



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3453-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 22 de Abril de 2019

Referencia: 1-0047-0000-004627-18-1

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-004627-18-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PANKA / ABACAVIR (COMO SULFATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS / 300 mg; aprobada por Certificado N° 54.111.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PANKA / ABACAVIR (COMO SULFATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RANURADOS / 300 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el

documento IF-2018-67626541-APN-DERM#ANMAT.

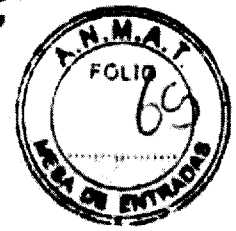
ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.111, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-4627-18-1

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.22 10:19:28 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



PANKA
ABACAVIR 300 mg
Comprimidos Recubiertos
USO ORAL
Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

ABACAVIR (COMO SULFATO) 300,0 mg

Excipientes: Almidón glicolato sódico, Polivinilpirrolidona K 30, Lactosa monohidrato, Estearato de magnesio, OPADRY II (Y-30-18037) White, Amarillo de quinolina (CI 47005)

Acción terapéutica

Antirretroviral. Código ATC: J05AF06

Indicaciones

Ester indicado en terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV).

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. Abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701.

Acción Farmacológica

Abacavir sulfato, un análogo nucleósido carbocíclico sintético con actividad inhibitora contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Mecanismo de Acción: Abacavir es un análogo nucleósido carbocíclico sintético. Abacavir es convertido por enzimas celulares al metabolito activo, carbovir trifosfato (CBV-TP), un análogo de desoxiguanosina-5'-trifosfato (dGTP). CBV-TP inhibe la actividad de la transcriptasa inversa (RT) del VIH-1 compitiendo con el sustrato natural.

Handwritten signature and stamp: **IF-2018-67626541-APN-DERM#ANMAT**
MICROBIOS ARGENTINA



dGTP y por su penetración en el ADN viral. La falta de un grupo 3'-OH en el nucleótido incorporado evita la formación de la unión fosfodiéster 5' a 3' esencial para la prolongación de la cadena de ADN, y en consecuencia, finaliza el crecimiento del ADN viral. CBV-TP es un inhibidor débil de las polimerasas celulares del ADN α , β , ψ y γ .

Actividad Antiviral: La actividad *in vitro* anti-VIH-1 de abacavir fue evaluada frente a una cepa de laboratorio con tropismo por linfocitos T del VIH-1_{IIIB} en estirpes celulares linfoblásticas, una cepa de laboratorio con tropismo por monocitos y macrófagos del VIH-1_{BaL} en monocitos / macrófagos primarios, y cepas aisladas en células mononucleares de sangre periférica. La concentración de droga necesaria para inhibir 50 por ciento (IC_{50}) la replicación viral varió de 3,7 a 5,8 μM ($1\mu M = 0.28$ mcg/ml) y 0,07 a 1,0 μM frente al VIH-1_{IIIB} y VIH-1_{BaL}, respectivamente, y fue $0,26 \pm 0,18\mu M$ frente a 8 cepas aisladas. Los valores IC_{50} de abacavir frente a clados (A-G) diferentes del VIH-1 variaron de 0,0015 a 1,05 μM , y frente a cepas aisladas del VIH-2, de 0,024 a 0,49 μM . abacavir tuvo actividad sinérgica *in vitro* en combinación con el inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa (NRTI) zidovudina, el inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico (NNRTI) nevirapina, y el inhibidor de la proteasa (PI) amprenavir; y actividad aditiva en combinación con los NRTI didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir y zalcitabina. La Ribavirina (50 M) no tuvo resultado en la actividad *in vitro* anti-VIH-1 de abacavir.

Resistencia: se han seleccionado *in vitro* cepas aisladas del VIH-1 con susceptibilidad reducida a abacavir y también se obtuvieron de pacientes tratados con abacavir. Los análisis genotípicos de cepas aisladas seleccionadas *in vitro* y recuperadas de pacientes tratados con abacavir demostraron que las sustituciones de los aminoácidos K65R, L74V, Y115F, y M184V/I en RT contribuyeron a la resistencia a abacavir.

La mutación M184V/I fue la mutación más comúnmente observada en cepas aisladas de fracasos virológicos de pacientes a quienes se administró abacavir una vez por día (56%, 10/18) y dos veces por día (40%, 8/20).

Treinta y nueve por ciento (7/18) de las cepas aisladas de pacientes que experimentaron fracasos virológicos en el grupo al que se administró abacavir una vez por día tuvieron una disminución en la susceptibilidad hacia el abacavir de >2,5 veces con un descenso medio de 1,3 (rango 0,5 a 11) comparado con el 29% (5/17) de las cepas aisladas que fracasaron en el grupo al que se administró el medicamento dos veces por día con un descenso medio de 0,92 (rango 0,7 a 13).

Resistencia cruzada: se ha observado resistencia cruzada entre los NRTI. Las cepas aisladas que contienen mutaciones asociadas a la resistencia a abacavir, a saber K65R, L74V, Y115F, y M184V, mostraron resistencia cruzada a la didanosina, emtricitabina,

INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA EPIDEMIOLÓGICA
IF-2018-67626541-APN-DERM#ANMATI
MICROBIOLOGÍA
MONTES DE OCA, BUENOS AIRES, ARGENTINA



lamivudina, tenofovir y zalcitabina *in vitro* y en pacientes. La mutación de K65R puede ofrecer resistencia al abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir y zalcitabina; la mutación de L74V puede ofrecer resistencia al abacavir, didanosina y zalcitabina; y la mutación de M184V puede ofrecer resistencia a abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina y zalcitabina. Una cantidad cada vez mayor de mutaciones análogas de timidina (TAMs: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219E/R/H/Q/N) se asocia con una reducción progresiva en la susceptibilidad de abacavir.

Farmacocinética

Absorción y Biodisponibilidad: En adultos Abacavir se absorbió en forma rápida y extensiva luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta media geométrica del comprimido fue de 83%. Luego de la administración oral de 300mg dos veces por día en 20 pacientes, la concentración sérica máxima de equilibrio de abacavir (C_{max}) fue de $3,0 \pm 0,89$ mcg/ml (media \pm DE) y el área bajo la curva ($ABC_{(0-12\text{ hr})}$) fue $6,02 \pm 1,73$ mcg \cdot hr/ml. Luego de la administración oral de una sola dosis de 600 mg de abacavir en 20 pacientes, la C_{max} fue $4,26 \pm 1,19$ mcg/ml (media \pm DE) y el ABC_{∞} fue $11,95 \pm 2,51$ mcg \cdot hr/ml. La biodisponibilidad de los comprimidos de abacavir fue evaluada en estado de ayuno y luego de ingerir alimentos. No se observó diferencia significativa en la exposición sistémica (ABC_{∞}) en ninguno de los dos casos; en consecuencia, los comprimidos de **PANKA** pueden administrarse con o sin alimentos.

Distribución: El volumen aparente de distribución luego de la administración intravenosa de abacavir fue $0,86 \pm 0,15$ L/kg, lo que sugiere que abacavir se distribuye dentro del espacio extravascular.

La unión de abacavir a proteínas plasmáticas fue independiente de la concentración. Las concentraciones totales de radioactividad relacionadas con la droga en plasma y en sangre son idénticas, demostrando que abacavir se distribuye en forma inmediata dentro de los eritrocitos.

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



Eliminación: la eliminación de abacavir se cuantificó en un estudio de equilibrio estacionario luego de la administración de una dosis de 600 mg de ¹⁴C-abacavir: se recuperó el 98% de la radioactividad, 1,2% fue excretado en orina en forma de abacavir, 30% como 5 \dagger -metabolito de ácido carboxílico, 36% como el metabolito 5 \dagger -glucurónido, y 15% como metabolitos menores no identificados en la orina. La eliminación en heces representó el 16% de la dosis.

En estudios de una sola dosis, la vida media de eliminación observada ($t_{1/2}$) fue $1,54 \pm 0,63$ horas. Luego de la administración intravenosa, la depuración total fue $0,80 \pm 0,24$ L/hr/kg (media \pm DE).

Poblaciones Especiales: Adultos con Insuficiencia Renal: no se han determinado las propiedades farmacocinéticas de Abacavir en pacientes con insuficiencia renal. La excreción renal de abacavir sin modificar es una ruta menor de eliminación en humanos.

Adultos con Insuficiencia Hepática: se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5 a 6). Los resultados demostraron que hubo un aumento promedio del 89% en el ABC de abacavir, y un aumento del 58% en la vida media de abacavir luego de una sola dosis de 600 mg de abacavir. Las ABC de los metabolitos no se modificaron por enfermedad hepática leve; sin embargo, los índices de formación y eliminación de los metabolitos disminuyeron. Una dosis de 200 mg de Abacavir administrada dos veces por día se recomienda para pacientes con insuficiencia hepática leve. No se ha estudiado la seguridad, eficacia y farmacocinética de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, por lo cual Abacavir está contraindicado en estos pacientes.

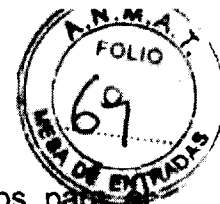
Pacientes Pediátricos: Se ha estudiado la farmacocinética de abacavir luego de una dosis única o repetida de Abacavir en pacientes pediátricos. Después de la administración de dosis múltiples de Abacavir 8 mg/kg dos veces por día, el $ABC_{(0-12 \text{ hr})}$ y la C_{max} de equilibrio fueron de $9,8 \pm 4,56$ mcg \cdot hr/mL y $3,71 \pm 1,36$ mcg/ml (media \pm SD), respectivamente

Pacientes Geriátricos: No se ha estudiado la farmacocinética de Abacavir en pacientes mayores de 65 años.

Sexo: Un análisis de farmacocinética poblacional en hombres y mujeres infectados con el VIH demostró que no existen diferencias en cuanto a género en el ABC de abacavir normalizada para un peso corporal delgado.

Raza: No existen diferencias significativas entre la población negra y blanca en la farmacocinética de abacavir.

IF-2018-67626541-APN-DABM#ANMAT



Posología y Modo de Administración

Abacavir en combinación con otros agentes antirretrovirales están indicados para el tratamiento de la infección por el VIH.

Antes de comenzar el tratamiento con Abacavir y de exponer al paciente a cualquier producto que contenga abacavir, se debe revisar su historia clínica para evitar volver a darle el medicamento a un paciente con antecedentes de hipersensibilidad a abacavir.

Dosificación: Adultos y mayores de 12 años, 300 mg de Abacavir dos veces al día.

Abacavir puede ingerirse con o sin alimentos.

Abacavir siempre debe administrarse en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Poblaciones especiales

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.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Abacavir en pacientes con disfunción renal. No obstante, Abacavir no está recomendado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal

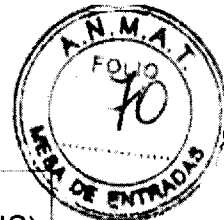
Contraindicaciones

Los comprimidos de **PANKA** (Abacavir) están contraindicados en pacientes con probada sensibilidad a abacavir o cualquier otro componente de los productos (ver ADVERTENCIAS).

Luego de una reacción de hipersensibilidad a abacavir, NUNCA se debe reiniciar el tratamiento con **PANKA** o cualquier otro producto que contenga abacavir. Reacciones fatales por reexposición se han asociado con el reinicio del tratamiento con abacavir en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a abacavir (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

PANKA (Abacavir) está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

IF-2018-67626541-MIN-DESA-DERM#ANMAT



Advertencias

Reacciones de hipersensibilidad

Abacavir está asociado a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) 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.

Panka 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.

Panka 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 tras el comienzo de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que pueda ser potencialmente mortal.

Tras la interrupción del tratamiento con Panka por razones de sospecha de RHS, no se debe reiniciar el tratamiento ni con **Panka ni con ningún otro medicamento que contenga Abacavir**.

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.

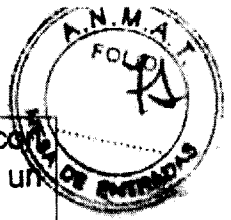
Descripción clínica de la RHS a abacavir

Las RHS han sido bien caracterizadas durante los ensayos clínicos y la experiencia 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 las Reacciones adversas. 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. El reinicio del tratamiento en estos pacientes se debe hacer en un lugar donde haya disponibilidad de asistencia médica.

Acidosis Láctica/ Hepatomegalia Severa con Esteatosis: se ha reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluso casos fatales, con el uso de análogos nucleósidos solos o combinados, incluso Abacavir y otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos se ha reportado en mujeres. La obesidad y la exposición prolongada a nucleósidos pueden ser factores de riesgo. Se debe tomar especial precaución al administrar Abacavir a pacientes sin factores de riesgo conocidos. El tratamiento con Abacavir debe suspenderse en cualquier paciente que manifieste situaciones clínicas o de laboratorio que sugieran la existencia de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis aun en ausencia de marcados aumentos en la transaminasa).

Los pacientes con hepatitis C concomitante y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial.

Los pacientes que tienen un riesgo mayor deberán ser vigilados estrechamente.

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones

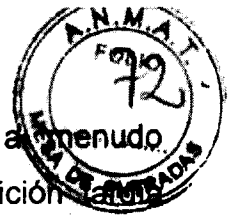
Generales: Abacavir siempre debe usarse en combinación con otros agentes antirretrovirales. Abacavir no debe agregarse como un simple agente cuando se modifican regímenes antirretrovirales debido a la pérdida de respuesta virológica.

Pacientes con antecedentes de tratamiento: en ensayos clínicos, los pacientes con exposición prolongada previa a NRTI o que tuvieron cepas aisladas de VIH-1 que contenían mutaciones múltiples que ofrecían resistencia a NRTI tuvieron respuesta limitada a abacavir. El potencial de resistencia cruzada entre abacavir y otros NRTI debe tenerse en cuenta cuando se eligen regímenes terapéuticos en pacientes que ya experimentaron un tratamiento.

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 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

IF-2018-67626541-APN-DERM#ANMAT



metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición aguda (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.

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.

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 en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Abacavir no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, la frecuencia de anormalidades 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.

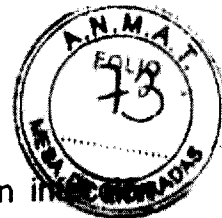
Pacientes co-infectados con el virus hepatitis B o C crónica

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 Abcavir a pacientes con enfermedad renal en fase terminal.

IF-2018-67626541-APN/DERMIA/ANMAT



Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al tratamiento combinado con Abacavir 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 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, para prevenir la transmisión.

Infarto de miocardio

Estudios observacionales han mostrado una asociación entre el infarto de miocardio y el uso de Abacavir. Los pacientes estudiados fueron principalmente pacientes tratados previamente con antirretrovirales. Los datos de los ensayos clínicos mostraron un número limitado de infartos de miocardio y no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. En general los datos disponibles de cohortes observacionales y de ensayos aleatorizados muestran algunas contradicciones, por lo que no se puede confirmar ni negar una relación causal entre el tratamiento con Abacavir y el riesgo de infarto de miocardio. Hasta la fecha, no hay un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. Cuando se prescriba Abacavir, se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo fumar, la hipertensión y la hiperlipidemia).

Síndrome de Reconstitución del Sistema Inmunológico

Se ha reportado el síndrome de reconstitución del sistema inmunológico en pacientes tratados con terapia de combinación antirretroviral que incluye Abacavir. Durante la etapa inicial del tratamiento de combinación antirretroviral, los pacientes cuyo sistema inmunológico responde pueden manifestar una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas residuales o asintomáticas (por ejemplo, infección por *Mycobacterium*,

IF-2018-67626541-APN-DEMI/ANMAT



avium, citomegalovirus, neumonía *Pneumocystis jirovecii* [PCP], o tuberculosis), que pueden necesitar mayor evaluación y tratamiento.

Redistribución del Tejido Adiposo

Se observó en pacientes que recibieron terapia antirretroviral una redistribución / acumulación de tejido adiposo que incluye obesidad central, agrandamiento de la grasa dorso-cervical (joroba de búfalo), emaciación periférica y facial, ginecomastia, y "apariencia de almohadón". Se desconoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos hechos. No se ha establecido una relación causal.

Se debe informar al paciente que algunos medicamentos para tratar el VIH, incluso **PANKA**, puede provocar una condición inusual, pero grave, denominada acidosis láctica con agrandamiento de hígado (hepatomegalia).

PANKA no es una cura para la infección por el VIH y los pacientes pueden continuar teniendo enfermedades relacionadas con la infección por el VIH, incluso infecciones oportunistas. Los pacientes deben estar controlados por el médico al usar Abacavir. Se debe informar al paciente que el uso de Abacavir no ha demostrado una reducción del riesgo de transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o contaminación de la sangre.

Se debe informar al paciente que la redistribución o acumulación de tejido adiposo puede producirse en pacientes que reciben terapia antirretroviral y que la causa y efectos de estas condiciones sobre la salud a largo plazo no se conocen en este momento.

PANKA sólo es para administración oral.

Se debe informar al paciente acerca de la importancia de tomar **PANKA** exactamente como ha sido recetado.

Interacción Medicamentosa

Las propiedades farmacocinéticas de abacavir no se alteraron por el agregado de lamivudina o zidovudina o la combinación de lamivudina y zidovudina. No se observaron cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de lamivudina o zidovudina luego de la administración concomitante de abacavir.

Etanol: Abacavir no tiene efecto sobre las propiedades farmacocinéticas. El etanol disminuye la eliminación de abacavir causando un aumento en la exposición total.

Metadona: El agregado de metadona no tiene efectos clínicamente significativos sobre las propiedades farmacocinéticas de abacavir. Esta alteración no resultará en una modificación de la dosis de metadona en la mayoría de los pacientes; sin embargo, se puede requerir una dosis mayor de metadona en una pequeña cantidad de pacientes.

IF-2018-67626541-APN-DE... ANMAT

SECRETARIA DE ENTRADAS
MISIONES ARGENTINAS
S.A.S.C.I.A.



En microsomas de hígado humano, abacavir no inhibió las isoformas del citocromo P450 (2C9, 2D6, 3A4). Basándose en esta información, no es probable que se produzcan interacciones clínicamente significativas entre abacavir y drogas metabolizadas a través de estas rutas metabólicas.

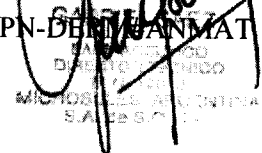
Debido a las rutas metabólicas comunes de abacavir y zidovudina a través de glucoronil transferasa, se inscribió a 15 pacientes infectados con VIH en un estudio con grupos cruzados evaluando dosis únicas de abacavir (600mg), lamivudina (150mg), y zidovudina (300mg) solos o combinados. Los análisis no mostraron cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de abacavir con el agregado de lamivudina o zidovudina o la combinación de lamivudina y zidovudina. La exposición de lamivudina (ABC disminuyó 15%) y la exposición de zidovudina (ABC aumentó 10%) no mostraron cambios clínicamente significativos con abacavir administrado en forma concurrente.

Debido a sus rutas metabólicas comunes a través del alcohol deshidrogenasa, la interacción farmacocinética entre abacavir y etanol se estudió en 24 pacientes masculinos infectados con VIH. Cada paciente recibió los siguientes tratamientos en distintas ocasiones: una sola dosis de 600mg de abacavir, 0,7g/kg de etanol (equivalente a 5 vasos de bebida con alcohol), y abacavir 600mg más 0.7 g/kg de etanol. La coadministración de etanol y abacavir resultó en un aumento del 41% en el ABC_{0-∞} de abacavir y un aumento del 26% en el t_{1/2} de abacavir. En hombres, abacavir no tuvo efecto sobre las propiedades farmacocinéticas del etanol, con lo cual no se espera una interacción clínicamente significativa en hombres. No se ha estudiado esta interacción en mujeres.

Metadona: En un estudio de pacientes infectados con VIH a los que se administraba una terapia de mantenimiento con metadona (40mg y 90mg por día), con 600 mg de ABACAVIR dos veces por día, la depuración oral de metadona aumentó 22%. Esta alteración no resultará en una modificación de la dosis de metadona en la mayoría de los pacientes; sin embargo, se puede requerir una dosis mayor de metadona en una pequeña cantidad de pacientes.

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

Ribavirina: Se han notificado conclusiones contradictorias en artículos acerca de la administración conjunta de abacavir y ribavirina. Algunos datos parecen indicar que los pacientes coinfectados con VIH/VHC que reciben abacavir como parte del tratamiento antirretroviral, pueden tener riesgo de una menor tasa de respuesta al tratamiento con





interferón pegilado/ribavirina. Se debe tener precaución cuando se administran ambos medicamentos conjuntamente.

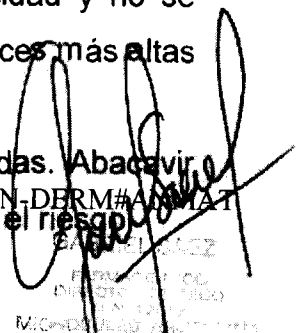
Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad: se administró abacavir en forma oral en 3 dosificaciones distintas a grupos separados de ratones y ratas en estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración. Los resultados mostraron un aumento en la incidencia de tumores malignos y no malignos. Los tumores malignos se presentaron en la glándula prepucial de los machos y la glándula clitoral de las hembras de ambas especies, y en el hígado de ratas hembra. Además, los tumores no malignos también se presentaron en el hígado y la glándula tiroides de las ratas hembra. Estas observaciones se realizaron en exposiciones sistémicas con un rango de 6 a 32 veces la exposición humana en la dosis recomendada. No se sabe si los resultados de los estudios de carcinogenicidad en roedores pueden anticipar resultados para los humanos. Abacavir indujo aberraciones cromosómicas tanto en presencia como en ausencia de activación metabólica en un estudio citogenético *in vitro* en linfocitos humanos. Abacavir fue mutagénico en ausencia de activación metabólica, si bien no fue mutagénico en presencia de activación metabólica en un ensayo clínico de linfoma de ratón L5178Y. Abacavir fue clastogénico en machos y no clastogénico en hembras en un ensayo clínico de micronúcleo de médula ósea de ratón *in vivo*.

Abacavir no fue mutagénico en ensayos clínicos bacterianos de mutagenicidad en presencia y ausencia de activación metabólica.

Abacavir no tuvo efectos adversos sobre la actividad de apareamiento o fertilidad de ratas macho y hembra en dosis aproximadamente 8 veces mayor a la exposición humana en la dosis recomendada basado en comparaciones de la superficie corporal.

Embarazo: Embarazo Categoría C. Estudios realizados en ratas preñadas demostraron que abacavir se transmite al feto a través de la placenta. Se observaron malformaciones fetales (aumento de incidencias de anasarca fetal y malformaciones esqueléticas) y toxicidad en el desarrollo (menor peso corporal del feto y longitud reducida) en ratas a dosis 35 veces más altas que la exposición humana basado en el ABC. Las toxicidades embrionaria y fetal (aumento de resorciones, disminución del peso corporal del feto) y toxicidad en la cría (aumento de la incidencia de cría nacida muerta y menor peso corporal) se produjo con la mitad de la dosis mencionada anteriormente en estudios de fertilidad separados realizados en ratas. En conejos no se produjo toxicidad y no se presentaron aumentos de malformaciones fetales a dosis que fueron 8,5 veces más altas que la exposición humana en la dosis recomendada basado en el ABC.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Abacavir debe usarse durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales superan el riesgo.





Lactancia: los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades recomiendan que las madres infectadas con VIH no amamanten a sus bebés para evitar la transmisión postnatal de la infección por el VIH.

Si bien no se sabe si abacavir se excreta en la leche humana, abacavir se secreta en la leche de ratas lactantes. Debido a la potencial transmisión de VIH y de reacciones adversas severas en lactantes, se debe instruir a las madres para que no amamanten si están recibiendo terapia con **PANKA**.

Uso en Pediatría: se ha establecido la seguridad y efectividad de Abacavir en pacientes pediátricos de 3 meses a 13 años de edad. El uso de Abacavir en este grupo etario está sostenido por estudios farmacocinéticos y evidencia de estudios adecuados.

Uso en Geriatría: los estudios con Abacavir no incluyeron la cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si su respuesta difiere de la de pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debe hacerse con precaución, reflejando la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otras terapias con drogas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas comunicadas para abacavir/lamivudina fueron consistentes con los perfiles de seguridad conocidos para abacavir y lamivudina cuando se administran como fármacos por separado. Para muchas de ellas no está claro si están relacionados con el principio activo, con la amplia serie de medicamentos utilizados en el control de la infección causada por el VIH, o si son consecuencia de la enfermedad subyacente. Muchas de las reacciones adversas descritas en la tabla siguiente ocurren frecuentemente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción) en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, en los pacientes con cualquiera de estos síntomas debe evaluarse cuidadosamente la aparición de esta reacción de hipersensibilidad. Muy raramente se han notificado casos de eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson y necrosis epidérmica tóxica en los que no se puede descartar

IF-2018-67626541-APN/DERM#ANMAT
MINISTERIO DE SALUD
REPUBLICA ARGENTINA