacavir está contraindicado en estos pacientes.

#### **Contraindicaciones:**

Abacavir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a cualquier componente de su formulación y en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa.

El rash generalmente es del tipo maculopápula o tipo urticaria, pero puede ser variable en su apariencia. Hay reportes de eritema multiforme. Las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron sin rash.

La hipersensibilidad a Abacavir luego de la presentación de un único signo o síntoma se ha reportado con poca frecuencia. Las anomalidades de laboratorio asociados con hipersensibilidad a Abacavir en algunos pacientes incluyeron test de función hepática elevados, creatin fosfoquinasa elevada, creatinina elevada y linfopenia.

##### **- Manejo clínico de la hipersensibilidad:**

Suspender Abacavir tan pronto se sospeche reacción de hipersensibilidad. Para minimizar el riesgo de una reacción de hipersensibilidad que ponga en riesgo la vida, suspender permanentemente Abacavir si la hipersensibilidad no puede ser descartada, aún cuando otros diagnósticos sean posibles (por ej.: enfermedades respiratorias de inicio agudo como neumonía, bronquitis, faringitis o influenza; gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos). Luego de una reacción de hipersensibilidad a Abacavir, nunca reiniciar productos que contengan Abacavir debido a que pueden ocurrir síntomas más severos dentro de las horas y puede incluir hipotensión que amenace la vida y muerte. Cuando la terapia con Abacavir se haya suspendido debido a razones diferentes de los síntomas de reacción de hipersensibilidad y si se está considerando el reinicio de productos que contienen Abacavir, evaluar cuidadosamente la razón para la suspensión de Abacavir para asegurar que el paciente no tuvo síntomas de reacción de hipersensibilidad. Si se desconoce el estado HLA-B\*5701 del paciente, se recomienda monitorear previamente el alelo antes del reinicio de Abacavir.

Si la hipersensibilidad no puede ser descartada, no se debe reintroducir Abacavir.

Aún en ausencia del alelo HLA-B\*5701, es importante suspender permanentemente Abacavir y no volver a desafiar con Abacavir si la reacción de hipersensibilidad no puede ser descartada en el aspecto clínico, debido al potencial de una reacción severa o aún fatal.

Si los síntomas consistentes con hipersensibilidad no están identificados, la reintroducción puede ser llevada a cabo con monitoreo continuo de los síntomas de la reacción de hipersensibilidad.

Se debe advertir a los pacientes que puede ocurrir una reacción de hipersensibilidad con la reintroducción de Abacavir y que la reintroducción de Abacavir puede ser realizada sólo si el paciente puede acceder rápidamente al cuidado médico.

##### **- Factor de riesgo:**

Alelo HLA-B\*5701: los estudios demostraron que la presencia del alelo HLA-B\*5701 está asociada con un riesgo significativamente aumentado de reacción de hipersensibilidad a Abacavir.

CNA106030 (PREDICT-1) es un estudio doble ciego, randomizado, que evaluó la utilidad clínica del monitoreo prospectivo de HLA-B\*5701 en la incidencia de la reacción de hipersensibilidad a Abacavir en adultos infectados con HIV-1 naïve a Abacavir (n = 1650).

En este estudio, el uso del monitoreo del alelo HLA-B\*5701 previo a la terapia y la exclusión de sujetos con este alelo redujo la incidencia de sospechas de reacciones de hipersensibilidad a Abacavir desde un 7,8% (66/847) a un 3,4%(27/803). Basado en este estudio, se estima que el 61% de los pacientes con el alelo HLA-B\*5701 desarrollarán una reacción de hipersensibilidad sospechada clínicamente durante el curso del tratamiento con Abacavir, comparado con el 4% de los pacientes que no tienen presente este alelo. El monitoreo para detectar presencia del alelo HLA-B\*5701, es recomendado previamente a iniciar el tratamiento con Abacavir. El monitoreo también se recomienda previamente al reinicio de Abacavir en pacientes cuyo estado HLA-B\*5701 se desconoce y que previamente hayan tolerado Abacavir.

Para pacientes positivos a HLA-B\*5701, el inicio o reinicio del tratamiento con Abacavir no se recomienda y debe ser considerado sólo si hay supervisión médica estrecha y bajo circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial supere al riesgo.

El test cutáneo se usa como una herramienta de investigación y no debe ser usado para colaborar en el diagnóstico de hipersensibilidad a Abacavir. En cualquier paciente tratado con Abacavir, el diagnóstico clínico de hipersensibilidad debe permanecer sobre la base de la toma de decisiones clínicas.

Aun en ausencia del alelo HLA-B\*5701, es importante suspender permanentemente Abacavir y no volver a desafiar con Abacavir si no puede descartarse una reacción de hipersensibilidad en los aspectos clínicos, debido al potencial de una reacción severa e incluso fatal.

##### **- Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis:**

Se ha reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales con el uso de análogos de nucleosidos solos o en combinación, incluyendo Abacavir y otros antirretrovirales. La mayoría de los casos ocurrieron en mujeres.

La obesidad y la exposición prolongada a los nucleosidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tener cuidado particular cuando se administra Abacavir a pacientes que tienen factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática; sin embargo, también se han reportado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos.

El tratamiento con Abacavir debe ser suspendido en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o de hepatotoxicidad pronunciada (la que puede incluir hepatomegalia y esteatosis aún en ausencia de elevación marcada de transaminasas).

##### **- Síndrome de reconstitución inmune:**

El síndrome de reconstitución inmune ha sido reportado en pacientes tratados con terapia de combinación antirretroviral, que incluye Abacavir. Durante la fase inicial del tratamiento de combinación antirretroviral, los pacientes cuyos sistemas inmunes responden pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como la infección con Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecii (PCP) o tuberculosis), las que pueden requerir posterior evaluación o tratamiento.

##### **- Redistribución de grasa:**

La redistribución/acumulación de grasa corporal que incluye obesidad central, acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), pérdida de masa corporal periférica y facial, crecimiento de los pechos y aparición de cushingoides se observó en pacientes que recibieron terapia antirretroviral. El mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos son por ahora desconocidos. No se ha establecido una relación causal.



#### - Infarto de miocardio:

En un estudio epidemiológico, observacional, prospectivo, publicado, diseñado para investigar la tasa de infarto de miocardio en pacientes bajo terapia antirretroviral combinada, el uso de Abacavir dentro de los 6 meses previos se correlacionó con un riesgo aumentado de infarto de miocardio. En un análisis de ensayos clínicos hecho en forma de pool conducido por el sponsor, no se observó riesgo excesivo de infarto de miocardio en sujetos tratados con Abacavir comparados con los sujetos control. En total, los datos disponibles del cohorte observacional y de los ensayos clínicos, están inconclusos. Como precaución, el riesgo subyacente de insuficiencia cardíaca coronaria debe ser considerado cuando se prescriben terapias antirretrovirales, que incluyen Abacavir y se debe tomar las acciones para minimizar los factores de riesgo modificables (por ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y hábito de fumar).

#### Precauciones:

##### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

**-Lamivudina y/o Zidovudina:** Debido a los mecanismos metabólicos comunes de Abacavir y Zidovudina vía la enzima glucuronil transferasa, 15 pacientes infectados con HIV-1 fueron inscritos en un estudio cruzado que evaluaba la dosis simple de Abacavir (600 mg), Lamivudina (150 mg) y Zidovudina (300 mg) solo o en combinación. El análisis mostró que no hubo cambios relevantes clínicamente en la farmacocinética de Abacavir con el agregado de Lamivudina o Zidovudina o la combinación de Lamivudina y Zidovudina. La exposición a Lamivudina (el AUC disminuyó en un 15%) y la exposición a Zidovudina (el AUC aumentó en un 10%) no mostraron cambios relevantes clínicamente con la concurrencia de Abacavir.

**-Etanol:** Debido a los mecanismos metabólicos comunes vía la enzima alcohol deshidrogenasa, la interacción farmacocinética entre Abacavir y etanol fue estudiada en 24 pacientes hombres infectados con HIV-1. Cada paciente recibió los siguientes tratamientos en ocasiones distintas: Una dosis simple de 600 mg de Abacavir; 0,7 g/kg de Etanol (equivalente a 5 tragos alcohólicos) y Abacavir 600 mg más 0,7 g/kg de Etanol. La administración de Etanol y Abacavir resultó en un aumento del 41% de AUC<sub>0-12h</sub> de Abacavir y en un aumento del 26% en la semivida de Abacavir (t<sub>1/2</sub>). En hombres, Abacavir no tuvo efecto sobre las propiedades farmacocinéticas del Etanol, por lo tanto no se espera una interacción clínicamente significativa. La interacción no fue estudiada en mujeres. El Etanol disminuye la eliminación de Abacavir causando un aumento en la exposición general.

**-Metadona:** El agregado de Metadona no tiene efecto significativo clínicamente sobre las propiedades farmacocinéticas de Abacavir. En un estudio de 11 pacientes infectados con HIV-1 que recibieron terapia de mantenimiento de Metadona (40 mg y 90 mg diarios), con 600 mg de Abacavir dos veces al día (dos veces la dosis recomendada comúnmente), el clearance de Metadona oral aumentó en un 22%. Esta alteración no resultará en una modificación de la dosis de Metadona en la mayoría de los pacientes; sin embargo, podría requerirse un aumento en la dosis de Metadona en un pequeño número de pacientes.

**-Toxicología, carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:** Se encontró degeneración miocárdica en ratones y ratas luego de la administración de Abacavir durante 2 años. Las exposiciones sistémicas fueron equivalentes a 7 a 24 veces la exposición sistémica esperada en humanos. La relevancia clínica de este hallazgo no ha sido determinada. Abacavir fue administrado oralmente a 3 niveles de dosis a grupos separados de ratones y ratas en estudios de carcinogenicidad que duraron 2 años. Los resultados mostraron un aumento en la incidencia de tumores malignos y no malignos. Los tumores malignos ocurrieron en la glándula preputial de los machos y en la glándula clitorrea de las hembras en ambas especies, y en el hígado de las ratas hembras. Asimismo, los tumores no malignos también tuvieron lugar en el hígado y en la glándula tiroidea de las ratas hembras. Estas observaciones fueron hechas a exposiciones sistémicas en el rango de 6 a 32 veces la exposición humana a la dosis recomendada. Se desconoce cuán predictivo estos estudios de carcinogénesis en los roedores puede ser para los humanos.

Abacavir indujo aberraciones cromosómicas tanto en presencia como ausencia de activación metabólica en un estudio citogenético *in vitro* en linfocitos humanos. Abacavir fue mutagénico en ausencia de activación metabólica, aunque no fue mutagénico en presencia de activación metabólica en el ensayo de linfoma de ratón L5178Y. Abacavir fue clastogénico en machos y no clastogénico en hembras en un ensayo de micronúcleo de médula ósea de ratón.

Abacavir no fue mutagénico en los ensayos de mutagenicidad bacteriana en presencia y ausencia de activación metabólica. Abacavir no tuvo efectos adversos en la performance de apareamiento o fertilidad de ratas machos y hembras a una dosis aproximadamente 8 veces la exposición humana a la dosis recomendada basada en las comparaciones de área superficial corporal.

#### -Embarazo:

Categoría C. Los estudios en ratas preñadas mostraron que Abacavir se transfiere al feto a través de la placenta. En ratas, a una dosis que produjo 35 veces la exposición humana, basada en el área bajo la curva (AUC), se observaron malformaciones fetales (incidencia aumentada de anasarca fetal y malformaciones esqueléticas) y toxicidad del desarrollo (peso corporal fetal deprimido y longitud vértices-nalgas reducida). Toxicidad fetal y embriónica (resorciones aumentadas, pesos corporales fetales disminuidos) y toxicidad de la cría (incidencia aumentada de partos de fetos muertos y pesos corporales más bajos) ocurrieron a la mitad de la dosis arriba mencionada en estudios de fertilidad separados realizados en ratas. En el conejo, no ocurrió desarrollo de toxicidad ni aumentos en las malformaciones fetales a dosis que producen 8,5 veces la exposición humana a la dosis recomendada basada en el AUC. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto Abacavir sólo debe ser usado en el embarazo si el beneficio potencial supera al riesgo.

#### -Lactancia:

Se recomienda que las madres infectadas con HIV-1 no amamenten a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal del virus. Aunque se desconoce si Abacavir se excreta en la leche humana, Abacavir es secretado en la leche de ratas lactantes. Debido tanto al potencial de transmisión de HIV-1 y al potencial de serias reacciones adversas en niños lactantes, las madres deben ser instruidas de no amamantar si están recibiendo Abacavir.

veces al día y Zidovudina 300 mg dos veces al día del estudio CNA3005 están enumeradas en la Tabla 3.

**Tabla 3 - Reacciones adversas emergentes de tratamiento (causalidad) de, al menos, intensidad moderada (grados 2-4, frecuencia ≥ 5 %) en adultos naïve a la terapia (CNA3005) durante 48 semanas de tratamiento.**

Reacciones adversas	Abacavir + Lamivudina + Zidovudina	Indinavir + Lamivudina + Zidovudina
Náuseas	19%	17%
Cefalea	13%	9%
Malestar y fatiga	12%	12%
Náuseas y vómitos	10%	10%
Reacción de hipersensibilidad	8%	2%
Diarrea	7%	5%
Fiebre y/o escalofríos	6%	3%
Desórdenes depresivos	6%	4%
Dolor musculoesquelético	5%	7%
Rashes cutáneos	5%	4%
Infecciones en nariz/garganta/oído	5%	4%
Infecciones respiratorias virales	5%	5%
Ansiedad	5%	3%
Signos/síntomas renales	<1%	5%
Dolor (no específico a un sitio)	<1%	5%

Cinco pacientes que recibieron Abacavir en el estudio CNA3005 experimentaron empeoramiento de la depresión preexistente comparados con ninguno en el grupo Indinavir. Las tasas de depresión preexistentes fueron similares en los dos grupos de tratamiento.

#### -Abacavir una vez al día versus Abacavir dos veces al día (CNA30021):

Las reacciones adversas clínicas emergentes del tratamiento (evaluadas por el investigador como, al menos, moderada) con una frecuencia mayor o igual que el 5% durante la terapia con Abacavir 600 mg una vez al día, o Abacavir 300 mg dos veces al día, ambos en combinación con Lamivudina 300 mg una vez al día y Efavirenz 600 mg una vez al día del estudio CNA30021 fueron similares. Para las reacciones de hipersensibilidad, los pacientes que recibieron Abacavir una vez al día mostraron una frecuencia del 9% en comparación con una frecuencia del 7% para pacientes que recibieron Abacavir dos veces al día. Sin embargo, los pacientes que recibieron Abacavir 600 mg una vez al día, experimentaron una incidencia significativamente más alta de reacciones de hipersensibilidad severas y diarrea severa, comparados con pacientes que recibieron Abacavir 300 mg dos veces al día. El 5% de los pacientes que recibieron Abacavir 600 mg una vez al día tuvieron reacciones de hipersensibilidad severa a la droga, comparados con el 2% de los pacientes que recibieron Abacavir 300 mg dos veces al día. El 2% de los pacientes que recibieron Abacavir 600 mg una vez al día tuvieron diarrea severa mientras ninguno de los pacientes que recibieron Abacavir 300 mg dos veces al día tuvo esta reacción.

#### -Anormalidades de laboratorio:

Las anomalías de laboratorio (grados 3-4) en adultos naïve a la terapia con Abacavir 300 mg dos veces al día, Lamivudina 150 mg dos veces al día y Efavirenz 600 mg por día, comparadas con Zidovudina 300 mg dos veces al día, Lamivudina 150 mg dos veces al día y Efavirenz 600 mg por día en el estudio CNA30012, están enumeradas en la Tabla 4.

**Tabla 4 - Anormalidades de laboratorio (grados 3-4) en adultos naïve a la terapia (CNA30024) durante 48 semanas de tratamiento.**

Anormalidades de laboratorio (grado 3-4)	Abacavir + Lamivudina + Efavirenz (n=324)	Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz (n=325)
CPK elevada (>4 x LSN)	8%	8%
ALT elevado (>5 x LSN)	6%	6%
AST elevado (>5 x LSN)	6%	5%
Hipertrigliceridemia (>750 mg/dl)	6%	5%
Hiperamilasemia (>2 x LSN)	4%	5%
Neutropenia (recuento de neutrófilos < 750/mm <sup>3</sup> )	2%	4%
Anemia (Hgb ≤ 6,9 g/dl)	<1%	2%
Trombocitopenia (plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup> )	1%	<1%
Leucopenia (glóbulos blancos ≤ 1500/mm <sup>3</sup> )	<1%	2%

LSN = Límite superior a lo normal. n = Número de pacientes evaluados.

Las anomalías de laboratorio en el estudio CNA3005 se enumeran en la Tabla 5.

**Tabla 5 - Anormalidades de laboratorio emergente del tratamiento (grados 3-4) en el estudio CNA3005.**

Anormalidades de laboratorio (grado 3-4)	Número de sujetos por grupo de tratamiento	
	Abacavir + Lamivudina / Zidovudina (n=262)	Indinavir + Lamivudina / Zidovudina (n=264)
CPK elevada (>4 x LSN)	18 (7%)	18 (7%)
ALT elevado (>5 x LSN)	16 (6%)	16 (6%)
Neutropenia (recuento de neutrófilos <750/mm <sup>3</sup> )	13 (5%)	13 (5%)
Hipertrigliceridemia (>750 mg/dl)	5 (2%)	3 (1%)
Hiperamilasemia (>2 x LSN)	5 (2%)	1 (<1%)
Hiperglucemia (> 13,9 mmol/l)	2 (<1%)	2 (<1%)
Anemia (Hgb ≤ 6,9 g/dl)	0 (0%)	3 (1%)

LSN = Límite superior a lo normal. n = Número de pacientes evaluados.

#### - Empleo en pediatría:

La farmacocinética de Abacavir ha sido estudiada luego de dosis únicas o luego de dosis repetidas de Abacavir en 68 pacientes pediátricos. Luego de la administración en múltiples dosis de Abacavir 8 mg/kg dos veces al día, el área bajo la curva AUC<sub>(0-12h)</sub> en el estado estacionario y la C<sub>max</sub> fueron de 9,8 ± 4,56 µg · h/ml y 3,71 ± 1,36 µg · h/ml (media ± SD), respectivamente. Además para fundamentar la dosificación de Abacavir con el comprimido recubierto de 300 mg, para pacientes pediátricos de 14 a más de 30 kg, el análisis de los datos farmacocinéticos actuales y simulados indicaron que se esperan exposiciones comparables luego de la administración del comprimido de 300 mg. La seguridad y efectividad de Abacavir ha sido establecida en pacientes pediátricos de 3 meses hasta 13 años de edad. El uso de Abacavir en estos grupos etarios está sustentado por estudios farmacocinéticos y la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de Abacavir en adultos y pacientes pediátricos.

#### - Empleo en ancianos:

Los estudios clínicos de Abacavir no incluyeron suficiente número de pacientes mayores a 65 años o más para determinar si responden de modo diferente a los pacientes jóvenes. En general la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser hecha con cuidado, reflejando la gran frecuencia de función renal, hepática o cardíaca disminuida y la presencia de enfermedad concomitante u otra terapia con drogas.

#### - Empleo en insuficiencia hepática:

La farmacocinética de Abacavir ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática leve (score de Child - Pugh 5 a 6). Los resultados mostraron que hubo un aumento medio del 89% en el AUC de Abacavir, y un aumento del 58% en el tiempo de vida media de Abacavir después de una dosis única de 600 mg de Abacavir. Las áreas bajo la curva (AUC) de los metabolitos no se modificaron por la insuficiencia hepática leve; sin embargo, las tasas de formación y eliminación de los metabolitos disminuyeron. Se recomienda una dosis de 200 mg administrada dos veces al día para pacientes con insuficiencia hepática leve. La seguridad, eficacia y farmacocinética de Abacavir no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, por lo tanto Abacavir está contraindicado para estos pacientes.

#### - Género:

Un análisis farmacocinético poblacional de pacientes infectados con HIV hombres (n = 304) y mujeres (n = 67) no exhibieron diferencias de género en el área bajo la curva (AUC) de Abacavir normalizado para masa corporal magra.

#### - Raza:

No hay diferencias significativas importantes en la farmacocinética entre personas de diferentes razas.

#### - Empleo en insuficiencia renal:

Las propiedades farmacocinéticas de Abacavir no han sido determinadas en pacientes con insuficiencia renal. La excreción renal de Abacavir inhalado es una ruta menor de eliminación en humanos.

#### Reacciones adversas:

Reacciones de hipersensibilidad serias y a veces fatales han sido asociadas con Abacavir. En un estudio, la dosis de una vez por día de Abacavir fue asociada con reacciones de hipersensibilidad más severas.

#### -Experiencia de los ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones de variabilidad muy amplias, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

#### - Adultos:

Adultos naïve a la terapia. Las reacciones adversas clínicas emergentes del tratamiento (evaluadas por el investigador como moderada o severa) con una frecuencia mayor o igual que 5% durante la terapia con Abacavir 300 mg dos veces al día, Lamivudina 150 mg dos veces al día y Efavirenz 600 mg por día, comparadas con Zidovudina 300 mg dos veces al día, Lamivudina 150 mg dos veces al día y Efavirenz 600 mg por día del estudio CNA30023 se enumeran en la Tabla 2.

**Tabla 2 - Reacciones adversas emergentes de tratamiento (causalidad) de, al menos, intensidad moderada (grados 2-4, frecuencia ≥ 5 %) en adultos naïve a la terapia (CNA30024) durante 48 semanas de tratamiento.**

Reacción adversa	Abacavir + Lamivudina + Efavirenz (n=324)	Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz (n=325)
Sueños/desórdenes del sueño	10%	10%
Hipersensibilidad a la droga	9%	<1%**
Cefaleas/migrañas	7%	11%
Náuseas	7%	11%
Fatiga/malestar	7%	10%
Diarrea	7%	6%
Rashes	6%	12%
Dolor abdominal/gastritis/signos y síntomas gastrointestinales	6%	8%
Desórdenes depresivos	6%	6%
Mareos	6%	6%
Dolor musculoesquelético	6%	5%
Bronquitis	4%	5%
Vómitos	2%	9%

\* Este estudio usó determinación doble ciego para evaluar las reacciones de hipersensibilidad. Durante la parte ciega del ciego, la hipersensibilidad sospechada debida a Abacavir fue reportada por los investigadores en un 9% de los 324 pacientes en el grupo Abacavir y en un 3% de los 325 pacientes en el grupo de Zidovudina.

\*\* 10 (3%) de los casos sospechosos de hipersensibilidad fueron reclasificados como no debidos a Abacavir luego del levantamiento del estado ciego.

Las reacciones adversas clínicas emergentes del tratamiento (evaluadas por el investigador como moderadas a severas) con una frecuencia mayor o igual que el 5% durante la terapia con Abacavir 300 mg dos veces al día, Lamivudina 150 mg dos veces al día y Zidovudina 300 mg dos veces al día comparadas con Indinavir 800 mg, 3 veces al día, Lamivudina 150 mg dos

Las frecuencias de las anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento fueron comparables entre grupos de tratamiento en el estudio CNA30021.

#### - Pacientes pediátricos:

Las reacciones adversas clínicas emergentes de tratamiento (evaluadas por el investigador como moderado o severo) con una frecuencia mayor o igual que el 5% durante la terapia con Abacavir 8 mg/kg dos veces al día, Lamivudina 4 mg/kg dos veces al día y Zidovudina 180 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, en el estudio CNA3006, se enumeran en la Tabla 6.

**Tabla 6 - Reacciones adversas emergentes de tratamiento (causalidad) de, al menos, intensidad moderada (grado 2-4, frecuencia ≥ 5 %) en pacientes pediátricos que habían probado la terapia (CNA3006) durante 16 semanas de tratamiento.**

Reacción adversa	Abacavir + Lamivudina / Zidovudina (n=102)	Lamivudina / Zidovudina (n=103)
Fiebre y/o escalofríos	9%	7%
Náuseas y vómitos	9%	2%
Rashes cutáneos	7%	1%
Infecciones de nariz/garganta/oído	5%	1%
Neumonía	4%	5%
Cefalea	1%	5%

#### -Anormalidades de laboratorio:

En el estudio CNA3006, las anomalías de laboratorio (anemia, neutropenia, anomalías en los tests de función hepática y elevaciones de CPK) fueron observadas con frecuencias similares como en el estudio de adultos naïve a la terapia (CNA30024). Las elevaciones leves de la glucosa sanguínea fueron más frecuentes en pacientes pediátricos que recibieron Abacavir (CNA3006) comparadas con las de los pacientes adultos (CNA30024).

#### -Otros eventos adversos:

Además de las reacciones adversas y anomalías de laboratorio reportadas en las tablas 2, 3, 4, 5 y 6, otras reacciones adversas observadas fueron pancreatitis y GGT aumentada.

#### -Experiencia postmarketing:

Además de las reacciones reportadas en los ensayos clínicos, las siguientes reacciones han sido identificadas durante el uso postmarketing de Abacavir. Debido a que son reportadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no puede hacerse estimaciones de frecuencia. Estas reacciones fueron elegidas para incluirse debido a una combinación de su seriedad, frecuencia de reporte, o potencial causa de conexión con Abacavir.

**-Cuerpo como un todo:** redistribución/acumulación de grasa corporal.

**-Cardiovascular:** infarto de miocardio.

**-Hepáticos:** acidosis láctica y esteatosis hepática.

**-Piel:** se ha reportado sospecha de Síndrome de Stevens - Johnson y necrosis epidérmica tóxica en pacientes que recibieron Abacavir primariamente en combinación con medicamentos conocidos por su asociación con síndrome de Stevens - Johnson y necrosis epidérmica tóxica respectivamente. Debido al solapamiento de los signos y síntomas clínicos entre la hipersensibilidad a Abacavir y Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, y la posibilidad de sensibilidades a la droga múltiples en algunos pacientes, Abacavir debe ser suspendido y no reiniciado en tales casos.

También se ha reportado eritema multiforme con el uso de Abacavir.

#### Sobredosificación:

No se conoce antídoto para Abacavir. Se desconoce si Abacavir puede ser removido por diálisis peritoneal o hemodíalisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:  
-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666/2247.  
-Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648/4 658-7777.

#### Conservación:

En su envase original protegido de la luz y humedad entre 15 y 30 °C.

#### Presentación:

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos y 250, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, los tres últimos para uso hospitalario exclusivo.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica".

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N° 49.597

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.  
Av. Elcano 4938 C1427CIU-Buenos Aires.  
Director Técnico: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: 23/09/2009

  
Laboratorios RICHMOND

041736-01