

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ziagen 300 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de abacavir (como sulfato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimidos)

Los comprimidos ranurados son amarillos, biconvexos con forma de cápsula y van marcados con “GX 623” en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dos mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ziagen está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos, adolescentes y niños (ver las secciones 4.4 y 5.1).

La demostración del beneficio del tratamiento con Ziagen se basa principalmente en los resultados de los estudios realizados con un régimen de dos veces al día en pacientes adultos que no habían recibido previamente un tratamiento combinado (ver sección 5.1)

Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se debe llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial (ver sección 4.4). Abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701.

4.2 Posología y forma de administración

Ziagen se debe prescribir por médicos con experiencia en el manejo de la infección por el VIH.

Ziagen se puede administrar con o sin alimentos.

Para asegurar la administración completa de la dosis, los comprimidos se deben tragar sin partir.

Ziagen también está disponible como una solución oral para su uso en niños mayores de tres meses y que pesen menos de 14 kg y para pacientes para los que los comprimidos sean inadecuados.

Alternativamente, aquellos pacientes con dificultades para tragar los comprimidos enteros, pueden partirlos y añadirlos a una pequeña cantidad de comida semi-sólida o líquido, la cual se debe tomar inmediatamente (ver sección 5.2).

Adultos, adolescentes y niños (de al menos 25 kg de peso)

La dosis recomendada de Ziagen es de 600 mg al día. Esta dosis puede ser administrada como 300 mg (un comprimido) dos veces al día o como 600 mg (dos comprimidos) una vez al día (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Niños (con un peso menor de 25 kg):

Se recomienda ajustar la dosis de Ziagen comprimidos de acuerdo a las franjas de peso.

Niños entre un peso mayor o igual a 20 kg y menos de 25 kg: La dosis recomendada es de 450 mg al día. Puede administrarse como 150 mg (medio comprimido) tomado por la mañana y 300 mg (un comprimido entero) tomado por la noche ó 450 mg (un comprimido y medio) tomado una vez al día.

Niños entre un peso de 14 kg y menos de 20 kg: La dosis recomendada es de 300 mg una vez al día. Puede ser administrada como 150 mg (medio comprimido) dos veces al día, o como 300 mg (un comprimido entero) una vez al día.

Niños menores de tres meses de edad: La experiencia clínica en niños menores de tres meses es limitada y es insuficiente para proponer recomendaciones posológicas específicas (ver sección 5.2).

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Ziagen en pacientes con disfunción renal. No obstante, Ziagen no está recomendado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. No se pueden hacer recomendaciones posológicas definitivas en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6). No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave por tanto, no se recomienda el uso de abacavir a menos que se considere necesario. Si se utiliza abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve, será necesario realizar una estrecha monitorización, incluyendo el control de los niveles plasmáticos de abacavir si es posible (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se dispone actualmente de datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a abacavir o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Ver las secciones 4.4 y 4.8.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad (ver también sección 4.8)

Abacavir está asociado a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) (ver sección 4.8) caracterizadas por fiebre y/o erupción con otros síntomas que indican implicación multiorgánica. Se han observado RHS con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales, y en algunos casos han sido mortales, cuando no se han tratado adecuadamente.

El riesgo de que ocurran RHS con abacavir es alto para pacientes portadores del alelo HLA-B*5701. Sin embargo, las RHS con abacavir se notificaron con menor frecuencia en pacientes que no eran portadores de este alelo.

Por tanto, se debe seguir lo siguiente:

- Se debe documentar el estatus del HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento.
- Ziagen nunca se debe iniciar en pacientes con HLA-B*5701 positivo, ni en pacientes con HLA-B*5701 negativo que hayan tenido sospecha de RHS a abacavir en tratamientos previos con medicamentos que contenían abacavir (ej: Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Ziagen se debe interrumpir inmediatamente**, incluso en ausencia del alelo HLA-B*5701 si se sospecha de RHS. El retraso en la interrupción del tratamiento con Ziagen tras el comienzo de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que puede ser potencialmente mortal.
- Tras la interrupción del tratamiento con Ziagen por razones de sospecha de RHS, no se debe reiniciar el tratamiento ni con **Ziagen ni con ningún otro medicamento que contenga abacavir** (ej: Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Si se reinicia el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir tras una sospecha de RHS a abacavir puede ocasionar una reaparición de los síntomas en horas. Esta recurrencia es normalmente más grave que la inicial y puede incluir una hipotensión que puede ser potencialmente mortal y ocasionar la muerte.
- Con el fin de evitar un reinicio del tratamiento con abacavir, a los pacientes que hayan sufrido una sospecha de RHS a abacavir se les debe indicar que se deshagan de los comprimidos de Ziagen que les queden.

Descripción clínica de la RHS a abacavir

Las RHS han sido bien caracterizadas durante los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización. Los síntomas normalmente aparecen en las primeras seis semanas (la mediana de tiempo de aparición es de 11 días) desde el inicio del tratamiento con abacavir, **aunque estas reacciones pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento.**

En casi todas las RHS aparecerán fiebre y/o erupción. Otros signos y síntomas que han sido observados como parte de las RHS se describen en detalle en la sección 4.8 (Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas) incluyendo síntomas respiratorios y gastrointestinales. De forma importante, estos síntomas **pueden dar lugar a que se diagnostique equivocadamente una RHS como una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis.**

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

Raramente, pacientes que han interrumpido el tratamiento con abacavir por otras razones que no eran síntomas de RHS también han sufrido reacciones potencialmente mortales al cabo de unas horas tras reiniciar el tratamiento con abacavir (ver sección 4.8 Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas). El reinicio del tratamiento en estos pacientes se debe hacer en un lugar donde haya disponibilidad de asistencia médica.

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o posparto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Pancreatitis

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

Terapia triple con nucleósidos

En pacientes con elevada carga viral (>100 000 copias/ml) la elección de una combinación triple con abacavir, lamivudina y zidovudina necesita una consideración especial (ver sección 5.1).

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

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ziagen en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Ziagen no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver las secciones 4.2 y 5.2).

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

Pacientes coinfectados con el virus hepatitis B o C crónica

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de tener reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto de estos medicamentos.

Enfermedad renal

No se debe administrar Ziagen a pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ver sección 5.2).

Excipientes

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

Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaure un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Infecciones oportunistas

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

Eventos cardiovasculares

Aunque los datos disponibles de estudios clínicos y observacionales con abacavir muestran resultados inconsistentes, varios estudios sugieren un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (especialmente infarto de miocardio) en pacientes tratados con abacavir. Por lo tanto, al prescribir Ziagen, se deben tomar medidas para minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Además, cuando se trata a pacientes con un alto riesgo cardiovascular se deben considerar opciones de tratamiento alternativas al régimen que contiene abacavir.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El potencial de interacciones mediadas por P450 con otros medicamentos en los que esté implicado abacavir es bajo. Los estudios *in vitro* han demostrado que abacavir tiene potencial para inhibir el citocromo P450 1A1 (CYP1A1). El P450 no juega un papel importante en el metabolismo de abacavir, y abacavir muestra un potencial limitado para inhibir el metabolismo mediado por CYP 3A4. También se ha demostrado *in vitro* que abacavir no inhibe las enzimas CYP2C9 o CY2D6 a concentraciones

clínicamente relevantes. En los estudios clínicos no se ha observado inducción del metabolismo hepático. Por lo tanto, la posibilidad de que existan interacciones con IPs antirretrovirales y otros medicamentos metabolizados por las principales enzimas P450, es escasa. Los estudios clínicos han demostrado que no se dan interacciones clínicamente significativas entre abacavir, zidovudina y lamivudina.

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

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

Metadona: en un estudio farmacocinético, la administración conjunta de 600 mg de abacavir dos veces al día con metadona mostró una reducción del 35% en la C_{max} de abacavir, y un retraso de una hora en el t_{max} , si bien el valor de AUC no se vio alterado. Los cambios en la farmacocinética de abacavir no se consideran clínicamente relevantes. En este estudio abacavir aumentó el aclaramiento sistémico medio de la metadona un 22%. Por tanto, no puede excluirse la inducción de las enzimas metabolizadoras del fármaco. En los pacientes tratados con metadona y abacavir debería controlarse la evidencia de síntomas de abandono que indican una infradosificación, ya que ocasionalmente puede requerirse un reajuste en la dosis de metadona.

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

Riociguat: In vitro, abacavir inhibe CYP1A1. La administración conjunta de una dosis única de riociguat (0,5 mg) a pacientes con VIH que recibieron la combinación de abacavir/dolutegravir/lamivudina (600 mg/50 mg/300 mg una vez al día) produjo un incremento del AUC (0-∞) de riociguat de aproximadamente tres veces, en comparación con el AUC (0-∞) histórico de riociguat notificado en sujetos sanos. Es posible que sea necesario reducir la dosis de riociguat. Consulte la información de prescripción de riociguat para las recomendaciones de dosificación.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como norma general, cuando se tome la decisión de utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas, y por consiguiente reducir el riesgo de transmisión vertical al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos obtenidos tanto en animales como en la práctica clínica en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para el embrión y el feto en desarrollo en ratas, pero no así en conejos (ver sección 5.3.). Abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos datos en humanos. Se ha demostrado que en humanos se produce transferencia placentaria de abacavir y/o sus metabolitos relacionados.

En mujeres embarazadas, después del primer trimestre de exposición, los resultados en más de 800 casos y en más de 1 000 casos después del segundo y tercer trimestre de exposición al medicamento, no indican ninguna malformación o efecto fetal/neonatal de abacavir. En base a esos datos, el riesgo de malformación es poco probable en los seres humanos.

Disfunción mitocondrial

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado *in vitro* e *in vivo* causar un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en lactantes VIH-negativos expuestos a análogos de nucleósido en el útero y/o después del nacimiento (ver sección 4.4).

Lactancia

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

Fertilidad

Estudios en animales han mostrado que abacavir no tuvo efecto sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

Muchas de las reacciones incluidas a continuación se producen frecuentemente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción) en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, en los pacientes con cualquiera de estos síntomas se debe evaluar cuidadosamente la aparición de esta reacción de hipersensibilidad (ver sección 4.4.). Muy raramente se han notificado casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los que no se puede descartar hipersensibilidad a abacavir. En estos casos debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir.

Muchas de las reacciones adversas no han sido limitantes del tratamiento. Se ha empleado el siguiente criterio para su clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: anorexia

Muy raras: acidosis láctica

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea

Raras: pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción (sin síntomas sistémicos)

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fiebre, letargo, fatiga

Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad a abacavir

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

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

<i>Cutáneos</i>	Erupción (generalmente maculopapular o urticariforme)
<i>Tracto gastrointestinal</i>	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal , úlceras bucales
<i>Tracto respiratorio</i>	Disnea, tos , dolor de garganta, síndrome de distrés respiratorio en el adulto, fallo respiratorio
<i>Otros</i>	Fiebre, letargo, malestar , edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
<i>Neurológicos/Psiquiátricos</i>	Cefalea , parestesias
<i>Hematológicos</i>	Linfopenia
<i>Hepáticos/Pancreáticos</i>	Pruebas de función hepática elevadas , hepatitis, fallo hepático
<i>Musculoesqueléticos</i>	Mialgia , raramente miolisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada
<i>Urológicos</i>	Creatinina elevada, fallo renal

Los síntomas relacionados con esta RHS empeoran con el tratamiento prolongado y puede suponer una amenaza para la vida y en casos raros, han sido fatales.

Reiniciar abacavir tras una RHS con abacavir puede resultar en una rápida reaparición de los síntomas en cuestión de horas. La recurrencia de las RHS es normalmente más grave que en la aparición inicial y puede incluir una hipotensión que pueda ser potencialmente mortal, e incluso mortal. Han tenido lugar reacciones similares de forma no frecuente tras reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes que tuvieron solamente uno de los síntomas clave de hipersensibilidad (ver arriba) antes de interrumpir abacavir y en muy raras ocasiones también se ha observado en pacientes que han reiniciado el tratamiento sin síntomas precedentes de RHS (ej. pacientes que anteriormente se habían considerado tolerantes a abacavir).

Peso y parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4)

Síndrome de Reconstitución Inmune

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

hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada al TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Cambios en pruebas de laboratorio

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

Población pediátrica

En el ensayo ARROW (COL105677) se incluyeron 1.206 pacientes pediátricos infectados por el VIH de edades comprendidas entre los 3 meses y los 17 años de edad, 669 de ellos recibieron abacavir y lamivudina tanto una como dos veces al día (ver sección 5.1). No se han identificado otros problemas de seguridad en sujetos pediátricos ya sean tratados una o dos veces al día, comparado con adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 1.200 mg y dosis diarias de hasta 1.800 mg de Ziagen a los pacientes en los estudios clínicos. No se han notificado reacciones adversas adicionales a las notificadas para las dosis normales. Si tiene lugar una sobredosis el paciente debe ser controlado para la detección de signos de toxicidad (ver sección 4.8) y aplicarse el tratamiento estándar de apoyo si es necesario. Se desconoce si abacavir puede eliminarse por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, Código ATC: J05AF06

Mecanismo de acción

Abacavir es un INTI. Es un potente inhibidor selectivo del VIH-1 y VIH-2. Abacavir es metabolizado intracelularmente a su fracción activa, carbovir 5'-trifosfato (TP). Los estudios *in vitro* han demostrado que su mecanismo de acción en relación con el VIH consiste en la inhibición de la enzima transcriptasa inversa del VIH, lo cual da lugar a la terminación de la cadena y a la interrupción del ciclo de replicación viral. La actividad antiviral de abacavir en cultivo celular no se vio antagonizada cuando se combinó con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs) didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir o zidovudina, el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI) nevirapina o el inhibidor de la proteasa (IP) amprenavir.

Resistencia

Resistencia in vitro

Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 resistentes a abacavir y se han relacionado con cambios genotípicos específicos en los codones (codones M184V, K65R, L74V y Y115F) de la transcriptasa inversa (TI). La resistencia viral a abacavir se desarrolla relativamente despacio *in vitro*, precisando múltiples mutaciones para un incremento clínicamente significativo en la CE₅₀ sobre el virus de tipo salvaje.

Resistencia in vivo (pacientes no tratados previamente)

En ensayos clínicos pivotaes se seleccionaron aislados de la mayoría de pacientes que experimentaron fracaso virológico con un régimen que contenía abacavir, que no mostraron cambios relacionados con INTI respecto al estado basal (45%) o sólo se seleccionó M184V ó M184I (45%). La frecuencia de selección global para M184V ó M184I fue alta (54%) y menos frecuente fue la selección de L74V (5%), K65R (1%) e Y115F (1%). Se ha encontrado que la inclusión de zidovudina en el régimen reduce la frecuencia de selección de L74V y K65R en presencia de abacavir (con zidovudina: 0/40, sin zidovudina 15/192, 8%).

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

1. Combivir es una combinación a dosis fija de lamivudina y zidovudina
2. Incluye tres fracasos no virológicos y cuatro fracasos virológicos no confirmados.
3. Número de pacientes con Mutaciones de Análogos de Timidina (MATs) ≥1.

Las MATs pueden ser seleccionadas cuando los análogos de timidina se asocian con abacavir. En un metaanálisis de seis ensayos clínicos, no se seleccionaron MATs en regímenes que contenían abacavir sin zidovudina (0/127), pero sí se seleccionaron en regímenes que contenían abacavir y el análogo de timidina, zidovudina (22/86, 26%).

Resistencia in vivo (pacientes tratados previamente)

Se ha demostrado una reducción de la susceptibilidad a abacavir clínicamente significativa en aislados clínicos de pacientes con replicación viral no controlada que han sido pretratados y son resistentes a otros inhibidores de nucleósido. En un metaanálisis de cinco ensayos clínicos donde se añadió abacavir para intensificar el tratamiento, de 166 pacientes, 123 (74%) presentaron M184V/I, 50 (30%) presentaron T215Y/F, 45 (27%) presentaron M41L, 30 (18%) presentaron K70R y 25 (15%) presentaron D67N. K65R no apareció y L74V e Y115F fueron poco frecuentes (≤3%). El modelo de regresión logística del valor predictivo para el genotipo (ajustado según el ARN del VIH-1 plasmático basal [ARN_v], el recuento de células CD4+, el número y duración de los tratamientos antirretrovirales

previos) mostró que la presencia de 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a INTI se relacionó con la respuesta reducida en la Semana 4 ($p=0,015$) ó 4 ó más mutaciones en la Semana 24 ($p\leq 0,012$). Además, la inserción de un complejo en la posición 69 o la mutación Q151M, frecuentemente encontrada en combinación con A62V, V75I, F77L y F116Y, causa un alto nivel de resistencia a abacavir.

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

Resistencia fenotípica y resistencia cruzada

La resistencia fenotípica a abacavir requiere M184V con al menos otra mutación seleccionada con abacavir, o M184V con múltiples TAMs.

La resistencia cruzada fenotípica a otros INTI con la mutación M184V ó M184I sola es limitada. Zidovudina, didadosina, estavudina y tenofovir mantienen su actividad antirretroviral frente a esas variantes del VIH-1. La presencia de M184V con K65R provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, tenofovir, didadosina y lamivudina, mientras que M184V con L74V provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, didadosina y lamivudina.

La presencia de M184V con Y115F provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir y lamivudina. El empleo adecuado de abacavir puede realizarse siguiendo los algoritmos de resistencia actualmente recomendados.

No es probable la aparición de resistencias cruzadas entre abacavir y otras clases de fármacos antirretrovirales, por ej. IPs o INNTIs.

Eficacia clínica y seguridad

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

Administración dos veces al día (300 mg)

- *Pacientes no tratados previamente:*

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

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes adultos se comparó la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina con la combinación de indinavir, lamivudina y zidovudina. Debido a la elevada proporción de interrupciones prematuras del tratamiento (el 42% de los pacientes interrumpieron el tratamiento aleatorio en la semana 48), no se pueden extraer conclusiones definitivas relativas a la equivalencia entre los regímenes de tratamiento en la semana 48. Aunque se observó un efecto antiviral similar entre los regímenes que contenían abacavir e indinavir en términos de proporción de pacientes con una carga viral indetectable (≤ 400 copias/ml; análisis de la población con intención de tratar (ITT), 47% frente al 49%; como análisis de la población tratada (AT) 86% frente a 94%, para las combinaciones con abacavir e indinavir, respectivamente) los resultados favorecieron la combinación con indinavir, particularmente en el subgrupo de pacientes con una elevada carga viral ($> 100\ 000$ copias/ml a nivel basal, ITT 46% frente a 55%, AT 84% frente a 93% para abacavir e indinavir, respectivamente).

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

ACTG5095 fue un ensayo, aleatorizado (1:1:1), doble ciego, controlado con placebo realizado en 1147 adultos infectados por el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales, que comparó 3 regímenes de tratamiento: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) frente a ZDV/3TC/EFV frente a ZDV/3TC/ABC. Tras una mediana de seguimiento de 32 semanas, la triple terapia con los 3 nucleósidos ZDV/3TC/ABC mostró ser virológicamente inferior a los otros dos grupos a pesar de la carga viral basal ($< 100\ 000$ copias/ml) con un 26% de individuos en el grupo de ZDV/3TC/ABC, un 16% en el grupo de ZDV/3TC/EFV y un 13% en el grupo de la cuádruple terapia, categorizados como que tenían fracaso virológico (VIH ARN > 200 copias/ml). En la semana 48 la proporción de pacientes con VIH ARN < 50 copias/ml fue de 63%, 80% y 86% para los grupos tratados con ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV y ZDV/3TC/ABC/EFV, respectivamente. En este momento del estudio el Comité de Monitorización de Datos de Seguridad interrumpió el grupo tratado con ZDV/3TC/ABC basándose en la alta proporción de pacientes con fracaso virológico. Los grupos restantes continuaron en un ensayo ciego. Tras una mediana de seguimiento de 144 semanas, un 25% de los individuos del grupo de ZDV/3TC/ABC/EFV y un 26% en el de ZDV/3TC/EFV fueron categorizados como que tenían fracaso virológico. No hubo diferencia significativa en el tiempo entre los dos grupos hasta el primer fracaso virológico ($p=0,73$; prueba del orden logarítmico). En este estudio, la incorporación de ABC a ZDV/3TC/EFV no mejoró significativamente la eficacia.

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

- *Adultos tratados con anterioridad*

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

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

Administración una vez al día (600 mg)

- *Adultos no tratados previamente*

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

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

- *Adultos tratados previamente*

En el ensayo CAL30001, 182 pacientes con fallo virológico tratados con anterioridad fueron asignados aleatoriamente y recibieron tratamiento con la combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina (FDC) una vez al día o abacavir 300 mg dos veces al día más lamivudina 300 mg una vez al día, ambos en combinación con tenofovir y un IP o un INNTI durante 48 semanas. Los resultados indican que el grupo tratado con FDC fue no-inferior al grupo tratado con abacavir dos veces al día, basado en reducciones similares del ARN del VIH-1 medido como el área bajo la curva medio menos el basal (AAUCMB, -1,65 log₁₀ copias/ml versus -1,83 log₁₀ copias/ml respectivamente, 95% IC -0,13; 0,38). Las proporciones de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml (50% frente a 47%) y < 400 copias/ml (54% frente a 57%) fueron también similares en cada grupo (población ITT). No obstante, estos resultados deben interpretarse con precaución ya que en este ensayo sólo se incluyeron pacientes tratados previamente de forma moderada, con desequilibrio entre ambos grupos en relación con la carga viral basal.

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

Información adicional:

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

Abacavir penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (ver sección 5.2) y ha demostrado reducir los niveles de ARN de VIH-1 en el LCR. No obstante, no se observaron efectos sobre el comportamiento neuropsicológico cuando se administró a pacientes con demencia asociada a SIDA.

Población pediátrica

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

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

	Dos veces al día N (%)	Una vez al día N (%)
Semana 0 (Después \geq36 semanas de tratamiento)		
ARN VIH-1 en plasma <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-4,8% (IC 95% -11,5% a +1,9%); p=0,16	
Semana 48		
ARN VIH-1 en plasma <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-1,6% (IC 95% -8,4% a +5,2%); p=0,65	
Semana 96		
ARN VIH-1 en plasma <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-2,3% (IC 95% -9,3% a +4,7%); p=0,52	

El grupo que recibió abacavir y lamivudina una vez al día demostró ser no inferior al grupo que recibió dos veces al día de acuerdo al margen de no inferioridad especificado previamente de -12%, para la variable principal de < 80 c/ml en la semana 48, así como en la semana 96 (variable secundaria) y todos los demás umbrales probados (<200 c/ml, <400 c/ml, <1 000 c/ml), los cuales cayeron todos dentro de este margen de no inferioridad. Las pruebas de heterogeneidad de una vez frente a dos veces al día de los análisis de subgrupos, demostraron un efecto no significativo de sexo,

edad o carga viral en la asignación al azar. Las conclusiones apoyaron la no inferioridad independientemente del método de análisis.

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

A dosis de 300 mg dos veces al día, la C_{max} y C_{min} medias (CV) en el estado de equilibrio de abacavir son aproximadamente de 3,00 $\mu\text{g/ml}$ (30%) y 0,01 $\mu\text{g/ml}$ (99%), respectivamente. La AUC media (CV) durante un intervalo de dosis de 12 horas fue de 6,02 $\mu\text{g.h/ml}$ (29%), equivalente a una AUC diaria de aproximadamente 12,0 $\mu\text{g.h/ml}$. El valor de C_{max} para la solución oral es ligeramente más elevado que para el comprimido. Tras una dosis de comprimidos de abacavir de 600 mg, la C_{max} media (CV) de abacavir fue aproximadamente de 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28%) y la AUC_{∞} media (CV) de 11,95 $\mu\text{g.h/ml}$ (21%).

Los alimentos retrasaron la absorción y disminuyeron la C_{max} , pero no afectaron las concentraciones globales en plasma (AUC). En consecuencia, Ziagen se puede tomar con o sin alimentos.

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

Distribución

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

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

Los estudios *in vitro* de unión a proteínas indican que abacavir se une sólo baja a moderadamente (~49%) a las proteínas del plasma humano a concentraciones terapéuticas. Esto indica una escasa probabilidad de interacciones con otros medicamentos por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.

Biotransformación

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

Eliminación

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

Farmacocinética intracelular

En un estudio con 20 pacientes infectados por el VIH que recibían 300 mg de abacavir dos veces al día, con una única toma de 300 mg en las 24 horas previas al período de muestreo, la media geométrica de la vida media terminal del carbovir-TP intracelular en el estado de equilibrio fue de 20,6 horas, en comparación con la media geométrica de la vida media plasmática de abacavir en este estudio de 2,6 horas. En un ensayo cruzado con 27 pacientes infectados por el VIH, las exposiciones a carbovir-TP intracelular fueron mayores para el régimen de abacavir de 600 mg una vez al día ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ y $C_{min} + 18\%$) en comparación con el régimen de abacavir de 300 mg dos veces al día. En general, estos datos apoyan el empleo de 600 mg de abacavir una vez al día para el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH. Adicionalmente, se ha demostrado la eficacia y seguridad de abacavir administrado una vez al día en un estudio clínico pivotal (CNA30021-ver sección 5.1 Experiencia Clínica).

Poblaciones de pacientes especiales

Insuficiencia hepática:

Abacavir es metabolizado principalmente en el hígado. Se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) que recibían una única dosis de 600 mg. La mediana (rango) valor AUC fue de 24,1 (10,4 a 54,8) ug.h/ml. Los resultados (IC 90%) indicaron que, por término medio, el valor de AUC de abacavir aumentó 1,89 veces [1.32; 2.70], y que la semivida de abacavir aumentó 1,58 veces [1.22; 2.04]. No es posible una recomendación definitiva acerca de la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve debido a la variabilidad sustancial de la exposición a abacavir. Abacavir no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Insuficiencia renal:

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de abacavir inalterado en orina. La farmacocinética de abacavir en pacientes con enfermedad renal en fase terminal es similar a la de pacientes con función renal normal. Por lo tanto, no se precisa reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal. En función de la limitada experiencia, se debe evitar la administración de Ziagen a pacientes con enfermedad renal en fase terminal.

Población pediátrica:

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

comprimidos orales de abacavir según el régimen posológico recomendado lograron una mayor exposición a abacavir en plasma que los niños que recibieron la solución oral, debido a que con los comprimidos se administran mayores dosis mg/kg.

No existen datos de seguridad suficientes para recomendar el uso de Ziagen en lactantes menores de tres meses. Los escasos datos disponibles indican que una dosis de la solución oral de 2 mg/kg en neonatos de menos de 30 días de edad proporcionan AUCs similares o mayores, en comparación con una dosis de solución oral de 8 mg/kg administrada a niños mayores.

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

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

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

En el estudio PENTA 15, las medias geométricas del AUC (0-24) (IC 95%) de abacavir en plasma de 4 sujetos menores de 12 meses de edad que cambiaron de un régimen posológico de dos veces al día a una vez al día (ver sección 5.1) fueron 15,9 (8,86; 28,5) µg.h/ml en el régimen de una vez al día y 12,7 (6,52; 24,6) µg.h/ml en el régimen de dos veces al día.

Pacientes de edad avanzada

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los estudios de carcinogenicidad realizados con abacavir administrado por vía oral en ratones y ratas, demostraron un incremento en la incidencia tanto de tumores malignos como no malignos. Los tumores malignos aparecieron en la glándula del prepucio de machos y en el clítoris de hembras de ambas especies así como en el hígado, vejiga urinaria, ganglios linfáticos y debajo de la piel de hembras de rata.

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

En los estudios toxicológicos preclínicos, el tratamiento con abacavir demostró incrementar el peso del hígado en ratas y monos. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. No existe evidencia a partir de los estudios clínicos de que abacavir sea hepatotóxico. Además, en el hombre no se ha observado autoinducción del metabolismo de abacavir o inducción del metabolismo de otros fármacos metabolizados en el hígado.

Se observó una leve degeneración del miocardio en el corazón de ratones y ratas tras la administración de abacavir durante dos años. Las exposiciones sistémicas resultaron equivalentes a 7 – 24 veces la exposición sistémica esperada en humanos. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo

Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón sódico
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra

Cubierta pelicular del comprimido

Triacetina
Hipromelosa
Dióxido de titanio
Polisorbato 80
Óxido de hierro amarillo

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Embalaje alveolar (blíster) a prueba de niños de cloruro de polivinilo/aluminio/papel conteniendo 60 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/112/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 8 Julio 1999

Fecha de la última revalidación: 21 Marzo 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ziagen 20 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución oral contiene 20 mg de abacavir (como sulfato).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Sorbitol (E420) 340 mg/ml

Parahidroxibenzoato de metilo (E218) 1,5 mg/ml

Parahidroxibenzoato de propilo (E216) 0,18 mg/ml

Propilenglicol (E1520) 50 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

La solución oral es una solución acuosa amarillenta límpida o ligeramente opalescente, que puede pasar a tener un color marrón con el tiempo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ziagen está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos, adolescentes y niños (ver las secciones 4.4 y 5.1).

La demostración del beneficio del tratamiento con Ziagen se basa principalmente en los resultados de los estudios realizados con un régimen de dos veces al día en pacientes adultos que no habían recibido previamente un tratamiento combinado (ver sección 5.1).

Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se debería llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial (ver sección 4.4). Abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701.

4.2 Posología y forma de administración

Ziagen se debe prescribir por médicos con experiencia en el manejo de la infección por el VIH.

Ziagen se puede administrar con o sin alimentos.

Ziagen también está disponible en comprimidos.

Adultos, adolescentes y niños (de al menos 25 kg de peso)

La dosis recomendada de Ziagen es de 600 mg al día (30 ml). Esta dosis puede ser administrada como 300 mg (15 ml) dos veces al día o como 600 mg (30 ml) una vez al día (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Niños (con un peso menor de 25 kg)

Los niños a partir de un año de edad: La dosis recomendada es de 8 mg/kg dos veces al día o 16 mg/kg una vez al día hasta una dosis diaria total máxima de 600 mg (30 ml).

Los niños a partir de tres meses hasta un año de edad: La dosis recomendada es de 8 mg/kg dos veces al día. Si no fuera posible un régimen de dos tomas al día, se podría considerar un régimen de una vez al día (16 mg/kg/día). Se debe tener en cuenta que los datos para el régimen de una vez al día son muy escasos en esta población (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Niños menores de tres meses de edad: La experiencia en niños menores de tres meses de edad es limitada (ver sección 5.2).

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Ziagen en pacientes con disfunción renal. No obstante, Ziagen no está recomendado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. No se pueden hacer recomendaciones posológicas definitivas en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6). No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, por tanto, no se recomienda el uso de abacavir a menos que se considere necesario. Si se utiliza abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve, será necesario realizar una estrecha monitorización, incluyendo el control de los niveles plasmáticos de abacavir si es posible (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se dispone actualmente de datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a abacavir o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Ver las secciones 4.4 y 4.8.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad (ver también sección 4.8)

Abacavir está asociado a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) (ver sección 4.8) caracterizadas por fiebre y/o erupción con otros síntomas que indican implicación multiorgánica. Se han observado RHS con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales, y en algunos casos han sido mortales, cuando no se han tratado adecuadamente.

El riesgo de que ocurran RHS con abacavir es alto para pacientes portadores del alelo HLA-B*5701. Sin embargo, las RHS con abacavir se notificaron con menor frecuencia en pacientes que no eran portadores de este alelo.

Por tanto, se debe seguir lo siguiente:

- Se debe documentar el estatus del HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento.
- Ziagen nunca se debe iniciar en pacientes con HLA-B*5701 positivo, ni en pacientes con HLA-B*5701 negativo que hayan tenido sospecha de RHS a abacavir en tratamientos previos con medicamentos que contenían abacavir (ej: Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- **Ziagen se debe interrumpir inmediatamente**, incluso en ausencia del alelo HLA-B*5701 si se sospecha de RHS. El retraso en la interrupción del tratamiento con Ziagen tras el comienzo de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que puede ser potencialmente mortal.
- Tras la interrupción del tratamiento con Ziagen por razones de sospecha de RHS, no se debe reiniciar el tratamiento ni con **Ziagen ni con ningún otro medicamento que contenga abacavir** (ej: Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Si se reinicia el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir tras una sospecha de RHS a abacavir puede ocasionar una reaparición de los síntomas en horas. Esta recurrencia es normalmente más grave que la inicial y puede incluir una hipotensión que puede ser potencialmente mortal y ocasionar la muerte.
- Con el fin de evitar un reinicio del tratamiento con abacavir, a los pacientes que hayan sufrido una sospecha de RHS a abacavir se les debe indicar que se deshagan de la solución oral de Ziagen que les quede.

Descripción clínica de la RHS a abacavir

Las RHS han sido bien caracterizadas durante los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización. Los síntomas normalmente aparecen en las primeras seis semanas (la mediana de tiempo de aparición es de 11 días) desde el inicio del tratamiento con abacavir, **aunque estas reacciones pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento.**

En casi todas las RHS aparecerán fiebre y/o erupción. Otros signos y síntomas que han sido observados como parte de las RHS se describen en detalle en la sección 4.8 (Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas) incluyendo síntomas respiratorios y gastrointestinales. De forma importante, estos síntomas **pueden dar lugar a que se diagnostique equivocadamente una RHS como una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis.**

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

Raramente, pacientes que han interrumpido el tratamiento con abacavir por otras razones que no eran síntomas de RHS también han sufrido reacciones potencialmente mortales al cabo de unas horas tras reiniciar el tratamiento con abacavir (ver sección 4.8 Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas). El reinicio del tratamiento en estos pacientes se debe hacer en un lugar donde haya disponibilidad de asistencia médica.

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o posparto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertensión, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales

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

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Pancreatitis

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

Terapia triple con nucleósidos

En pacientes con elevada carga viral (>100 000 copias/ml) la elección de una combinación triple con abacavir, lamivudina y zidovudina necesita una consideración especial (ver sección 5.1).

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

Enfermedad hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ziagen en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Ziagen no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver las secciones 4.2 y 5.2).

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

Pacientes coinfectados con el virus hepatitis B o C crónica

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de tener reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto de estos medicamentos.

Enfermedad renal

No se debe administrar Ziagen a pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ver sección 5.2).

Excipientes

La solución oral de Ziagen contiene 340 mg/ml de sorbitol. Cuando se toma de acuerdo a las recomendaciones posológicas, cada dosis de 15 ml contiene 5 g de sorbitol aproximadamente. Los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. El sorbitol puede tener un ligero efecto laxante. El valor calórico del sorbitol es de 2,6 kcal/g.

Ziagen solución oral también contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

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

La solución oral de Ziagen contiene 50 mg/ml de propilenglicol. Cuando se toma de acuerdo a las recomendaciones posológicas, cada dosis de 15 ml contiene aproximadamente 750 mg de propilenglicol.

- La administración conjunta con cualquier sustrato para la alcohol deshidrogenasa tal como el etanol puede provocar reacciones adversas en niños menores de 5 años.
- Aunque no se ha demostrado que el propilenglicol provoque toxicidad para la reproducción o para el desarrollo en animales o seres humanos, puede llegar al feto y se ha encontrado en la leche materna. Por tanto, la administración de propilenglicol a pacientes embarazadas o en período de lactancia se debe considerar caso por caso después de una evaluación del riesgo/beneficio.
- Se requiere vigilancia médica en pacientes con alteraciones en la función hepática o renal, ya que se han notificado varias reacciones adversas atribuidas al propilenglicol, tales como insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal agudo e insuficiencia hepática.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al TARC, aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Infecciones oportunistas

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

Eventos cardiovasculares

Aunque los datos disponibles de estudios clínicos y observacionales con abacavir muestran resultados inconsistentes, varios estudios sugieren un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (especialmente infarto de miocardio) en pacientes tratados con abacavir. Por lo tanto, al prescribir Ziagen, se deben tomar medidas para minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Además, cuando se trata a pacientes con un alto riesgo cardiovascular se deben considerar opciones de tratamiento alternativas al régimen que contiene abacavir.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

Metadona: en un estudio farmacocinético, la administración conjunta de 600 mg de abacavir dos veces al día con metadona mostró una reducción del 35% en la C_{max} de abacavir, y un retraso de una hora en el t_{max} , si bien el valor de AUC no se vio alterado. Los cambios en la farmacocinética de abacavir no se consideran clínicamente relevantes. En este estudio abacavir aumentó el aclaramiento sistémico medio de la metadona un 22%. Por tanto, no puede excluirse la inducción de las enzimas metabolizadoras del fármaco. En los pacientes tratados con metadona y abacavir debería controlarse la evidencia de síntomas de abandono que indican una infradosificación, ya que ocasionalmente puede requerirse un reajuste en la dosis de metadona.

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

Riociguat: *In vitro*, abacavir inhibe CYP1A1. La administración conjunta de una dosis única de riociguat (0,5 mg) a pacientes con VIH que recibieron la combinación de abacavir/dolutegravir/lamivudina (600 mg/50 mg/300 mg una vez al día) produjo un incremento del AUC (0-∞) de riociguat de aproximadamente tres veces, en comparación con el AUC (0-∞) histórico de riociguat notificado en sujetos sanos. Es posible que sea necesario reducir la dosis de riociguat. Consulte la información de prescripción de riociguat para las recomendaciones de dosificación.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como norma general, cuando se tome la decisión de utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas, y por consiguiente reducir el riesgo de transmisión vertical al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos obtenidos tanto en animales como en la práctica clínica en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para el embrión y el feto en desarrollo en ratas, pero no así en conejos (ver sección 5.3.). Abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos datos en humanos. Se ha demostrado que en humanos se produce transferencia placentaria de abacavir y/o sus metabolitos relacionados.

En mujeres embarazadas, después del primer trimestre de exposición, los resultados en más de 800 casos y en más de 1 000 casos después del segundo y tercer trimestre de exposición al medicamento, no indican ninguna malformación o efecto fetal/neonatal de abacavir. En base a esos datos, el riesgo de malformación es poco probable en los seres humanos.

Disfunción mitocondrial

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado *in vitro* e *in vivo* causar un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en lactantes VIH-negativos expuestos a análogos de nucleósido en el útero y/o después del nacimiento (ver sección 4.4).

Lactancia

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

Fertilidad

Estudios en animales han mostrado que abacavir no tuvo efecto sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

Muchas de las reacciones incluidas a continuación se producen frecuentemente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción) en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, en los pacientes con cualquiera de estos síntomas se debe evaluar cuidadosamente la aparición de esta reacción de hipersensibilidad (ver sección 4.4.). Muy raramente se han notificado casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los que no se puede descartar hipersensibilidad a abacavir. En estos casos debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir.

Muchas de las reacciones adversas no han sido limitantes del tratamiento. Se ha empleado el siguiente criterio para su clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: anorexia

Muy raras: acidosis láctica

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea

Raras: pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción (sin síntomas sistémicos)

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fiebre, letargo, fatiga

Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad a abacavir

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

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

<i>Cutáneos</i>	Erupción (generalmente maculopapular o urticariforme)
<i>Tracto gastrointestinal</i>	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal , úlceras bucales
<i>Tracto respiratorio</i>	Disnea, tos , dolor de garganta, síndrome de distrés respiratorio en el adulto, fallo respiratorio
<i>Otros</i>	Fiebre, letargo, malestar , edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
<i>Neurológicos/Psiquiátricos</i>	Cefalea , parestesias
<i>Hematológicos</i>	Linfopenia
<i>Hepáticos/Pancreáticos</i>	Pruebas de función hepática elevadas , hepatitis, fallo hepático
<i>Musculoesqueléticos</i>	Mialgia , raramente miolisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada
<i>Urológicos</i>	Creatinina elevada, fallo renal

Los síntomas relacionados con esta RHS empeoran con el tratamiento prolongado y puede suponer una amenaza para la vida y en casos raros, han sido fatales.

Reiniciar abacavir tras una RHS con abacavir puede resultar en una rápida reaparición de los síntomas en cuestión de horas. La recurrencia de las RHS es normalmente más grave que en la aparición inicial y puede incluir una hipotensión que puede ser potencialmente mortal, e incluso mortal. Han tenido lugar reacciones similares de forma no frecuente tras reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes que tuvieron solamente uno de los síntomas clave de hipersensibilidad (ver arriba) antes de interrumpir abacavir; y en muy raras ocasiones también se ha observado en pacientes que han reiniciado el tratamiento sin síntomas precedentes de RHS (ej. pacientes que anteriormente se habían considerado tolerantes a abacavir).

Peso y parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4)

Síndrome de Reconstitución Inmune

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones

oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada al TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Cambios en pruebas de laboratorio

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

Población pediátrica

En el ensayo ARROW (COL105677) se incluyeron 1.206 pacientes pediátricos infectados por el VIH de edades comprendidas entre los 3 meses y los 17 años de edad, 669 de ellos recibieron abacavir y lamivudina tanto una como dos veces al día (ver sección 5.1). No se han identificado otros problemas de seguridad en sujetos pediátricos ya sean tratados una o dos veces al día, comparado con adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 1 200 mg y dosis diarias de hasta 1 800 mg de Ziagen a los pacientes en los estudios clínicos. No se han notificado reacciones adversas adicionales a las notificadas para las dosis normales. Si tiene lugar una sobredosis el paciente debe ser controlado para la detección de signos de toxicidad (ver sección 4.8) y aplicarse el tratamiento estándar de apoyo si es necesario. Se desconoce si abacavir puede eliminarse por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, Código ATC: J05AF06

Mecanismo de acción

Abacavir es un INTI. Es un potente inhibidor selectivo del VIH-1 y VIH-2. Abacavir es metabolizado intracelularmente a su fracción activa, carbovir 5'-trifosfato (TP). Los estudios *in vitro* han demostrado que su mecanismo de acción en relación con el VIH consiste en la inhibición de la enzima transcriptasa inversa del VIH, lo cual da lugar a la terminación de la cadena y a la interrupción del ciclo de replicación viral. La actividad antiviral de abacavir en cultivo celular no se vio antagonizada cuando se combinó con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs) didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir o zidovudina, el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI) nevirapina o el inhibidor de la proteasa (IP) amprenavir.

Resistencia

Resistencia *in vitro*

Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 resistentes a abacavir y se han relacionado con cambios genotípicos específicos en los codones (codones M184V, K65R, L74V y Y115F) de la transcriptasa inversa (TI). La resistencia viral a abacavir se desarrolla relativamente despacio *in vitro* e *in vivo*, precisando múltiples mutaciones para un incremento clínicamente significativo en la CE₅₀ sobre el virus de tipo salvaje.

Resistencia *in vivo* (pacientes no tratados previamente)

En ensayos clínicos pivotaes se seleccionaron aislados de la mayoría de pacientes que experimentaron fracaso virológico con un régimen que contenía abacavir, que no mostraron cambios relacionados con INTI respecto al estado basal (45%) o sólo se seleccionó M184V ó M184I (45%). La frecuencia de selección global para M184V ó M184I fue alta (54%) y menos frecuente fue la selección de L74V (5%), K65R (1%) e Y115F (1%). Se ha encontrado que la inclusión de zidovudina en el régimen reduce la frecuencia de selección de L74V y K65R en presencia de abacavir (con zidovudina: 0/40, sin zidovudina 15/192, 8%).

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

1. Combivir es una combinación a dosis fija de lamivudina y zidovudina
2. Incluye tres fracasos no virológicos y cuatro fracasos virológicos no confirmados.
3. Número de pacientes con Mutaciones de Análogos de Timidina (MATs) ≥1.

Las MATs pueden ser seleccionadas cuando los análogos de timidina se asocian con abacavir. En un metaanálisis de seis ensayos clínicos, no se seleccionaron MATs en regímenes que contenían abacavir sin zidovudina (0/127), pero sí se seleccionaron en regímenes que contenían abacavir y el análogo de timidina, zidovudina (22/86, 26%).

Resistencia *in vivo* (pacientes tratados previamente)

Se ha demostrado una reducción de la susceptibilidad a abacavir clínicamente significativa en aislados clínicos de pacientes con replicación viral no controlada que han sido pretratados y son resistentes a otros inhibidores de nucleósido. En un metaanálisis de cinco ensayos clínicos donde se añadió abacavir para intensificar el tratamiento, de 166 pacientes, 123 (74%) presentaron M184V/I, 50 (30%) presentaron T215Y/F, 45 (27%) presentaron M41L, 30 (18%) presentaron K70R y 25 (15%) presentaron D67N. K65R no apareció y L74V e Y115F fueron poco frecuentes (≤3%). El modelo de regresión logística del valor predictivo para el genotipo (ajustado según el ARN del VIH-1 plasmático basal [ARN_v], el recuento de células CD4+, el número y duración de los tratamientos antirretrovirales

previos) mostró que la presencia de 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a INTI se relacionó con la respuesta reducida en la Semana 4 ($p=0,015$) ó 4 ó más mutaciones en la Semana 24 ($p\leq 0,012$). Además, la inserción de un complejo en la posición 69 o la mutación Q151M, frecuentemente encontrada en combinación con A62V, V75I, F77L y F116Y, causa un alto nivel de resistencia a abacavir.

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

Resistencia fenotípica y resistencia cruzada

La resistencia fenotípica a abacavir requiere M184V con al menos otra mutación seleccionada con abacavir, o M184V con múltiples TAMs.

La resistencia cruzada fenotípica a otros INTIs con la mutación M184V ó M184I sola es limitada. Zidovudina, didadosina, estavudina y tenofovir mantienen su actividad antirretroviral frente a esas variantes del VIH-1. La presencia de M184V con K65R provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, tenofovir, didadosina y lamivudina, mientras que M184V con L74V provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, didadosina y lamivudina.

La presencia de M184V con Y115F provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir y lamivudina. El empleo adecuado de abacavir puede realizarse siguiendo los algoritmos de resistencia actualmente recomendados.

No es probable la aparición de resistencias cruzadas entre abacavir y otras clases de fármacos antirretrovirales, por ej. IPs o INNTI.

Eficacia clínica y seguridad

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

Administración dos veces al día (300 mg)

- *Pacientes no tratados previamente:*

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

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes adultos se comparó la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina con la combinación de indinavir, lamivudina y zidovudina. Debido a la elevada proporción de interrupciones prematuras del tratamiento (el 42% de los pacientes interrumpieron el tratamiento aleatorio en la semana 48), no se pueden extraer conclusiones definitivas relativas a la equivalencia entre los regímenes de tratamiento en la semana 48. Aunque se observó un efecto antiviral similar entre los regímenes que contenían abacavir e indinavir en términos de proporción de pacientes con una carga viral indetectable (≤ 400 copias/ml; análisis de la población con intención de tratar (ITT), 47% frente al 49%; como análisis de la población tratada (AT) 86% frente a 94%, para las combinaciones con abacavir e indinavir, respectivamente) los resultados favorecieron la combinación con indinavir, particularmente en el subgrupo de pacientes con una elevada carga viral ($> 100\ 000$ copias/ml a nivel basal, ITT 46% frente a 55%, AT 84% frente a 93% para abacavir e indinavir, respectivamente).

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

ACTG5095 fue un ensayo, aleatorizado (1:1:1), doble ciego, controlado con placebo realizado en 1147 adultos infectados por el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales, que comparó 3 regímenes de tratamiento: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) frente a ZDV/3TC/EFV frente a ZDV/3TC/ABC. Tras una mediana de seguimiento de 32 semanas, la triple terapia con los 3 nucleósidos ZDV/3TC/ABC mostró ser virológicamente inferior a los otros dos grupos a pesar de la carga viral basal ($< o >$ de 100 000 copias /ml) con un 26% de individuos en el grupo de ZDV/3TC/ABC, un 16% en el grupo de ZDV/3TC/EFV y un 13% en el grupo de la cuádruple terapia, categorizados como que tenían fracaso virológico (VIH ARN > 200 copias/ml). En la semana 48 la proporción de pacientes con VIH ARN < 50 copias/ml fue de 63%, 80% y 86% para los grupos tratados con ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV y ZDV/3TC/ABC/EFV, respectivamente. En este momento del estudio el Comité de Monitorización de Datos de Seguridad interrumpió el grupo tratado con ZDV/3TC/ABC basándose en la alta proporción de pacientes con fracaso virológico. Los grupos restantes continuaron en un ensayo ciego. Tras una mediana de seguimiento de 144 semanas, un 25% de los individuos del grupo de ZDV/3TC/ABC/EFV y un 26% en el de ZDV/3TC/EFV fueron categorizados como que tenían fracaso virológico. No hubo diferencia significativa en el tiempo entre los dos grupos hasta, hasta el primer fracaso virológico ($p=0,73$; prueba del orden logarítmico). En este estudio, la incorporación de ABC a ZDV/3TC/EFV no mejoró significativamente la eficacia.

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

- *Adultos tratados con anterioridad*

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

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

Administración una vez al día (600 mg)

- *Adultos no tratados previamente*

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

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

- *Adultos tratados previamente*

En el estudio CAL30001, 182 pacientes con fallo virológico tratados con anterioridad fueron asignados aleatoriamente y recibieron tratamiento con la combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina (FDC) una vez al día o abacavir 300 mg dos veces al día más lamivudina 300 mg una vez al día, ambos en combinación con tenofovir y un IP o un INNTI durante 48 semanas. Los resultados indican que el grupo tratado con FDC fue no-inferior al grupo tratado con abacavir dos veces al día, basado en reducciones similares del ARN del VIH-1 medido como el área bajo la curva medio menos el basal (AAUCMB, -1,65 log₁₀ copias/ml versus -1,83 log₁₀ copias/ml respectivamente, 95% IC -0,13; 0,38). Las proporciones de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml (50% frente a 47%) y < 400 copias/ml (54% frente a 57%) fueron también similares en cada grupo (población ITT). No obstante, estos resultados deben interpretarse con precaución ya que en este estudio sólo se incluyeron

pacientes tratados previamente de forma moderada, con desequilibrio entre ambos grupos en relación con la carga viral basal.

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

Información adicional:

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

Abacavir penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (ver sección 5.2) y ha demostrado reducir los niveles de ARN de VIH-1 en el LCR. No obstante, no se observaron efectos sobre el comportamiento neuropsicológico cuando se administró a pacientes con demencia asociada a SIDA.

Población pediátrica

Dentro de un ensayo aleatorio, controlado, multicéntrico de pacientes pediátricos infectados por el VIH se llevó a cabo una comparación aleatoria de un régimen posológico que incluía una toma al día frente dos tomas al día de abacavir y lamivudina. En el ensayo ARROW (COL105677) participaron 1 206 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 3 meses y los 17 años de edad, a los que se les administró una pauta posológica en base a su peso, tal y como recomiendan las pautas de tratamiento de la Organización Mundial de la Salud (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*). Después de 36 semanas en un régimen que incluía lamivudina y abacavir dos veces al día, 669 sujetos elegibles fueron asignados al azar para continuar bien con un régimen de dos tomas al día o bien para cambiar a un régimen de abacavir y lamivudina de una vez al día durante por lo menos 96 semanas. Cabe destacar, que en este estudio no existen datos clínicos disponibles en niños menores de un año de edad. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

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

	Dos veces al día N (%)	Una vez al día N (%)
Semana 0 (Después ≥36 semanas de tratamiento)		
ARN VIH-1 en plasma <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-4,8% (IC 95% -11,5% a +1,9%); p=0,16	
Semana 48		
ARN VIH-1 en plasma <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-1,6% (IC 95% -8,4% a +5,2%); p=0,65	
Semana 96		
ARN VIH-1 en plasma <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)

Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-2,3% (IC 95% -9,3% a +4,7%); p=0,52
--	--------------------------------------

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

A dosis de 300 mg dos veces al día, la C_{max} y C_{min} medias (CV) en el estado de equilibrio de abacavir son aproximadamente de 3,00 μ g/ml (30%) y 0,01 μ g/ml (99%), respectivamente. La AUC media (CV) durante un intervalo de dosis de 12 horas fue de 6,02 μ g.h/ml (29%), equivalente a una AUC diaria de aproximadamente 12,0 μ g.h/ml. El valor de C_{max} para la solución oral es ligeramente más elevado que para el comprimido. Tras una dosis de comprimidos de abacavir de 600 mg, la C_{max} media (CV) de abacavir fue aproximadamente de 4,26 μ g/ml (28%) y la AUC_{∞} media (CV) de 11,95 μ g.h/ml (21%).

Los alimentos retrasaron la absorción y disminuyeron la C_{max} , pero no afectaron las concentraciones globales en plasma (AUC). En consecuencia, Ziagen se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución

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

Estudios realizados en pacientes infectados por el VIH han demostrado buena penetración de abacavir en el LCR con una razón LCR con respecto al AUC plasmática entre el 30 y el 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas son 9 veces superiores a la CI_{50} de abacavir de 0,08 μ g/ml o 0,26 μ M cuando se administran 600 mg de abacavir dos veces al día.

Los estudios *in vitro* de unión a proteínas indican que abacavir se une sólo baja a moderadamente (~49%) a las proteínas del plasma humano a concentraciones terapéuticas. Esto indica una escasa probabilidad de interacciones con otros medicamentos por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.

Biotransformación

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

Eliminación

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

Farmacocinética intracelular

En un estudio con 20 pacientes infectados por el VIH que recibían 300 mg de abacavir dos veces al día, con una única toma de 300 mg en las 24 horas previas al período de muestreo, la media geométrica de la vida media terminal del carbovir-TP intracelular en el estado de equilibrio fue de 20,6 horas, en comparación con la media geométrica de la vida media plasmática de abacavir en este estudio de 2,6 horas. En un ensayo cruzado con 27 pacientes infectados por el VIH, las exposiciones a carbovir-TP intracelular fueron mayores para el régimen de abacavir de 600 mg una vez al día ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{max24,ss} + 99\%$ y $C_{min} + 18\%$) en comparación con el régimen de abacavir de 300 mg dos veces al día. En general, estos datos apoyan el empleo de 600 mg de abacavir una vez al día para el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH. Adicionalmente, se ha demostrado la eficacia y seguridad de abacavir administrado una vez al día en un estudio clínico pivotal (CNA30021-ver sección 5.1 Experiencia Clínica).

Poblaciones de pacientes especiales

Insuficiencia hepática:

Abacavir es metabolizado principalmente en el hígado. Se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) que recibían una única dosis de 600 mg. La mediana (rango) valor AUC fue de 24,1 (10,4 a 54,8) ug.h/ml. Los resultados (IC 90%) indicaron que, por término medio, el valor de AUC de abacavir aumentó 1,89 veces [1.32; 2.70], y que la semivida de abacavir aumentó 1,58 veces [1.22; 2.04]. No es posible una recomendación definitiva acerca de la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve debido a la variabilidad sustancial de la exposición a abacavir. Abacavir no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Insuficiencia renal:

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de abacavir inalterado en orina. La farmacocinética de abacavir en pacientes con enfermedad renal en fase terminal es similar a la de pacientes con función renal normal. Por lo tanto, no se precisa reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal. En función de la limitada experiencia, se debe evitar la administración de Ziagen a pacientes con enfermedad renal en fase terminal.

Población pediátrica

De acuerdo a los ensayos clínicos realizados en niños, abacavir se absorbe rápidamente y bien cuando se administran a niños las formulaciones de solución oral y comprimidos. La exposición plasmática a abacavir ha demostrado ser la misma para ambas formulaciones cuando se administran en dosis iguales. Los niños que reciben abacavir solución oral según el régimen posológico recomendado logran una exposición plasmática a abacavir similar a los adultos. Los niños que recibieron los comprimidos orales de abacavir según el régimen posológico recomendado lograron una mayor exposición a abacavir en plasma que los niños que recibieron la solución oral, debido a que con los comprimidos se administran mayores dosis mg/kg.

No existen datos de seguridad suficientes para recomendar el uso de Ziagen en lactantes menores de tres meses. Los escasos datos disponibles indican que una dosis de la solución oral de 2 mg/kg en neonatos de menos de 30 días de edad proporcionan AUCs similares o mayores, en comparación con una dosis de solución oral de 8 mg/kg administrada a niños mayores.

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

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

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

En el estudio PENTA 15, las medias geométricas del AUC (0-24) (IC 95%) de abacavir en plasma de 4 sujetos menores de 12 meses de edad que cambiaron de un régimen posológico de dos veces al día a una vez al día (ver sección 5.1) fueron 15,9 (8,86; 28,5) µg.h/ml en el régimen de una vez al día y 12,7 (6,52; 24,6) µg.h/ml en el régimen de dos veces al día.

Pacientes de edad avanzada

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los estudios de carcinogenicidad realizados con abacavir administrado por vía oral en ratones y ratas, demostraron un incremento en la incidencia tanto de tumores malignos como no malignos. Los tumores malignos aparecieron en la glándula del prepucio de machos y en el clítoris de hembras de ambas especies así como en el hígado, vejiga urinaria, ganglios linfáticos y debajo de la piel de hembras de rata.

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

En los estudios toxicológicos preclínicos, el tratamiento con abacavir demostró incrementar los pesos del hígado en ratas y monos. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. No existe evidencia a partir de los estudios clínicos de que abacavir sea hepatotóxico. Además, en el hombre no se ha observado autoinducción del metabolismo de abacavir o inducción del metabolismo de otros fármacos metabolizados en el hígado.

Se observó una leve degeneración del miocardio en el corazón de ratones y ratas tras la administración de abacavir durante dos años. Las exposiciones sistémicas resultaron equivalentes a 7 – 24 veces la

exposición sistémica esperada en humanos. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sorbitol 70% (E420)
Sacarina de sodio
Citrato de sodio
Ácido cítrico anhidro
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Parahidroxibenzoato de propilo (E216)
Propilenglicol (E1520)
Maltodextrina
Ácido láctico
Triacetato de glicerilo
Saborizantes artificiales de fresa y plátano
Agua purificada
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para ajustar el pH.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

2 años

Después de abrir el envase por primera vez: 2 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ziagen solución oral se suministra en frascos de polietileno de alta densidad con cierres resistentes a los niños, conteniendo 240 ml de solución oral.

El envase también incluye una jeringa-adaptador de polietileno y una jeringa de 10 ml para la dosificación oral, compuesta por un cilindro de polipropileno (con graduaciones en ml) y un émbolo de polietileno.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Se proporcionan un adaptador de plástico y una jeringa dosificadora para la medición exacta de la dosis prescrita de solución oral. El adaptador se coloca en el cuello del frasco y se le acopla la jeringa. Se invierte el frasco y se extrae el volumen correcto.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/112/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 8 Julio-1999

Fecha de la última revalidación: 21 Marzo 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Comprimidos recubiertos con película

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polonia

Solución oral

ViiV Healthcare Trading Services UK Limited
12 Riverwalk,
Citywest Business Campus
Dublín 24,
Irlanda

El prospecto del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR - COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ziagen 300 mg comprimidos recubiertos con película
abacavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de abacavir (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película, comprimidos ranurados

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Separe la Tarjeta de Información adjunta, contiene información de seguridad importante.

¡ADVERTENCIA! En caso de que aparezca cualquier síntoma indicativo de reacciones de hipersensibilidad, póngase INMEDIATAMENTE en contacto con su médico.

“Tirar de aquí” (con la Tarjeta de Información adjunta)

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/112/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ziagen 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

TEXTO DEL BLÍSTER DE LOS COMPRIMIDOS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ziagen 300 mg comprimidos.
abacavir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare BV

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

TEXTO DE LA TARJETA DE INFORMACIÓN DE ZIAGEN COMPRIMIDOS PARA EL PACIENTE

CARA 1

**IMPORTANTE - TARJETA DE INFORMACIÓN
PARA EL PACIENTE
ZIAGEN (abacavir) comprimidos
Lleve siempre esta tarjeta consigo**

Dado que Ziagen contiene abacavir, algunos pacientes en tratamiento con Ziagen pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica grave) que **puede representar un riesgo para la vida** si el tratamiento con Ziagen continúa. **PÓNGASE EN CONTACTO CON SU MÉDICO INMEDIATAMENTE** para que le aconseje si debe, o no, interrumpir el tratamiento con Ziagen si:

- **tiene una erupción cutánea O**
- **tiene uno o más de los síntomas incluidos en al menos DOS de los siguientes grupos**
 - fiebre
 - dificultad respiratoria, dolor de garganta o tos
 - náuseas o vómitos o diarrea o dolor abdominal
 - cansancio excesivo o dolores o malestar general

Si ha interrumpido el tratamiento con Ziagen debido a esta reacción, **JAMÁS VUELVA A TOMAR** Ziagen o cualquier otro medicamento (ej. Kivexa, Trizivir o Triumeq) que contenga abacavir ya que, **en cuestión de horas**, puede experimentar una bajada de tensión arterial que puede representar un riesgo para su vida u ocasionarle la muerte.

(véase el dorso)

CARA 2

Deberá ponerse inmediatamente en contacto con su médico, si cree que está experimentando una reacción de hipersensibilidad a Ziagen. Escriba a continuación el nombre y el teléfono de su médico:

Doctor: Tel:

Si su médico no puede atenderle, deberá solicitar urgentemente asistencia médica alternativa (por ejemplo en el servicio de urgencias del hospital más cercano).

Para más información relativa a aspectos generales de Ziagen, póngase en contacto con Laboratorios ViiV Healthcare, S.L. Tel: + 34 900 923 501

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR.

EMBALAJE EXTERIOR – SOLUCIÓN ORAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ziagen 20 mg/ml solución oral
abacavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución oral contiene 20 mg de abacavir (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene entre otros: sorbitol (340 mg/ml, E420), parahidroxibenzoato de metilo (E218), parahidroxibenzoato de propilo (E216) y propilenglicol (E1520). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

240 ml de solución oral

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Separe la Tarjeta de Información adjunta, contiene información de seguridad importante.

¡ADVERTENCIA! En caso de que aparezca cualquier síntoma indicativo de reacciones de hipersensibilidad, póngase INMEDIATAMENTE en contacto con su médico.

“Tirar de aquí” (con la Tarjeta de Información adjunta)

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C

Desechar transcurridos dos meses desde que se abrió por primera vez

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/112/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ziagen 20 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO.

ETIQUETA DEL FRASCO – SOLUCIÓN ORAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ziagen 20 mg/ml solución oral
abacavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución oral contiene 20 mg de abacavir (como sulfato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene entre otros: sorbitol (340 mg/ml, E420), parahidroxibenzoato de metilo (E218), parahidroxibenzoato de propilo (E216) y propilenglicol (E1520). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

240 ml de solución oral

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C
Desechar transcurridos dos meses desde que se abrió por primera vez

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/112/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

TEXTO DE LA TARJETA DE INFORMACIÓN DE ZIAGEN SOLUCIÓN ORAL PARA EL PACIENTE

CARA 1

**IMPORTANTE - TARJETA DE INFORMACIÓN
PARA EL PACIENTE
ZIAGEN (abacavir) solución oral
Lleve siempre esta tarjeta consigo**

Dado que Ziagen contiene abacavir, algunos pacientes en tratamiento con Ziagen pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica grave) que **puede representar un riesgo para la vida** si el tratamiento con Ziagen continúa. **PÓNGASE EN CONTACTO CON SU MÉDICO INMEDIATAMENTE para que le aconseje si debe, o no, interrumpir el tratamiento con Ziagen si:**

- **tiene una erupción cutánea O**
- **tiene uno o más de los síntomas incluidos en al menos DOS de los siguientes grupos**
 - fiebre
 - dificultad respiratoria, dolor de garganta o tos
 - náuseas o vómitos o diarrea o dolor abdominal
 - cansancio excesivo o dolores o malestar general

Si ha interrumpido el tratamiento con Ziagen debido a esta reacción, **JAMÁS VUELVA A TOMAR** Ziagen o cualquier otro medicamento (ej. Kivexa, Trizivir o Triumeq) que contenga abacavir ya que, **en cuestión de horas**, puede experimentar una bajada de tensión arterial que puede representar un riesgo para su vida u ocasionarle la muerte.

(véase el dorso)

CARA 2

Deberá ponerse inmediatamente en contacto con su médico, si cree que está experimentando una reacción de hipersensibilidad a Ziagen. Escriba a continuación el nombre y el teléfono de su médico:

Doctor: Tel:

Si su médico no puede atenderle, deberá solicitar urgentemente asistencia médica alternativa (por ejemplo en el servicio de urgencias del hospital más cercano).

Para más información relativa a aspectos generales de Ziagen, póngase en contacto con Laboratorios ViiV Healthcare, S.L. Tel: + 34 900 923 501

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Ziagen 300 mg comprimidos recubiertos con película abacavir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

IMPORTANTE — Reacciones de hipersensibilidad

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

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

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

Contenido del prospecto

1. Qué es Ziagen y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ziagen
3. Cómo tomar Ziagen
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ziagen
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ziagen y para qué se utiliza

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

Ziagen contiene como principio activo abacavir. Abacavir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales denominados *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos* (INTIs).

Ziagen no cura completamente la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en el organismo y la mantiene en un nivel bajo. También aumenta el número de células CD4 en sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que desempeñan una importante función ayudando a su organismo a luchar contra la infección.

No todo el mundo responde al tratamiento con Ziagen de la misma manera. Su médico controlará la eficacia de su tratamiento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ziagen

No tome Ziagen

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

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

Consulte a su médico si piensa que le afecta alguna de estas circunstancias.

Tenga especial cuidado con Ziagen

Algunas personas que toman Ziagen frente al VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

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

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

Reacciones de hipersensibilidad a abacavir

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

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

Riesgo de eventos cardiovasculares

No se puede excluir que abacavir aumente el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.

Informe a su médico si tiene problemas cardiovasculares, si fuma o si sufre de enfermedades que puedan aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares, como la tensión sanguínea alta o la diabetes. No deje de tomar Ziagen a menos que su médico se lo aconseje.

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otras enfermedades, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras está tomando Ziagen.

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

Otros medicamentos y Ziagen

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

Algunos medicamentos interaccionan con Ziagen

Estos incluyen:

- **fenitoína**, para tratar la **epilepsia**.

Informe a su médico si está tomando fenitoína. Su médico puede necesitar hacerle un seguimiento mientras está tomando Ziagen.

- **metadona**, usada como un **sustituto de la heroína**. Abacavir aumenta la velocidad a la cual la metadona se elimina del organismo. Si está tomando metadona, deberá ser controlado por si sufre algún síntoma de abstinencia. Puede necesitar que su dosis de metadona sea modificada. **Informe a su médico** si está tomando metadona.
- **Riociguat**, para tratar la **presión arterial elevada en los vasos sanguíneos** (arterias pulmonares) que transportan sangre desde el corazón a los pulmones. Es posible que su médico deba reducir su dosis de riociguat, ya que abacavir puede aumentar los niveles sanguíneos de riociguat.

Embarazo

No se recomienda el uso de Ziagen durante el embarazo. Ziagen y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo. **Si ha estado tomando Ziagen** durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron INTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

Lactancia

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna. Una pequeña cantidad de los componentes de Ziagen también puede pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, **debe consultar con su médico lo antes posible.**

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje máquinas a no ser que se encuentre bien.

Información importante sobre algunos de los componentes de Ziagen comprimidos

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

3. Cómo tomar Ziagen

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Trague los comprimidos con un poco de agua. Ziagen se puede tomar con o sin alimentos.

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

Mantenga un contacto regular con su médico

Ziagen ayuda a controlar su estado. Necesitará tomarlo todos los días para evitar que su enfermedad empeore. Puede continuar desarrollando otras infecciones y enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Permanezca en contacto con su médico y no deje de tomar Ziagen sin hablar primero con su médico.

Cuánto tomar

Adultos, adolescentes y niños de al menos 25 kg de peso:

La dosis habitual de Ziagen es de 600 mg al día. Se puede tomar como un comprimido de 300 mg dos veces al día, o dos comprimidos de 300 mg una vez al día.

Niños a partir de un año de edad de menos de 25 kg de peso

La dosis depende del peso corporal de su hijo. La dosis recomendada es:

- **Los niños que pesen entre al menos 20 kg y menos de 25 kg:** La dosis habitual de Ziagen es de 450 mg al día. Pueden administrarse 150 mg (medio comprimido) por la mañana y 300 mg (un

comprimido entero) por la tarde, o 450 mg (un comprimido y medio) una vez al día, según le indique su médico.

- **Los niños que pesen entre al menos 14 kg y menos de 20 kg:** La dosis habitual de Ziagen es de 300 mg al día. Pueden administrarse 150 mg (medio comprimido) dos veces al día, o 300 mg (un comprimido entero) una vez al día, según le indique su médico.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Se dispone de una solución oral (20 mg de abacavir/ml) para el tratamiento de niños mayores de tres meses y que pesen menos de 14 kg, así como para pacientes que precisen una reducción de la dosis usual o que no sean capaces de tomar los comprimidos.

Si toma más Ziagen del que debe

Si accidentalmente toma más Ziagen del que debe, comuníquese a su médico o farmacéutico, o póngase para más información en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano.

Si olvidó tomar Ziagen

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y luego continúe con su tratamiento habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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

Si ha interrumpido el tratamiento con Ziagen

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

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

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

Es importante que lea la información bajo el epígrafe “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH”.

Reacciones de hipersensibilidad

Ziagen contiene **abacavir** (principio activo que también está presente en **Trizivir**, **Triumeq** y **Kivexa**).

Abacavir puede producir una reacción alérgica grave conocida como reacción de hipersensibilidad. Estas reacciones de hipersensibilidad se han observado con más frecuencia en personas que tomaban medicamentos que contenían abacavir.

¿Quién sufre estas reacciones?

Cualquier persona que esté tomando Ziagen podría desarrollar una reacción de hipersensibilidad a abacavir, pudiendo poner en peligro su vida si continúa tomando Ziagen.

Usted tiene más probabilidad de desarrollar esta reacción si tiene un gen llamado **HLA-B*5701** (pero puede sufrir dicha reacción incluso si no tiene este gen). Antes de iniciar el tratamiento con Ziagen, le deberían haber realizado la prueba de detección de este gen. **Si sabe que tiene este gen, dígaselo a su médico antes de tomar Ziagen.**

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

¿Cuáles son los síntomas?

Los síntomas más frecuentes son:

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

Otros signos frecuentemente observados son:

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

Otros síntomas pueden incluir:

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

¿Cuándo ocurren estas reacciones?

Las reacciones alérgicas pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con Ziagen, pero es más probable que lo hagan en las primeras 6 semanas de tratamiento.

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

Contacte con su médico inmediatamente:

- 1 si tiene una erupción cutánea O**
- 2 si tiene síntomas incluidos en al menos 2 de los siguientes grupos:**
 - fiebre
 - dificultad respiratoria, dolor de garganta o tos
 - náuseas o vómitos, diarrea o dolor abdominal
 - cansancio excesivo o dolores o malestar general.

Su médico puede aconsejarle dejar de tomar Ziagen.

Mientras esté tomando Ziagen lleve siempre consigo la Tarjeta de Información para el paciente.

Si ha dejado de tomar Ziagen

Si ha dejado de tomar Ziagen debido a una reacción de hipersensibilidad, **JAMÁS VUELVA a tomar Ziagen o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (ej. Trizivir, Triumeq o Kivexa)**. Si lo hace, en cuestión de horas, puede experimentar una bajada de tensión arterial que puede representar un riesgo para su vida u ocasionarle la muerte.

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

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

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

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

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

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

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

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

Efectos adversos frecuentes

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

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

Efectos adversos raros

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

- inflamación del páncreas (*pancreatitis*).

Efectos adversos muy raros

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

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

Si nota cualquiera de estos síntomas contacte con un médico urgentemente.

Si sufre efectos adversos

Consulte a su médico o farmacéutico si experimenta efectos adversos, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH

Los tratamientos combinados que incluyan Ziagen, pueden causar que otras enfermedades se desarrollen durante el tratamiento frente al VIH.

Síntomas de infección e inflamación

Exacerbación de infecciones antiguas

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen un sistema inmunitario debilitado y es más probable que desarrollen infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando estas personas

comienzan el tratamiento, se pueden encontrar con que infecciones antiguas, que estaban ocultas, se reagudizan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son debidos probablemente a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que les permite combatir estas infecciones. Los síntomas normalmente incluyen **fiebre**, más alguno de los siguientes:

- dolor de cabeza
- dolor de estómago
- dificultad para respirar.

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

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

Si aprecia cualquier síntoma de infección mientras está tomando Ziagen:

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

Puede tener problemas con sus huesos

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

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

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

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

Si nota cualquiera de estos síntomas:

Informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ziagen

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

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

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ziagen

El principio activo de cada comprimido recubierto con película ranurado de Ziagen es 300 mg de abacavir (como sulfato).

Los demás componentes son celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico, estearato de magnesio y sílice coloidal anhidra en el núcleo del comprimido. El recubrimiento contiene triacetina, hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), polisorbato 80 (E433) y óxido de hierro amarillo.

Aspecto de Ziagen y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Ziagen están grabados en ambas caras con “GX 623”. Son comprimidos ranurados, amarillos, en forma de cápsula y se presentan en envases de blísteres que contienen 60 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Países Bajos

Responsable(s) de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: +34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIIV HIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospecto: información para el usuario

Ziagen 20 mg/ml solución oral abacavir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

IMPORTANTE — Reacciones de hipersensibilidad

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

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

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

Contenido del prospecto

1. Qué es Ziagen y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ziagen
3. Cómo tomar Ziagen
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ziagen
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ziagen y para qué se utiliza

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

Ziagen contiene como principio activo abacavir. Abacavir pertenece a un grupo de medicamentos antirretrovirales denominados *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos* (INTIs).

Ziagen no cura completamente la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en el organismo y la mantiene en un nivel bajo. También aumenta el número de células CD4 en sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que desempeñan una importante función ayudando a su organismo a luchar contra la infección.

No todo el mundo responde al tratamiento con Ziagen de la misma manera. Su médico controlará la eficacia de su tratamiento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ziagen

No tome Ziagen

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

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

Consulte a su médico si piensa que le afecta alguna de estas circunstancias.

Tenga especial cuidado con Ziagen

Algunas personas que toman Ziagen frente al VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

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

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

Reacciones de hipersensibilidad a abacavir

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

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

Riesgo de eventos cardiovasculares

No se puede excluir que abacavir aumente el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.

Informe a su médico si tiene problemas cardiovasculares, si fuma o si sufre de enfermedades que puedan aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares, como la tensión sanguínea alta o la diabetes. No deje de tomar Ziagen a menos que su médico se lo aconseje.

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otras enfermedades, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras está tomando Ziagen.

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

Otros medicamentos y Ziagen

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los medicamentos a base de plantas y los adquiridos sin receta.

Recuerde informar a su médico o farmacéutico si empieza a tomar un nuevo medicamento mientras está tomando Ziagen.

Algunos medicamentos interaccionan con Ziagen

Estos incluyen:

- **fenitoína**, para tratar la **epilepsia**.

Informe a su médico si está tomando fenitoína. Su médico puede necesitar hacerle un seguimiento mientras esté tomando Ziagen.

- **metadona**, usada como un **sustituto de la heroína**. Abacavir aumenta la velocidad a la cual la metadona se elimina del organismo. Si está tomando metadona, deberá ser controlado por si sufre algún síntoma de abstinencia. Puede necesitar que su dosis de metadona sea modificada. **Informe a su médico** si está tomando metadona.
- **Riociguat**, para tratar la **presión arterial elevada en los vasos sanguíneos** (arterias pulmonares) que transportan sangre desde el corazón a los pulmones. Es posible que su médico deba reducir su dosis de riociguat, ya que abacavir puede aumentar los niveles sanguíneos de riociguat.

Embarazo

No se recomienda el uso de Ziagen durante el embarazo. Ziagen y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo. **Si ha estado tomando Ziagen** durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron INTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

Lactancia

No se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna. Una pequeña cantidad de los componentes de Ziagen también puede pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, **debe consultar con su médico lo antes posible.**

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje máquinas a no ser que se encuentre bien.

Información importante sobre algunos de los componentes de Ziagen solución oral

Este medicamento contiene el edulcorante sorbitol (aproximadamente 5 g por cada dosis de 15 ml) que puede tener un ligero efecto laxante. No tome medicamentos que contengan sorbitol si tiene intolerancia hereditaria a la fructosa. El valor calórico del sorbitol es de 2,6 kcal/g.

Ziagen solución oral también contiene conservantes (*parahidroxibenzoatos*) que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

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

La solución oral de Ziagen contiene 50 mg/ml de propilenglicol. Cuando se toma de acuerdo a las recomendaciones posológicas, cada dosis de 15 ml contiene aproximadamente 750 mg de propilenglicol.

- Si su hijo tiene menos de 5 años, consulte a su médico o farmacéutico antes de administrarle este medicamento, en particular si le han administrado otros medicamentos que contengan propilenglicol o alcohol.
- Si está embarazada o en periodo de lactancia, no tome este medicamento a menos que esté recomendado por su médico. Su médico puede realizarle revisiones adicionales mientras esté tomando este medicamento.
- Si padece una enfermedad hepática o renal, no tome este medicamento a menos que esté recomendado por su médico. Su médico puede realizarle revisiones adicionales mientras esté tomando este medicamento.

3. Cómo tomar Ziagen

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Ziagen se puede tomar

con o sin alimentos.

Mantenga un contacto regular con su médico

Ziagen ayuda a controlar su estado. Necesitará tomarlo todos los días para evitar que su enfermedad empeore. Puede continuar desarrollando otras infecciones y enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Permanezca en contacto con su médico y no deje de tomar Ziagen sin hablar primero con su médico.

Cuánto tomar

Adultos, adolescentes y niños de al menos 25 kg de peso:

La dosis habitual de Ziagen es de 600 mg (30 ml) al día. Se puede tomar como 300 mg (15 ml) dos veces al día, o como 600 mg (30 ml) una vez al día.

Niños a partir de 3 meses de edad con un peso menor de 25 kg:

La dosis depende del peso corporal del niño. La dosis recomendada es de 8 mg/kg dos veces al día o 16 mg/kg una vez al día, hasta una dosis diaria total máxima de 600 mg al día.

Cómo medir y tomar la dosis de medicamento

Utilice la jeringa dosificadora para administración oral que se suministra con el envase para medir su dosis exactamente. Cuando está llena, la jeringa contiene 10 ml de solución.

1. Retire la envoltura de plástico de la jeringa/adaptador.
2. **Retire el tapón del frasco.** Póngalo en un lugar seguro.
3. Retire el adaptador de la jeringa.
4. Mientras sujeta firmemente el frasco, **introduzca el adaptador de plástico en el cuello del frasco.**
5. **Inserte la jeringa** firmemente en el adaptador.
6. Dé la vuelta al frasco.
7. **Tire del émbolo de la jeringa** hasta obtener la primera parte de la dosis completa.
8. Vuelva a girar el frasco a su posición correcta y **retire la jeringa** del adaptador.
9. **Coloque la jeringa en la boca**, colocando el extremo de la jeringa hacia el interior de su mejilla. **Empuje despacio el émbolo**, dando tiempo para tragar el medicamento. **No** introduzca la solución de forma demasiado brusca hacia el interior de la garganta, ya que podría atragantarse.
10. **Limpiar bien la jeringa cada vez que se vacíe.**
11. **Repita los pasos 5 a 10** de la misma forma hasta que haya tomado la dosis completa. *Por ejemplo, si su dosis es de 30 ml, necesitará tomar 3 jeringas de medicamento.*
12. Después de haber tomado su dosis completa, **lave** bien la jeringa con agua limpia. Deje que se seque completamente antes de usarla de nuevo.
13. **Cierre bien el frasco** con el tapón, dejando el adaptador dentro.

Si toma más Ziagen del que debe

Si accidentalmente toma más Ziagen del que debe, comuníquese a su médico o farmacéutico, o póngase para más información en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano.

Si olvidó tomar Ziagen

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y luego continúe con su tratamiento habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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

Si ha interrumpido el tratamiento con Ziagen

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

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

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

Es importante que lea la información bajo el epígrafe “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH”.

Reacciones de hipersensibilidad

Ziagen contiene **abacavir** (principio activo que también está presente en **Trizivir, Triumeq y Kivexa**).

Abacavir puede producir una reacción alérgica grave conocida como reacción de hipersensibilidad. Estas reacciones de hipersensibilidad se han observado con más frecuencia en personas que tomaban medicamentos que contenían abacavir.

¿Quién sufre estas reacciones?

Cualquier persona que esté tomando Ziagen podría desarrollar una reacción de hipersensibilidad a abacavir, pudiendo poner en peligro su vida si continúa tomando Ziagen.

Usted tiene más probabilidad de desarrollar esta reacción si tiene un gen llamado **HLA-B*5701** (pero puede sufrir dicha reacción incluso si no tiene este gen). Antes de iniciar el tratamiento con Ziagen, le deberían haber realizado la prueba de detección de este gen. **Si sabe que tiene este gen, dígaselo a su médico antes de tomar Ziagen.**

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

¿Cuáles son los síntomas?

Los síntomas más frecuentes son:

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

Otros signos frecuentemente observados son:

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

Otros síntomas pueden incluir:

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

¿Cuándo ocurren estas reacciones?

Las reacciones alérgicas pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con Ziagen, pero es más probable que lo hagan en las primeras 6 semanas de tratamiento.

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

Contacte con su médico inmediatamente:

- 1 si tiene una erupción cutánea O**
- 2 si tiene síntomas incluidos en al menos 2 de los siguientes grupos:**
 - fiebre
 - dificultad respiratoria, dolor de garganta o tos
 - náuseas o vómitos, diarrea o dolor abdominal
 - cansancio excesivo o dolores o malestar general.

Su médico puede aconsejarle dejar de tomar Ziagen.

Mientras esté tomando Ziagen lleve siempre consigo la Tarjeta de Información para el paciente.

Si ha dejado de tomar Ziagen

Si ha dejado de tomar Ziagen debido a una reacción de hipersensibilidad, **JAMÁS VUELVA a tomar Ziagen o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (ej. Trizivir, Triumeq o Kivexa)**. Si lo hace, en cuestión de horas, puede experimentar una bajada de tensión arterial que puede representar un riesgo para su vida u ocasionarle la muerte.

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

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

Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad.

Si su médico considera que pudo haber relación, **le indicará que nunca debe volver a tomar Ziagen o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (ej. Trizivir, Triumeq o Kivexa)**. Es importante que siga esta advertencia.

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

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

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

Si es hipersensible a Ziagen, debe devolver todo el Ziagen solución oral sin usar, para que sea eliminado de forma segura. Consulte con su médico o farmacéutico.

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

Efectos adversos frecuentes

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

- reacción de hipersensibilidad
- malestar (*náuseas*)

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

Efectos adversos raros

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

- inflamación del páncreas (*pancreatitis*).

Efectos adversos muy raros

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

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

Si nota cualquiera de estos síntomas contacte con un médico urgentemente.

Si sufre efectos adversos

Consulte a su médico o farmacéutico si experimenta efectos adversos, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH

Los tratamientos combinados que incluyan Ziagen, pueden causar que otras enfermedades se desarrollen durante el tratamiento frente al VIH.

Síntomas de infección e inflamación

Exacerbación de infecciones antiguas

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen un sistema inmunitario debilitado y es más probable que desarrollen infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando estas personas comienzan el tratamiento, se pueden encontrar con que infecciones antiguas, que estaban ocultas, se reagudizan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son debidos probablemente a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que les permite combatir estas infecciones. Los síntomas normalmente incluyen **fiebre**, más alguno de los siguientes:

- dolor de cabeza
- dolor de estómago
- dificultad para respirar.

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

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

Si aprecia cualquier síntoma de infección mientras está tomando Ziagen:

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

Puede tener problemas con sus huesos

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

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

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

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

Si nota cualquiera de estos síntomas:

Informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ziagen

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

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Desechar la solución oral transcurridos dos meses desde que se abrió por primera vez.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ziagen

El principio activo de Ziagen solución oral es 20 mg de abacavir (como sulfato) en cada ml de solución.

Los demás componentes son sorbitol 70% (E420), sacarina de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico anhidro, parahidroxibenzoato de metilo (E218), parahidroxibenzoato de propilo (E216), propilenglicol (E1520), maltodextrina, ácido láctico, triacetato de glicerilo, saborizante artificial de fresa y plátano, agua purificada, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para el ajuste del pH.

Aspecto de Ziagen y contenido del envase

Ziagen solución oral es una solución límpida o de color amarillento, que puede pasar a tener un color marrón con el tiempo, con sabor a fresa/plátano. Se presenta en estuches que contienen un frasco de polietileno blanco con cierre a prueba de niños. El frasco contiene 240 ml (20 mg de abacavir/ml) de solución. En el envase se incluyen una jeringa dosificadora de 10 ml para administración oral y un adaptador de plástico para el frasco.

Titular de la autorización de comercialización

ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Países Bajos

Responsable de la fabricación

ViiV Healthcare Trading Services UK Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublín 24, Irlanda

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0) 33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: +34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugal

VIIIV HIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.