

# PLUSABCIR

## ABACAVIR 300 mg (COMO SULFATO DE ABACAVIR)

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina Venta bajo receta archivada

### ADVERTENCIAS:

Reacciones de hipersensibilidad: Reacciones de hipersensibilidad grave y a veces fatal han sido asociadas con ABACAVIR. La hipersensibilidad al abacavir es un síndrome clínico que involucra varios órganos y generalmente se caracteriza por un signo o síntoma de dos o más de los siguientes grupos: (1) fiebre, (2) rash cutáneo, (3) síntomas gastrointestinales (incluye náusea, vómito, diarrea o dolor abdominal), (4) generales (incluye malestar, fatiga o dolores), y (5) síntomas respiratorios (incluye disnea, tos o faringitis. Se debe discontinuar el PLUSABCIR ante la menor sospecha de reacción de hipersensibilidad. El tratamiento con PLUSABCIR debe interrumpirse en forma permanente si no se puede eliminar la reacción de hipersensibilidad, aún cuando existe posibilidad de otro diagnóstico.

Después de una reacción de hipersensibilidad al PLUSABCIR, nunca debe reiniciarse el tratamiento con PLUSABCIR o con algún medicamento que lo contenga, puesto que en pocas horas pueden ocurrir síntomas más severos que podrían incluir hipotensión con riesgo de muerte y muerte.

Retomar el tratamiento con PLUSABCIR o con algún medicamento que lo contenga puede causar reacciones de hipersensibilidad seria o fatal, aún en pacientes que no tengan antecedentes conocidos o síntomas no reconocidos de hipersensibilidad al abacavir. Estas reacciones pueden ocurrir horas después de haber retomado el tratamiento (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES: Información para el paciente).

Acidosis láctica y dilatación hepática severa: Se informaron acidosis láctica y dilatación hepática severa con esteatosis, que incluyeron casos fatales, por el uso de análogos nucleósidos solos o en combinación, que incluyeron ABACAVIR y otros antirretrovirales (ver ADVERTENCIAS).

### DESCRIPCIÓN:

ABACAVIR es un análogo nucleósido carboxílico sintético que posee actividad inhibitoria contra el VIH. El nombre químico del abacavir sulfato es (1S, cis) - 4 [2 - amino - 6 - (ciclopropilamino) - 9H - purin - 9 - il] - ciclopenteno - 1 - metanol sulfato (sal) (2:1). Abacavir sulfato es el enantiómero con configuración absoluta 1S,4R sobre el anillo ciclopenteno. Su fórmula molecular es (C<sub>14</sub> H<sub>18</sub> N<sub>6</sub> O)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> y su peso molecular 670,76.

Fórmula estructural:

ABACAVIR es una sustancia sólida blanca a casi blanca con una solubilidad en agua destilada a 25° C de 77 mg/ml aproximadamente. Tiene un coeficiente de partición (log P) octanol/agua (pH 7,1 a 7,3) de aproximadamente 1,20 a 25° C.

### Cada comprimido recubierto de PLUSABCIR contiene:

#### Fórmula:

Sulfato de Abacavir	351,7 mg
(Equivalente a 300 mg de Abacavir)	
Avicel pH - 200	236,0 mg
Lactosa D.T.	100,0 mg
Glicolato de almidón sódico	35,3 mg
Celactosa 80	60,0 mg
Dióxido de silicio coloidal	8,00 mg
Estearato de magnesio	9,00 mg
Opadry II HP 85G28725	20,0 mg

### MICROBIOLOGÍA:

Mecanismo de acción: Abacavir es un análogo nucleósido carboxílico sintético. Dentro de una misma célula, las enzimas celulares transforman el abacavir en el metabolito activo carbovir trifosfato. El carbovir sulfato es un análogo del desoxiguanosin-5'-trifosfato (dGTP). El carbovir sulfato inhibe la actividad de la transcriptasa inversa (TR) del VIH-1 al competir con el sustrato natural dGTP y sumarse al ADN viral. La ausencia de un grupo 3'-OH en el análogo nucleosido incorporado evita formación de la unión del 5' al 3' fosfodiéster, esencial para la elongación de la cadena de DNA, y de este modo el crecimiento del ADN viral queda terminado. El abacavir es un inhibidor débil de las polimerasas celulares del ADN (alfa), (beta) y (gamma).

Actividad antiviral: Se evaluó la actividad anti VIH-1 in vitro del abacavir contra una cadena VIH-1 IIB de células trópicas T de laboratorio en líneas de células linfoblásticas, una cadena VIH-1 Bal. de monocitos/macrófagos trópicos de laboratorio en monocitos/macrófagos primarios, y aislados clínicos en células periféricas mononucleares de sangre. La

concentración de droga necesaria para inhibir la replicación del virus en un 50 % (IC50) varió de 3,7 a 5,8  $\mu\text{M}$  ( $1 \mu\text{M} = 0,28 \mu\text{l}$ ) de 0,07 a 1,0  $\mu\text{M}$  contra el VIH-1 IIB y el VIH-1 Bal, respectivamente, y fue de  $0,26 \pm 0,18 \mu\text{M}$  contra 8 aislados clínicos. La IC50 de abacavir contra distintos grupos (A-E) de 0,0015 a 1,0  $\mu\text{M}$ , y contra aislados de VIH-2, de 0,024 a 0,49  $\mu\text{M}$ . Abacavir tuvo actividad sinérgica in vitro en combinación con amprenavir, nevirapina y zidovudina, y actividad aditiva en combinación con didadosina, lamivudina, stavudina, tenofovir y zalcitabina. Ribavirin no tiene efecto alguno en la actividad anti-VIH-1 in vitro del abacavir.

Resistencia a la droga: Se seleccionaron aislados de VIH-1 in vitro con sensibilidad reducida al abacavir y también de pacientes tratados con abacavir. Los análisis genéticos de los aislados de pacientes que fracasaron en el régimen con abacavir demostraron que las sustituciones de aminoácidos en las posiciones K65R, L74V, Y115F y M184V en la transcriptasa inversa del VIH-1 contribuyeron a la resistencia del abacavir. En un ensayo con 9 adultos que no habían sido expuestos al abacavir recibieron 600 mg de ABACAVIR una vez al día ( $n=384$ ) o 300 mg dos veces al día ( $n=386$ ), con un tratamiento anterior de 300 mg de lamivudina una vez al día y 600 mg de efavirenz una vez al día (ensayo CNA30021), la incidencia de falla virológica a las 48 semanas fue similar entre los dos grupos (11 % en ambas ramas del estudio). Los análisis de genotipo ( $n=38$ ) y de fenotipo ( $n=35$ ) de los aislados de falla virológica de este ensayo, demostraron que las mutaciones de la transcriptasa inversa que surgieron durante el tratamiento con abacavir una vez y dos veces al día fueron K65R, L74V, Y115F y M184V/I. La mutación M184V/I fue la más común en los aislados de falla virológica en 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 la rama de abacavir una vez al día tuvo una disminución de susceptibilidad al abacavir mayor a 2.5 veces con una disminución media de 1,3 (entre 0,5 y 11) comparado con el 29 % (5/17) de los aislados con falla en la rama de dos veces al día con una disminución media de 0,92 (de 0,7 a 13).

Resistencia cruzada: Se observó resistencia cruzada entre los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. Las cadenas de laboratorio recombinantes VIH-1HXB2 con mutaciones múltiples de resistencia asociada al abacavir (K65R, L74V, Y115F y M184V/I) exhibieron resistencia cruzada con didadosina, emtricitabina, lamivudina, tenofovir y zalcitabina in vitro. La mutación K65R puede dar resistencia al abacavir, didadosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir y zalcitabina; la mutación L74V puede dar resistencia al abacavir, didadosina y zalcitabina; la mutación M184V puede dar resistencia al abacavir, didadosina, emtricitabina, lamivudina y zalcitabina. Un número ascendente de mutaciones análogas timidina (TAMs: M41L, D67N, K70R, L21W, T215Y/F, K219E/R/H/Q/N) se asocian con una reducción progresiva en la susceptibilidad al abacavir.

## FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

Farmacocinésis en adultos: Se estudiaron las propiedades farmacocinéticas del abacavir en pacientes adultos asintomáticos con VIH-1 después de administrárseles por vía intravenosa una dosis simple de 150 mg y después de dosis orales simples y múltiples. Las propiedades farmacocinéticas del abacavir no dependieron de la dosis en el rango de 300 a 1200 mg/día.

Absorción y biodisponibilidad: Abacavir fue absorbido rápida y efectivamente después de la administración oral. La biodisponibilidad geométrica media absoluta de los comprimidos es 83 %. Después de administrar oral de 300 mg dos veces al día a 20 pacientes, la concentración plasmática máxima ( $C_{\text{max}}$ ) de abacavir fue  $3,0 \pm 0,89 \mu\text{g/ml}$  (media  $\pm$  SD) y el AUC(0-12 h) fue  $6,02 \pm 1,73 \mu\text{g h/ml}$ . Después de una dosis oral de 600 mg de abacavir a 20 pacientes, la concentración plasmática máxima ( $C_{\text{max}}$ ) de abacavir fue  $4,26 \pm 1,19 \mu\text{g/ml}$  (media  $\pm$  SD) y el AUC( $\infty$ ) fue  $11,95 \pm 2,51 \mu\text{g h/ml}$ . Se comparó la biodisponibilidad de los comprimidos de abacavir antes y después de haber ingerido alimentos. En ninguna ocasión hubo diferencias significativas en exposición sistémica (AUC $\infty$ ); en consecuencia ABACAVIR comprimidos recubiertos puede administrarse en cualquier momento. Se pudo establecer comparación de la exposición sistémica al abacavir después de administrarse ABACAVIR comprimidos RECUBIERTOS. Por lo tanto, los productos se pueden intercambiar.

Distribución: El volumen aparente de distribución de abacavir luego de la administración intravenosa fue  $0,86 \pm 0,15 \text{ l/kg}$ , lo que sugiere que el abacavir se distribuye dentro del espacio extravascular. La relación de AUC(0-6 h) del CFS y AUC(0-6 h) de abacavir en plasma varió entre el 27 % y el 33 % en tres individuos.

Abacavir se une a las proteínas del plasma humano en 50 % aproximadamente; esta unión no depende de la concentración. Las concentraciones totales de radioactividad en sangre y plasma relacionadas con la droga son idénticas, lo que demuestra que el abacavir se distribuye fácilmente en eritrocitos.

Metabolismo: En humanos, abacavir no está metabolizado en forma significativa por las enzimas del citocromo P450. Las rutas primarias de eliminación de abacavir son el metabolismo por alcohol deshidrogenasa (para formar el ácido 5'-carboxílico) y la transferasa de glucoronil (para formar 5'-glucuronida). Los metabolitos no poseen actividad antiviral. Experimentos in vitro revelan que el abacavir no inhibe la actividad de CYP3A4, CYP2D6 o CYP2C9 en humanos a concentraciones clínicamente importantes.

Eliminación: En un estudio de balance de masa se cuantificó la eliminación de abacavir después de la administración de una dosis de 600 mg de 14C-abacavir. Se recuperó el 99 % de radioactividad; el 1,2 % fue eliminado en la orina como abacavir; el 30 % como metabolito del ácido 5'-carboxílico; el 36 % como metabolito del 5'-glucuronida y el 15 % como metabolitos menores no identificados en la orina. Hubo eliminación por heces del 16 % de la dosis.

En estudios de dosis simple la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) fue  $1,54 \pm 0,63$  horas. El clearance total fue  $0,80 \pm 0,24 \text{ l/h por kg}$  (media  $\pm$  SD) después de la administración intravenosa.

#### Poblaciones especiales:

**Adultos con insuficiencia renal:** Las propiedades farmacocinéticas de ABACAVIR no fueron determinadas en pacientes con insuficiencia renal. La eliminación por vía renal de abacavir sin transformación constituye una vía de eliminación menor en humanos.

**Adultos con insuficiencia hepática:** Se estudió la farmacocinética de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-plugh 5 a 6). Los resultados demostraron que había un incremento medio del 89 % en el AUC de abacavir, y un incremento del 58 % en la vida media de abacavir luego de una dosis simple de 500 mg de abacavir. Los AUC de los metabolitos no fueron modificados por la enfermedad hepática moderada; sin embargo, los niveles de formación y eliminación de los metabolitos disminuyeron. La seguridad, eficacia y farmacocinética de abacavir no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, por lo tanto el uso de PLUSABCIR está contraindicado en estos pacientes.

**Pacientes pediátricos:** Se estudió la farmacocinética de ABACAVIR en 68 pacientes pediátricos después de la administración de dosis simples o repetidas. Siguiendo la administración de dosis múltiples de 8 mg/kg de ABACAVIR dos veces al día, las constantes de AUC(0-12 h) y Cmax fueron de  $9,8 \pm 4,56 \mu\text{g h/ml}$  y  $3,71 \pm 1,36 \mu\text{g/ml}$  (media  $\pm$  SD), respectivamente (ver PRECAUCIONES: Uso en pediatría).

**Pacientes geriátricos:** No se estudió la farmacocinética de ABACAVIR en pacientes mayores de 65 años.

**Sexo:** Se realizó un ensayo farmacocinético de población en hombres (n=304) y mujeres (n=67) con VIH. El ensayo no demostró diferencias en el AUC de abacavir normalizado por peso corporal.

**Raza:** No hay diferencias significativas en la farmacocinética de abacavir entre individuos caucásicos y de raza negra.

**Interacciones con otros fármacos:** Abacavir no inhibió las isoformas del citocromo P450 (2C9, 2D6, 3A4) en los microsomas hepáticos de humanos. A partir de esta información, no se esperan interacciones clínicamente importantes entre abacavir y las drogas metabolizadas por estas vías.

Debido a las rutas metabólicas comunes de la transferasa glucuronil con zidovudina, 15 pacientes infectados con VIH fueron sometidos a un estudio cruzado que evaluaba dosis simples de abacavir (500 mg), lamivudina (150 mg) y zidovudina (300 mg), solas o en combinación. Los análisis demostraron que no hubo cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de abacavir sumado a lamivudina o zidovudina, o combinada con lamivudina o zidovudina. La exposición de lamivudina (AUC disminuyó un 15 %) y de zidovudina (AUC aumentó un 10 %) no mostró cambios clínicamente relevantes con abacavir.

Debido a las rutas metabólicas comunes del alcohol deshidrogenasa, se estudió la interacción farmacocinética entre abacavir y etanol en 24 pacientes de sexo masculino infectados con VIH. Cada paciente recibió los siguientes tratamientos en distintas ocasiones: una dosis simple de 600 mg de abacavir, 0,7 g/kg de etanol (equivalente a 5 bebidas alcohólicas) y 600 mg de abacavir más 0,7 g/kg de etanol. La administración conjunta de abacavir y etanol produjo un aumento del 41 % en el AUC<sub>0-12</sub> de abacavir y del 26 % de t<sub>1/2</sub> de abacavir. En pacientes de sexo masculino, abacavir no tuvo efectos sobre las propiedades farmacocinéticas del etanol, por lo que no se espera ninguna interacción clínica significativa en pacientes masculinos. No se ha estudiado la interacción en pacientes de sexo femenino.

**Metadona:** En un estudio con 11 pacientes infectados con VIH que recibían terapia de mantenimiento con metadona (40 mg y 90 mg por día) con 600 mg de ABACAVIR dos veces al día (el doble de la dosis normal recomendada), el clearance de metadona oral aumentó 22 % (90 % CI 6 % a 42 %). En la mayoría de los pacientes, esta alteración no ocasiona modificación de la dosis de metadona; sin embargo, se puede llegar a necesitar una dosis mayor de metadona en un pequeño número de pacientes.

#### INDICACIONES Y USO:

PLUSABCIR comprimidos recubiertos en combinación con otros agentes antirretrovirales está indicado para el tratamiento de la infección VIH-1.

Información adicional importante sobre el uso de PLUSABCIR en el tratamiento de la infección VIH-1:

PLUSABCIR es uno de los múltiples productos que contienen abacavir. Antes de comenzar con PLUSABCIR, se debe revisar la historia clínica por cualquier exposición anterior a productos que contienen abacavir, a los efectos de evitar volver a prescribirlo a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad.

En un estudio controlado (CNA30021), los pacientes que tomaban 600 mg de Abacavir una vez al día tuvieron más reacciones severas de hipersensibilidad que los pacientes que tomaron 300 mg de Abacavir dos veces al día. Ver ADVERTENCIAS, REACCIONES ADVERSAS y Descripción de los ensayos clínicos.

#### Descripción de los ensayos clínicos:

**Adultos que no habían recibido abacavir:** El CN30024 fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado en el que 649 pacientes infectados con VIH que no habían recibido tratamiento. Los pacientes fueron tratados con ABACAVIR (300 mg dos veces al día), lamivudina (150 mg dos veces al día) y efavirenz (600 mg una vez al día) o zidovudina (300 mg dos veces al día), o bien con ABACAVIR (300 mg dos veces al día), zidovudina (300 mg dos veces al día), lamivudina (150 mg dos veces al día) y efavirenz (600 mg una vez al día). La duración del tratamiento doble ciego fue de por lo menos 48 semanas. Los pacientes que participaron en el ensayo eran: hombres (81 %), caucásicos (51 %), de raza negra (21 %) e hispánicos (26 %). La edad media era de 35 años; el de recuento de células CD4+ previo al tratamiento fue de 264 cel/mm<sup>3</sup>, y el plasma medio del ARN de VIH-1 fue de 4,79 log<sub>10</sub> copias/ml.

En la siguiente tabla (Tabla 1), se detallan los resultados del estudio aleatorizado.

**Tabla 1**  
**Resultados del estudio aleatorizado (CNA30024) hasta la semana 48**

<b>Resultado</b>	<b>ABACAVIR + lamivudina + efavirenz (n=324)</b>	<b>Zidovudina + lamivudina + efavirenz (n=325)</b>
Respuesta <sup>1</sup>	69 % (73 %)	69 % (71 %)
Falla virológica <sup>2</sup>	6 %	4 %
Interrupción por reacciones adversas	14 %	16 %
Interrupción por otros motivos <sup>3</sup>	10 %	11 %

- 1 Pacientes que alcanzaron y mantuvieron  $\geq 50$  copias/ml ( $<400$  copias/ml) de ARN de VIH-1 confirmado a la semana 48 (Roche AMPLICOR, ultrasensitivo HIV-1 monitor standard test 1.0 PCR)
- 2 Incluye rebote viral, respuesta viral insuficiente de acuerdo con el investigador y falla al alcanzar  $\geq 50$  copias/ml confirmado en la semana 48
- 3 Incluye retiro consentido, pérdida de seguimiento, violaciones al protocolo, con pérdida de información, progresión clínica y otros

Luego de 48 semanas de tratamiento, los incrementos de recuento medio de CD4+ desde los valores basales fueron de 209 cel/mm<sup>3</sup> en el grupo que recibía PLUSABCIR y de 155 cel/mm<sup>3</sup> en el grupo de zidovudina. En la semana 48, ocho pacientes (2 %) del grupo de PLUSABCIR (5 eventos CDC clase C y 3 muertes) y 5 pacientes (2 %) de la rama de zidovudina (3 eventos CDC clase C y 2 muertes) experimentaron progresión clínica de la enfermedad.

El CNA3005 fue un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado realizado con 526 pacientes adultos con VIH que no habían recibido tratamiento, y con un valor de ARB en plasma anterior de  $>10000$  copias/ml. Estos pacientes recibieron al azar ABACAVIR (300 mg dos veces al día) más lamivudina 150 mg/zidovudina 300 mg tres veces al día, o bien, indinavir (800 mg tres veces al día) más Combivir dos veces al día. Los pacientes que participaron en el estudio eran hombres (87 %), caucásicos (73 %), de raza negra (15 %) e hispanicos (9 %). La edad media basal era 36 años, el recuento medio basal de CD4+ 360 cel/mm<sup>3</sup>, plasma medio basal del ARN de VIH-1 fue de 4,8 log<sub>10</sub> copias/ml. La siguiente tabla (Tabla 2) resume las proporciones de pacientes con del ARB de VIH-1 en plasma  $<400$  copias/ml en las 48 semanas de tratamiento.

**Tabla 2**  
**Resultados del estudio aleatorizado (CNA3005) hasta la semana 48**

<b>Resultado</b>	<b>ABACAVIR + lamivudina/zidovudina (n=282)</b>	<b>Indinavir + lamivudina/zidovudina (n=280)</b>
ARN de VIH-1 $<400$ copias/ml	46 %	47 %
ARN de VIH-1 $\geq 400$ copias/ml 1	29 %	28 %
Interrupción por reacciones adversas	10 %	13 %
Interrupción por otros motivos <sup>2</sup>	8 %	8 %

- 1 Incluye rebote viral, respuesta viral insuficiente de acuerdo con el investigador y falla al alcanzar  $<50$  copias/ml confirmado en la semana 48 (Roche AMPLICOR HIV-1 MONITOR Test)
- 2 Incluye retiro consentido, pérdida de seguimiento, violaciones al protocolo, con pérdida de información, progresión clínica y otros

Hasta la semana 48, se observó un incremento medio total en el recuento de células CD4+ de alrededor de 150 cel/mm<sup>3</sup> en ambas ramas del estudio.

El CNA30021 fue un ensayo internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado sobre 770 pacientes adultos infectados con VIH, que no habían recibido tratamiento. Los pacientes fueron tratados con abacavir 600 mg una vez al día o abacavir 300 mg dos veces al día, en ambas oportunidades con lamivudina 300 mg una vez al día y efavirenz 600 mg una vez al día. La duración del tratamiento doble ciego fue de por lo menos 48 semanas. Los pacientes que participaron en el ensayo tenían una edad promedio de 37 años y eran: hombres (81 %), caucásicos (54 %), de raza negra (27 %) e hispano estadounidenses (15 %). El recuento de células CD4+ basal medio era de 262 cel/mm<sup>3</sup> (entre 21 y 918 cel/mm<sup>3</sup>) y el ARN de VIH-1 en plasma medio del fue de 4,89 log<sub>10</sub> copias/ml (entre 2.60 y 6,99 log<sub>10</sub> copias/ml). En la siguiente tabla (Tabla 3), se detallan los resultados del estudio aleatorizado.

**Tabla 3**  
**Resultados del estudio aleatorizado (CNA30021) hasta la semana 48**

<b>Resultado</b>	<b>ABACAVIR + lamivudina + efavirenz (n=384)</b>	<b>Zidovudina + lamivudina + efavirenz (n=386)</b>
Respuesta <sup>1</sup>	64 % (71 %)	65 % (72 %)
Falla virológica <sup>2</sup>	11 % (5 %)	11 % (5 %)
Interrupción por reacciones adversas	13 %	11 %
Interrupción por otros motivos <sup>3</sup>	11 %	13 %

- 1** Pacientes que alcanzaron y mantuvieron el ARN de VIH-1 confirmado en <50 copias/ml (<400 copias/ml) hasta la semana 48 (Roche AMPLICOR, ultrasensible HIV-1 monitor standard test 1.0 PCR)
- 2** Incluye rebote viral, falla al alcanzar <50 copias/ml (<400 copias/ml) confirmado en la semana 48 y respuesta insuficiente de carga viral
- 3** Incluye retiro consentido, pérdida de seguimiento, violaciones al protocolo, con pérdida de información, progresión clínica y otros

Luego de 48 semanas de tratamiento, los incrementos de recuento medio de CD4+ desde los valores basales fueron de 188 cel/mm<sup>3</sup> en el grupo que recibía abacavir 300 mg dos veces al día. Hasta la semana 48, seis pacientes (2 % del grupo que recibía ABACAVIR 600 mg una vez al día (4 eventos CDC clase C y 2 muertes) y 10 pacientes (3 % del grupo que recibía ABACAVIR 300 mg dos veces al día (7 eventos CDC clase C y 3 muertes), experimentaron progresión clínica de la enfermedad. Ninguna de las muertes se atribuyó a los medicamentos en estudio.

**CONTRAINDICACIONES:**

PLUSABCIR comprimidos está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previa comprobada al abacavir o a alguno de los componentes del producto (ver ADVERTENCIAS). Después de una reacción de hipersensibilidad al abacavir, NUNCA se debe retomar el tratamiento con PLUSABCIR o con algún producto que contenga abacavir (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

PLUSABCIR comprimidos está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa o moderada.

**ADVERTENCIAS:**

Reacciones de hipersensibilidad: Reacciones severas y a veces fatales de hipersensibilidad fueron relacionadas con el tratamiento con ABACAVIR. Para minimizar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad que ponen en riesgo la vida del paciente, se debe interrumpir definitivamente el tratamiento con PLUSABCIR si no se pudieran eliminar los síntomas de hipersensibilidad, aún cuando otros diagnósticos fueran posibles. A continuación se brinda información importante sobre signos y síntomas de hipersensibilidad, y el manejo clínico adecuado.

Signos y síntomas de hipersensibilidad: La hipersensibilidad al abacavir es un síndrome clínico que abarca varios órganos y que generalmente se caracteriza por un signo o síntoma en 2 o más de los siguientes grupos.

Grupo 1: fiebre

Grupo 2: rash

Grupo 3: gastrointestinales (incluyen náusea, vómitos, diarreas o dolor abdominal)

Grupo 4: generales (incluyen malestar, fatiga o dolor)

Grupo 5: respiratorios (incluyen disnea, tos o faringitis)

Se informó hipersensibilidad al abacavir en aproximadamente el 8 % de los 2670 pacientes (n=206) durante 9 ensayos clínicos (2 a 9 %) iniciados entre noviembre de 1999 y febrero de 2002. La información sobre el momento de la aparición y los síntomas de hipersensibilidad sospechada se recogieron en un módulo de recolección detallada de datos. Los síntomas aparecen generalmente dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento con abacavir, a pesar de que la reacción puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. El tiempo medio a la aparición fue de 9 días; el 89 % de los síntomas aparecieron dentro de las primeras 6 semanas; el 95 % de los pacientes informaron síntomas de dos o más de los 5 grupos listados anteriormente.

Otros signos y síntomas de hipersensibilidad menos comunes incluyen letargo, mióilisis, edema, hallazgos de anomalías en radiografías de tórax (sobre todo infiltraciones que pueden ser localizadas) y parastesia. Anafilaxis, falla hepática, falla renal, hipotensión, síndrome de dolor respiratorio en adulto, falla respiratoria y muerte ocurrieron asociados con las reacciones de hipersensibilidad. En un estudio, 4 pacientes (11 %) que recibieron ABACAVIR 600 mg una vez al día tuvieron hipotensión con una reacción de hipersensibilidad comparados con pacientes recibieron 300 mg de Abacavir dos veces al día.

Hallazgos físicos asociados a reacciones de hipersensibilidad al abacavir en algunos pacientes incluyen linfadenopatía, lesiones en membranas mucosas (conjuntivitis y ulceraciones bucales) y rash. Generalmente, el rash parece maculopapular o urticarial, pero puede ser variar en apariencia. Existen informes de eritema multiforme. Las reacciones de hipersensibilidad concurren sin rash.

Las anomalías de laboratorio asociadas con la hipersensibilidad al abacavir en algunos pacientes incluyen pruebas de función hepática elevadas, fosfoquinasa creatina elevada, creatinina elevada y linfopenia.

Manejo clínico de la hipersensibilidad: Se debe interrumpir el tratamiento con PLUSABCIR ante la menor sospecha de reacción de hipersensibilidad. Para minimizar el riesgo de una reacción de hipersensibilidad con riesgo de muerte, se debe interrumpir definitivamente el tratamiento con PLUSABCIR si no se puede eliminar la reacción de hipersensibilidad, aún cuando otros diagnósticos fueran posibles (por ejemplo, enfermedades respiratorias agudas, como neumono-

nía, bronquitis, faringitis, gripe, gastroenteritis, o reacciones a otros medicamentos). Después de una reacción de hipersensibilidad al abacavir, NUNCA se debe volver a comenzar el tratamiento con PLUSABCIR o con ningún otro producto que contenga abacavir, debido a que, en horas, pueden ocurrir síntomas mucho más severos que pueden incluir hipotensión con riesgo de muerte o muerte.

Cuando se suspende el tratamiento con PLUSABCIR por motivos que no fueran síntomas de hipersensibilidad y se considera la continuación del tratamiento con PLUSABCIR o con algún otro medicamento que contenga abacavir, se debe evaluar el motivo de la suspensión para asegurar que el paciente no hubiera tenido signos de hipersensibilidad. Si no se logra eliminar la hipersensibilidad, NO debe volverse al tratamiento con PLUSABCIR o con ningún otro medicamento que contenga abacavir. Si no se identificaron los síntomas de hipersensibilidad, sólo se podría continuar el tratamiento si se realizan monitoreos continuos por posibles síntomas de hipersensibilidad. Se deberá alertar a los pacientes sobre la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad después de reiniciado el tratamiento con PLUSABCIR o con algún medicamento que contenga abacavir, y que dicho tratamiento sólo podrá ser reiniciado si el paciente o sus allegados tienen fácil acceso a profesionales de la salud (ver REACCIONES ADVERSAS).

**Acidosis láctica/Hepatomegalia severa con esteatosis:** Se han reportado casos de acidosis láctica y de hepatomegalia severa con esteatosis, incluso fatales, por el uso de análogos nucleósidos solos o en combinaciones que incluyen abacavir y otros antirretrovirales. Una mayoría de estos casos se produjeron en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se deberá prestar particular cuidado durante la administración de PLUSABCIR a cualquier paciente con factor de riesgo conocido por enfermedades hepáticas. Sin embargo, también se reportaron casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos. Se deberá suspender el tratamiento con PLUSABCIR en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran presencia de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis aún en ausencia de marcadas elevaciones de transaminasa).

#### PRECAUCIONES:

**General:** Abacavir debe administrarse siempre en combinación con otros agentes antirretrovirales. Abacavir no debe incorporarse como agente simple cuando regímenes de antirretrovirales se alteran debido a una pérdida de respuesta virológica.

**Pacientes con tratamientos anteriores:** Los ensayos clínicos demostraron que los pacientes con prolongada exposición previa a un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (INTI) o que tenían aislados VIH-1 con mutaciones múltiples que los hacía resistentes a los INTI, tenían respuesta al abacavir limitada. Se debe tener en cuenta el potencial de resistencia cruzada entre abacavir y otros NRTI en el momento de elegir nuevos regímenes terapéuticos para pacientes con tratamientos anteriores (ver MICROBIOLOGÍA: Resistencia cruzada).

**Redistribución del tejido adiposo:** Se ha observado redistribución/acumulación del tejido adiposo que incluyó obesidad central, aumento del tejido adiposo dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, emaciación facial, ginecomastia y apariencia "de almohadón", en los pacientes tratados con antirretrovirales. Actualmente se desconoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos eventos. Aún no se ha establecido una relación causal.

**Información para el paciente:**

**Reacciones de hipersensibilidad:** Se deberá dar al paciente la siguiente información:

Con la presentación de una nueva receta o con la compra de PLUSABCIR, el farmacéutico tiene que entregarle un prospecto con una tarjeta de precauciones, que el paciente deberá portar siempre, detallando los síntomas de reacciones de hipersensibilidad al abacavir. El texto de dicho prospecto se incluye al final del presente documento. Se deberá indicar al paciente que tiene que llevar siempre consigo la tarjeta de precauciones.

**Cómo identificar una reacción de hipersensibilidad (ver ADVERTENCIAS y GUÍA DE MEDICACIÓN).**

En caso de desarrollar reacciones de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con PLUSABCIR y buscar ayuda profesional.

Si no se interrumpe inmediatamente el tratamiento con PLUSABCIR, las reacciones de hipersensibilidad pueden agravarse y causar la hospitalización o muerte.

En un estudio, hubo más reacciones de hipersensibilidad más severas cuando se empleó ABACAVIR 600 mg una vez al día.

No se debe reiniciar el tratamiento con PLUSABCIR ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir después de una reacción de hipersensibilidad debido a que pueden suceder síntomas más severos en horas y pueden incluir hipotensión con riesgo de muerte y muerte.

Generalmente, una reacción de hipersensibilidad es reversible si se detecta rápidamente y se interrumpe la administración de PLUSABCIR.

Si se ha interrumpido PLUSABCIR por razones ajenas a cualquier síntoma de hipersensibilidad (por ejemplo, por inconvenientes para conseguir el medicamento), pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad severas o fatales cuando al retomar el tratamiento con abacavir.

No se debe reiniciar el tratamiento con PLUSABCIR ni con cualquier otro medicamento que contenga abacavir sin una consulta médica previa y dicho tratamiento sólo podrá ser reiniciado si el paciente o sus allegados tienen fácil acceso a profesionales de la salud.

**General:** Se debe informar a los pacientes que algunos medicamentos para el VIH, incluso PLUSABCIR, pueden causar una condición extraña pero sería llamada acidosis láctica con agrandamiento del hígado (hepatomegalia).

PLUSABCIR no constituye una cura de la infección por VIH y es posible que los pacientes continúen experimentando enfermedades asociadas con el VIH, inclusive las enfermedades oportunistas. Durante el tratamiento con PLUSABCIR, los pacientes deben permanecer bajo estricto cuidado médico. Los pacientes deben estar informados que no está comprobado que PLUSABCIR reduzca el riesgo de contagio del VIH por vía sexual o sanguínea.

Los pacientes deben saber que puede ocurrir redistribución o acumulación de la grasa corporal en pacientes que reciben antirretrovirales y que la causa y efectos de estas condiciones a se desconocen por el momento.

Los pacientes deben saber sobre la importancia de tomar PLUSABCIR tal como está prescrito.

Interacción con otros fármacos: Las propiedades farmacocinéticas del abacavir no se alteran con lamivudina ni con zidovudina ni con ambas combinadas. Tampoco se observaron cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de la lamivudina o zidovudina después de que se las administraran junto con abacavir.

Abacavir no altera las propiedades farmacocinéticas del etanol. El etanol disminuye la eliminación de abacavir y causa aumento de la exposición total (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Interacción con otros fármacos).

El agregado de metadona no tiene efecto clínico significativo sobre las propiedades farmacocinéticas del abacavir. En un ensayo con 11 pacientes con VIH, que recibieron terapia de mantenimiento (40 mg y 90 mg por día), con 600 mg de ABACAVIR dos veces al día (el doble de la dosis comúnmente recomendada), el clearance de la metadona oral aumentó 22 % (CI 90 %, de 6 % a 92 %). En la mayoría de los pacientes, esta alteración no va a causar un cambio de dosis de metadona oral; sin embargo, un número reducido de pacientes podría requerir aumento de dosis.

Carcinogenicidad, mutagenicidad y trastornos de la fertilidad: Durante los ensayos de carcinogenicidad de dos años, se administró abacavir oral en tres concentraciones diferentes a grupos separados de ratones y ratas. Los resultados demostraron un aumento en la incidencia de tumores malignos y no malignos. Los tumores malignos ocurrieron en la glándula preputial de los animales machos y en la glándula clitoral de las hembras de ambas especies, y en el hígado de las ratas hembras. Estas observaciones se realizaron en exposiciones sistémicas de 6 a 32 veces la exposición humana a la dosis recomendada. Se desconoce el grado en que los resultados de los ensayos de carcinogenicidad en roedores pueden ser predictivos para los humanos.

Durante un ensayo citogenético in vitro en linfocitos humanos, abacavir indujo a aberraciones cromosómicas tanto en presencia como en ausencia de activación metabólica. Abacavir fue mutagénico en ausencia de activación metabólica; sin embargo, no fue mutagénico en presencia de activación metabólica durante un ensayo de linfoma L5178Y de ratón. Abacavir fue clastogénico en los animales machos y no clastogénico en las hembras, durante un ensayo in vitro de micronúcleo de médula de ratón.

Abacavir no fue mutagénico en ensayos de mutagenicidad con bacterias en presencia y en ausencia de activación metabólica.

Abacavir no presentó efectos adversos en el apareamiento o en la fertilidad de ratas machos y hembras, a dosis ocho veces superiores a la exposición humana a dosis recomendadas basadas en comparaciones de área de superficie corporal.

Embarazo: Categoría C. Ensayos en ratas preñadas demostraron que abacavir llega al feto a través de la placenta. Se observaron deformaciones fetales (aumentada incidencia de anasarca fetal y malformaciones en esqueleto) y toxicidad en el desarrollo (peso corporal y longitud total reducidos) en ratas que recibieron abacavir a dosis 35 veces superior que la exposición en humanos, basada en el AUC. En otros ensayos de fertilidad realizados en ratas, la evidencia de toxicidad en el embrión y el feto (reabsorción aumentada, disminución del peso corporal del feto) y de toxicidad en las crías (aumento en la incidencia de abortos y disminución de peso corporal) se produjo a la mitad de la dosis mencionada. En conejos, no hubo evidencia alguna de toxicidad, tampoco hubo aumento de malformaciones fetales a dosis 8,5 veces superiores a la exposición en humanos a las dosis recomendadas, basadas en AUC.

No existen estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. PLUSABCIR sólo se debe usar durante el embarazo si los beneficios potenciales superan el riesgo.

Lactancia: Se recomienda que las mujeres con VIH no amamenten a sus hijos para evitar la transmisión postnatal del virus.

A pesar de que se desconoce si el abacavir se excreta en la leche materna en humanos, se sabe que se excreta en la leche de las ratas. Se debe alertar a las madres para que no amamenten a sus hijos si están en tratamiento con abacavir, debido a la potencial transmisión del virus VIH y a los efectos adversos de la droga.

Uso en pediatría: La seguridad y la eficiencia de ABACAVIR han sido establecidas en pacientes pediátricos de 3 meses a 13 años de edad. El uso de ABACAVIR en esos pacientes está respaldado por evidencia y estudios farmacocinéticos surgidos de ensayos adecuados y bien controlados de ABACAVIR en niños y adultos (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Farmacocinética: Poblaciones especiales; INDICACIONES Y USO: Descripción de ensayos clínicos y PRECAUCIONES; REACCIONES ADVERSAS Y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

El CNA3006 fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, que comparaba ABACAVIR 8 mg/kg dos veces al día más lamivudina 4 mg/kg dos veces al día más zidovudina 180 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día versus lamivudina 4 mg/kg dos veces al día más zidovudina 180 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. El ensayo abarcó 205 pacientes pediátricos con tratamiento anterior: niñas (56 %), caucásicos (17 %), raza negra (50 %), hispanicos (30 %), 4,5 años de edad promedio, porcentaje basal de células CD4+ >5 % (media = 27 %), y ARN basal medio de VIH-1 en plasma de 4,6 log<sub>10</sub> copias/ml.

El 80 % y el 50 % de los pacientes habían tenido un tratamiento anterior con zidovudina y lamivudina, respectivamente, principalmente en combinación. La duración promedio de la terapia con el análogo nucleósido anterior fue de 2 años. A las 16 semanas, la proporción de pacientes con respuesta sobre la base de ARN de VIH-1 en plasma < 400 copias/ml fue significativamente mayor en los pacientes que recibían ABACAVIR más lamivudina más zidovudina en comparación con los pacientes que recibían lamivudina más zidovudina: 13 % contra 2 %, respectivamente. Los cambios en el ARN medio de VIH-1 desde los valores basales fueron de -0,53 log<sub>10</sub> copias/ml en el grupo de ABACAVIR más lamivudina más zidovudina comparados con -0,21 log<sub>10</sub> copias/ml en el grupo de lamivudina más zidovudina. Los incrementos en el recuento medio de células CD4 desde los valores basales fueron de 69 cel/mm<sup>3</sup> en el grupo de ABACAVIR más lamivudina más zidovudina y de 9 cel/mm<sup>3</sup> en el grupo de lamivudina más zidovudina.

Uso en geriatría: Los ensayos clínicos realizados con ABACAVIR no abarcaron una cantidad suficiente de pacientes de

65 años o más, como para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. En general, la elección de la dosis para pacientes mayores debe realizarse con mucho cuidado, reflejando la frecuencia mayor de disfunción hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes o terapias con otras drogas.

#### REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones de hipersensibilidad: Reacciones severas de hipersensibilidad, a veces fatales, fueron relacionadas con el tratamiento con ABACAVIR. En un ensayo, la dosis diaria única de fue relacionada con más reacciones de hipersensibilidad severa (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES: Información para el paciente).

Adultos sin tratamiento anterior: La siguiente tabla (Tabla 4) detalla las reacciones adversas (según los investigadores, moderas o severas) desarrolladas durante el ensayo clínico CNA30024 con una frecuencia de  $\leq 5\%$  durante el tratamiento con ABACAVIR 300 mg dos veces al día, lamivudina 150 mg dos veces al día y efavirenz 600 mg diarios comparado con zidovudina 300 mg dos veces al día, lamivudina 150 mg dos veces al día y efavirenz 600 mg diarios.

**Tabla 4**  
**Reacciones adversas (todas fatales) del ensayo CNA300241 de intensidad moderada (Grados 2 -4; frecuencia  $\leq 5\%$ ), en pacientes sin tratamiento anterior, hasta la semana 48**

Reacción adversa	ABACAVIR + lamivudina	Zidovudina + lamivudina
	+ efavirenz (n=324)	+ efavirenz (n=325)
Sueños/trastorno del sueño	10 %	10 %
Hipersensibilidad a la droga	9 %	<1 % <sup>2</sup>
Dolor de cabeza/migraña	7 %	11 %
Nausea	7 %	11 %
Fatiga/malestar	7 %	10 %
Diarrea	7 %	6 %
Rash	6 %	12 %
Dolor abdominal/gastritis/signos y síntomas gastrointestinales	6 %	6 %
Trastorno de depresión	6 %	6 %
Vértigo	6 %	6 %
Dolor de músculos y esqueleto	6 %	5 %
Bronquitis	4 %	5 %
Vómitos	2 %	9 %

- Este ensayo utilizó reconocimiento doble ciego de reacciones de hipersensibilidad sospechadas. Durante el ensayo del segmento ciego, la hipersensibilidad sospechada al abacavir informada fue por los investigadores en 9 % de los 324 pacientes del grupo de abacavir y 3 % de los 325 pacientes del grupo de zidovudina
- Diez casos (3 %) de hipersensibilidad sospechada a la droga fueron reclasificados como no debidos al seguimiento de abacavir sin enmascarar

La siguiente tabla (Tabla 5) detalla las reacciones adversas (según los investigadores, moderas o severas) desarrolladas durante el ensayo clínico CNA3005 con una frecuencia de  $\leq 5\%$  durante el tratamiento con ABACAVIR 300 mg dos veces al día, lamivudina 150 mg dos veces al día y zidovudina 300 mg dos veces al día comparado con indinavir 800 mg tres veces al día, lamivudina 150 mg dos veces al día y zidovudina 300 mg dos veces al día.

**Tabla 5**  
**Reacciones adversas (todas fatales) del ensayo CNA3005 de intensidad moderada (Grados 2 -4; frecuencia  $\leq 5\%$ ), en pacientes sin tratamiento anterior, hasta la semana 48**

Reacción adversa	ABACAVIR + lamivudina	Indinavir + lamivudina
	+ zidovudina (n=262)	+ zidovudina (n=264)
Náuseas	19 %	17 %
Dolor de cabeza	13 %	9 %
Fatiga/malestar	12 %	12 %
Nauseas y vómitos	10 %	10 %
Diarrea	7 %	5 %
Fiebre y/o escalofríos	6 %	3 %
Trastorno de depresión	6 %	4 %
Dolor de músculos y esqueleto	5 %	7 %
Rash cutáneos	5 %	4 %
Infecciones en garganta/nariz/oido	5 %	4 %
Infecciones virales respiratorias	6 %	6 %
Dolor de músculos y esqueleto	5 %	5 %
Ansiedad	5 %	3 %
Signos/síntomas renales	<1 %	5 %
Dolor (sin lugar específico)	<1 %	5 %



Durante el ensayo clínico CNA3005, cinco pacientes que recibían PLUSABCIR experimentaron empeoramiento de una depresión preexistente comparados con ninguno de la rama de indinavir. Los niveles anteriores de depresión preexistente fueron similares en las dos ramas del tratamiento.

ABACAVIR una vez al día versus ABACAVIR dos veces al día (ensayo CNA30021): Las reacciones adversas (según los investigadores, moderadas o severas) desarrolladas durante el ensayo clínico CNA30021 con una frecuencia de  $\leq 5\%$  durante el tratamiento con ABACAVIR 600 mg una vez al día o ABACAVIR 300 mg dos veces al día ambas combinadas con lamivudina 300 mg una vez al día y efavirenz 600 mg una vez al día, fueron similares. (Respecto a las reacciones de hipersensibilidad, los pacientes que recibían ABACAVIR una vez al día las desarrollaron en un 9% en comparación al 7% de los que recibían ABACAVIR dos veces al día.) Sin embargo, los pacientes que recibían ABACAVIR una vez al día experimentaron una incidencia significativamente mayor de reacciones de hipersensibilidad a la droga y diarrea severa comparado con los pacientes que recibían ABACAVIR 300 mg dos veces al día. El 5% de los pacientes que recibían ABACAVIR 600 mg una vez al día experimentaron reacciones severas de hipersensibilidad a la droga comparado con los pacientes que recibían ABACAVIR 300 mg dos veces al día. El 2% de los pacientes que recibían ABACAVIR 600 mg una vez al día experimentaron diarrea severa mientras que ninguno de los pacientes que recibían PLUSABCIR 300 mg dos veces al día la experimentó.

Pacientes pediátricos con tratamientos anteriores: La siguiente tabla (Tabla 6) detalla las reacciones adversas (según los investigadores, moderadas o severas) desarrolladas durante el ensayo clínico CNA3006 con una frecuencia de  $\leq 5\%$  durante el tratamiento 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 comparado con lamivudina 4 mg/kg dos veces al día y zidovudina 180 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día.

**Tabla 6**  
**Reacciones adversas (todas fatales) del ensayo CNA3006 de intensidad moderada (Grados 2-4; frecuencia  $\leq 5\%$ ), en pacientes con tratamiento anterior, hasta la semana 15**

Reacción adversa	ABACAVIR + lamivudina + zidovudina (n=102)	Lamivudina + zidovudina (n=103)
Fiebre y/o escalofríos	9 %	7 %
Nauseas y vómitos	9 %	2 %
Rash cutáneo	7 %	1 %
Infecciones en garganta/nariz/oído	5 %	1 %
Neumonía	4 %	5 %
Dolor de cabeza	1 %	1 %

Anormalidades de laboratorio: La siguiente tabla (Tabla 7) detalla las anomalías de laboratorio (Grado 3-4) en pacientes adultos que no habían sido expuestos a la droga, durante el ensayo clínico CNA30024 con ABACAVIR 300 mg dos veces al día, lamivudina 150 mg dos veces al día y efavirenz 600 mg diarios comparado con zidovudina 300 mg dos veces al día, lamivudina 150 mg dos veces al día y efavirenz 600 mg diarios.

**Tabla 7**  
**Anormalidades de laboratorio del ensayo CNA30024 (Grados 3-4) en adultos sin tratamiento previo con la droga, hasta la semana 48**

Anormalidad de laboratorio Grado 3-4	ABACAVIR + lamivudina + efavirenz (n=324)	Zidovudina + lamivudina + efavirenz (n=325)
CPK elevado (>4 X ULN)	8 %	8 %
ALT elevado (>5 X ULN)	6 %	6 %
AST elevado (>5 X ULN)	6 %	5 %
Hipertrigliceridemia (>750 mg/dl)	6 %	5 %
Hiperamilasemia (>5 X ULN)	4 %	5 %
Neutropenia (ANC <750/mm <sup>3</sup> )	2 %	4 %
Anemia (Hgb $\leq 6,9$ gm/dl)	<1 %	2 %
Trombocitopenia (Plt <50000/mm <sup>3</sup> )	1 %	1 %
Leucopenia (WBC $\leq 1500$ /mm <sup>3</sup> )	<1 %	2 %

En otro ensayo (CNA3005) realizado con pacientes adultos sin exposición previa a la droga, la hiperglicemia y los trastornos de metabolismo de lípidos ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con ABACAVIR y en los tratados con indinavir.

En un ensayo (CNA3006) realizado con pacientes pediátricos con tratamientos anteriores, las anomalías de laboratorio (anemia, neutropenia, anomalías en análisis de función hepática y aumento de CPK) tuvieron frecuencia similar a las observadas en un ensayo (CNA30024) realizado con pacientes adultos sin exposición previa a la droga. Elevaciones moderadas de glucosa en sangre fueron más frecuentes en pacientes pediátricos que recibían ABACAVIR (CNA3006) comparados con pacientes adultos (CNA30024).

Las frecuencias de las anomalías de laboratorio producidas durante el tratamiento fueron comparadas entre grupos de tratamiento en el ensayo CNA30021.

Otras reacciones adversas: Además de las reacciones adversas incluidas en las tablas 4; 5; 6 y 7, se observaron pancreatitis y aumento de GGT en un programa de acceso expandido.

Reacciones observadas durante la práctica clínica: Además de las reacciones informadas en los ensayos clínicos, las reacciones que se describen a continuación fueron identificadas durante el uso de abacavir en la práctica clínica. Debido a que se informan voluntariamente, tomados de una población cuyo tamaño se desconoce, no se puede hacer ninguna estimación de frecuencia. Estas reacciones fueron seleccionadas para ser incluidas debido a su seriedad, frecuencia en ser informadas, conexión causal potencial al abacavir o por una combinación de estos factores.

Organismo en general: Redistribución/acumulación del tejido adiposo corporal (ver PRECAUCIONES: Redistribución del tejido adiposo).

Hepáticas: Acidosis láctica y steatosis hepática (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

Piel: Se ha reportado síndrome Stevens-Johnson (SJS) y necrolisis epidérmica tóxica en pacientes que recibían abacavir primariamente en combinación con medicamentos que se sabían asociados con estas reacciones. Debido a que los signos y síntomas clínicos se superponen entre la hipersensibilidad al abacavir y a estas reacciones, y la posibilidad de sensibilidad a las drogas múltiples de algunos pacientes, abacavir debe interrumpirse indefinidamente en esos casos. También se han informado eritema multiforme con el uso de abacavir.

#### **POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN:**

Con cada nueva receta o al reponer el medicamento, se deberá entregar al paciente la Guía de medicación y la tarjeta de precauciones que le brindarán información para reconocer las reacciones de hipersensibilidad.

PLUSABCIR puede tomarse con o sin alimentos.

Pacientes adultos: La dosis oral recomendada de PLUSABCIR para pacientes adultos es de 300 mg dos veces al día o 600 mg una vez al día, en combinación con algún otro agente antirretroviral.

Pacientes pediátricos y adolescentes: La dosis oral de abacavir recomendada para pacientes adolescentes y pediátricos de 3 meses a 16 años es de 8 mg/kg dos veces al día (hasta un máximo de 300 mg dos veces al día) en combinación con algún otro agente antirretroviral.

Ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática: La dosis recomendada de PLUSABCIR para pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-plugh 5 a 6) es de 200 mg dos veces al día. Para poder reducir la dosis, estos pacientes deben tomar abacavir solución oral (10 ml dos veces al día). La seguridad, eficacia y propiedades farmacocinéticas en pacientes con insuficiencia hepática moderada aún no han sido establecidas, en consecuencia, PLUSABCIR está contraindicado en estos pacientes.

#### **SOBREDOSIS:**

No se conoce antídoto alguno para PLUSABCIR. Tampoco se sabe si el abacavir puede eliminarse mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

#### **Centros de toxicología:**

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

#### **PRESENTACIÓN:**

PLUSABCIR se comercializa como comprimidos recubiertos.

PLUSABCIR comprimidos recubiertos: Cada comprimido recubierto contiene 300 mg de abacavir como abacavir sulfato en estuches por 60 comprimidos. Cada estuche contiene 6 blísteres con 10 comprimidos/blister.

Almacenar a temperatura ambiente controlada menor a 30° C

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 53.173

Fecha de última actualización: 31 de agosto de 2006

Elaborado en:

Virgilio 844, (1407) Ciudad de Buenos Aires.

**LABORATORIO  
DOSA S.A.**

Fraccionado en:

Girardot 1369 – (C1427AKC) Ciudad de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica

BCR-P-01-01