

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Abacavir Tarbis 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de abacavir.  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos ranurados son amarillos, biconvexos, con forma de cápsula y van marcados con "H" por una cara y con "A" y "26" a cada lado de la ranura por la otra cara.

El comprimido se puede dividir en dos mitades iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Abacavir Tarbis 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 secciones 4.4 y 5.1).

La demostración del beneficio del tratamiento con Abacavir Tarbis 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

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

Abacavir Tarbis se puede administrar con o sin alimentos.

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

Abacavir Tarbis 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 Abacavir Tarbis 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 secciones 4.4 y 5.1).

### Niños (con un peso menor de 25 kg):

Se recomienda ajustar la dosis de Abacavir Tarbis 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 Abacavir Tarbis en pacientes con disfunción renal. No obstante, Abacavir Tarbis no está recomendado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Abacavir Tarbis 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 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 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.
  - Abacavir Tarbis 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).
  - **Abacavir Tarbis 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 Abacavir Tarbis tras el comienzo de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que pueda ser potencialmente mortal.
  - Tras la interrupción del tratamiento con Abacavir Tarbis por razones de sospecha de RHS, no se debe reiniciar el tratamiento ni con **Abacavir Tarbis 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 Abacavir Tarbis que les queden.
- Descripción clínica de la RHS a abacavir

Las RHS han sido bien caracterizadas durante los ensayos clínicos y la experiencia pos-comercialización. 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 en el útero

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 en el útero y/o post-parto 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 en el útero 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 Abacavir Tarbis en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Abacavir Tarbis no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver 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, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

#### Pacientes co-infectados 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 Abacavir Tarbis a pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ver sección 5.2).

#### 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 Abacavir Tarbis 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.

#### Transmisión

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

### 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 Abacavir Tarbis, se deben tomar medidas para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo fumar, la hipertensión y la hiperlipidemia).

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

### **Abacavir Tarbis contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

En función de los resultados de las pruebas *in vitro* y de las principales vías metabólicas conocidas de abacavir, la posibilidad de que tengan lugar interacciones con otros medicamentos en las que esté implicado abacavir, mediadas por el citocromo P450, es baja. El P450 no desempeña una función principal en el metabolismo de abacavir y abacavir no inhibe el metabolismo mediado por la CYP 3A4. También se ha demostrado *in vitro* que abacavir no inhibe las enzimas CYP 3A4, 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 infra-dosificación, ya que ocasionalmente puede requerirse un reajuste en la dosis de metadona.

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

## 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 infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia, con el fin de 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 Abacavir Tarbis, 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. Si se ha interrumpido el tratamiento con Abacavir Tarbis en los pacientes por haber experimentado cualquiera de estos síntomas y se decide reiniciar el tratamiento con un medicamento que

contenga abacavir, esto debe realizarse teniendo en cuenta que la asistencia médica esté fácilmente disponible (ver sección 4.4.). Muy raramente se han notificado casos de eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis 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 necrolisis 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 pos comercialización. 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>	<b>Erupción</b> (generalmente maculopapular o urticariforme)
<i>Tracto gastrointestinal</i>	<b>Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal</b> , úlceras bucales
<i>Tracto respiratorio</i>	<b>Disnea, tos</b> , dolor de garganta, síndrome de distress respiratorio en el adulto, fallo respiratorio
<i>Otros</i>	<b>Fiebre, letargo, malestar</b> , edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia

<i>Neurológicos/Psiquiátricos</i>	<b>Cefalea</b> , parestesias
<i>Hematológicos</i>	Linfopenia
<i>Hepáticos/Pancreáticos</i>	<b>Pruebas de función hepática elevadas</b> , hepatitis, fallo hepático
<i>Musculoesqueléticos</i>	<b>Mialgia</b> , 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 Abacavir Tarbis fueron poco frecuentes, no observándose diferencias en cuanto a la incidencia entre pacientes tratados con Abacavir Tarbis 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

Se han administrado dosis únicas de hasta 1.200 mg y dosis diarias de hasta 1.800 mg de Abacavir Tarbis 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  $CE_{50}$  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 <sup>1</sup>	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%) <sup>2</sup>	141 (100%)	232 (100%)
<b>K65R</b>	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
<b>L74V</b>	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
<b>Y115F</b>	0	2 (4%)	0	2 (1%)
<b>M184V/I</b>	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
<b>MATs<sup>3</sup></b>	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)  $\geq 1$ .

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 ( $\leq 3\%$ ). El modelo de regresión logística del valor predictivo para el genotipo (ajustado según el ARN del VIH-1 plasmático basal [ARNv], 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 <sub>10</sub> c/ml)	Porcentaje con <400 copias/ml de ARNv
<b>Ninguna</b>	15	-0,96	40%
<b>M184V sola</b>	75	-0,74	64%
<b>Una mutación INTI</b>	82	-0,72	65%
<b>Dos mutaciones asociadas a INTI</b>	22	-0,82	32%
<b>Tres mutaciones asociadas a INTI</b>	19	-0,30	5%
<b>Cuatro o más mutaciones asociadas a INTI</b>	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 MATs.

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 Abacavir Tarbis se basa principalmente en resultados de estudios realizados en pacientes adultos no tratados previamente, empleando un régimen de Abacavir Tarbis 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 ( $\leq 400$  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  $\leq 50$  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 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 log<sub>10</sub> 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 log<sub>10</sub> copias/ml versus -1,83 log<sub>10</sub> 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 Abacavir Tarbis 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 (%)
<b>Semana 0 (Después ≥36 semanas de tratamiento)</b>		
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	
<b>Semana 48</b>		
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	
<b>Semana 96</b>		
ARN VIH-1 en plasma	234/326 (72)	230/331 (69)

<80 c/ml	
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 ceguedad 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  $\mu\text{g/ml}$  (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  $AUC_{\infty}$  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, Abacavir Tarbis 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  $\mu\text{g/ml}$  ó 0,26  $\mu\text{M}$  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 Abacavir Tarbis 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 Abacavir Tarbis 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) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) 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  
Glicolato sódico de almidón de patata  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

#### *Cubierta pelicular del comprimido:*

Alcohol poli(vinílico)-parcialmente hidrolizado (E1203)  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco (E553b)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Macrogol (E1521)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blister de PVC- Aluminio o Aluminio-Aluminio.  
Envases de 60 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Tarbis Farma S.L.  
Gran Via Carlos III, 94  
08028 Barcelona  
España.

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

84740

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

Diciembre 2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2023