

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Ziagen 300 mg comprimidos con cubierta pelicular

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido con cubierta pelicular contiene 300 mg de abacavir como sulfato de abacavir. Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos con cubierta pelicular

Los comprimidos biconvexos con forma de cápsula son amarillos y van marcados con GX 623 en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ziagen está indicado en terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

La demostración del beneficio del tratamiento con Ziagen se basa principalmente en los resultados de los estudios realizados en pacientes no tratados previamente administrado en combinación con lamivudina y zidovudina (véase 5.1 Propiedades farmacodinámicas)

4.2 Posología y forma de administración

Ziagen debe prescribirse por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: la dosis recomendada de Ziagen es de 300 mg (un comprimido) dos veces al día.

Niños de tres meses a 12 años: la dosis recomendada es de 8mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 600mg al día.

Niños menores de tres meses: los datos disponibles sobre el uso de Ziagen en este grupo de edad son muy escasos (véase 5.2. Propiedades farmacocinéticas).

Ziagen puede tomarse con o sin alimentos.

Ziagen también se encuentra disponible en forma de solución oral para su utilización en niños y por aquellos pacientes para los que los comprimidos resulten inadecuados.

Alteración renal: No es necesario ajustar la dosis de Ziagen en pacientes con disfunción renal. No obstante, se debe evitar la administración de Ziagen en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (véase 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Alteración hepática: Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. Se ha realizado un estudio farmacocinético en pacientes con alteración hepática leve. Sin embargo, no es posible una recomendación definitiva acerca de la reducción de la dosis debido a la variabilidad sustancial de la exposición a abacavir (AUC) en esta población de pacientes (ver 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Los datos de seguridad clínica disponibles para abacavir en pacientes con alteración hepática son muy limitados. A causa de los potenciales incrementos de la exposición en algunos pacientes, se requiere un estrecho control.

No se dispone de datos en pacientes con alteración hepática moderada o grave. Se espera que las concentraciones plasmáticas se eleven sustancialmente en estos pacientes. Por tanto, no se recomienda el empleo de abacavir en pacientes con alteración hepática moderada a menos que se estime necesario y se requiere un estrecho control de estos pacientes. Ziagen está contraindicado en pacientes con alteración hepática grave (véase 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Ancianos: Actualmente no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años.

4.3 Contraindicaciones

Ziagen está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a abacavir o a cualquiera de los excipientes de Ziagen comprimidos. Véase la INFORMACIÓN SOBRE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD CONTENIDAS EN EL RECUADRO en la sección 4.4. (Advertencias y precauciones especiales de empleo) y sección 4.8. (Reacciones adversas).

Ziagen está contraindicado en pacientes con alteración hepática grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacción de Hipersensibilidad (véase también 4.8 Reacciones adversas):

En los estudios clínicos, aproximadamente el 4% de los individuos que reciben abacavir desarrollan una reacción de hipersensibilidad; en alguno de estos casos la reacción representó un riesgo para la vida y produjo la muerte a pesar de las precauciones tomadas.

- **Descripción**

Las reacciones de hipersensibilidad se caracterizan por la aparición de síntomas indicativos de que varios órganos se encuentran implicados. En casi todas las reacciones de hipersensibilidad aparecerán fiebre y/o erupción como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios tales como disnea, dolor de garganta o tos, síntomas gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal, **y pueden conducir a realizar un diagnóstico equivocado de enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis en lugar de hipersensibilidad.** Otros signos o síntomas frecuentemente observados de la reacción de hipersensibilidad pueden incluir letargo o malestar y síntomas musculoesqueléticos (mialgia, raramente miolisis, artralgia).

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

- **Tratamiento**

Los síntomas de la reacción de hipersensibilidad aparecen normalmente en las primeras seis semanas de tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones **pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.** Se debe controlar estrechamente a los pacientes, especialmente durante los dos primeros meses del tratamiento con Ziagen, programándose una consulta con el paciente cada dos semanas.

Los pacientes a los que se les diagnostique una reacción de hipersensibilidad estando en tratamiento,

DEBEN interrumpir Ziagen inmediatamente.

NUNCA SE DEBE reiniciar el tratamiento con Ziagen o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Trizivir) en pacientes que lo han interrumpido a causa de una reacción de hipersensibilidad. El reinicio del tratamiento con abacavir después de una reacción de hipersensibilidad conduce a que, en cuestión de horas, vuelvan a aparecer los síntomas. Esta recurrencia normalmente es más grave que en la presentación inicial, y puede incluir hipotensión con riesgo para la vida y desenlace de muerte.

Para evitar un retraso en el diagnóstico y reducir al mínimo el riesgo de una reacción de hipersensibilidad que ponga en peligro la vida del paciente, debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con Ziagen si no puede descartarse la hipersensibilidad, incluso cuando otros diagnósticos sean posibles (enfermedades respiratorias, cuadro pseudogripal, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos).

Es necesario tener un cuidado especial en aquellos pacientes que comienzan simultáneamente el tratamiento con Ziagen y otros medicamentos que producen toxicidad cutánea (como los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos). Esto se debe a que actualmente es difícil diferenciar entre las erupciones inducidas por estos productos y las reacciones de hipersensibilidad relativas a abacavir.

- **Tratamiento tras la interrupción del tratamiento con Ziagen**

Si por cualquier razón se ha interrumpido el tratamiento con Ziagen y se considera la posibilidad de reiniciar el tratamiento, se debe determinar la causa de la interrupción para valorar si el paciente tuvo algún síntoma de una reacción de hipersensibilidad. **Si no puede descartarse una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse el tratamiento con Ziagen o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Trizivir).**

Se han producido reacciones de hipersensibilidad de inicio rápido incluyendo reacciones que ponen en peligro la vida del paciente después de reiniciar el tratamiento con Ziagen en pacientes que habían tenido sólo uno de los síntomas principales de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, síntomas gastrointestinales, respiratorios o generales tales como letargo y malestar) antes de interrumpir el tratamiento con Ziagen. El síntoma aislado de una reacción de hipersensibilidad más frecuente fue una erupción cutánea. Además, en muy raras ocasiones se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que habían reiniciado el tratamiento y no habían tenido previamente ningún síntoma de una reacción de hipersensibilidad. En ambos casos, si se decide reiniciar el tratamiento con Ziagen, esto debe realizarse en un medio en el que la asistencia médica esté fácilmente disponible.

- **Información importante para el paciente**

Los prescriptores deben asegurarse que los pacientes estén completamente informados en relación a la siguiente información sobre la reacción de hipersensibilidad:

- Se debe concienciar a los pacientes de la posibilidad de que aparezca una reacción de hipersensibilidad a abacavir que puede originar una reacción que represente un riesgo para la vida o la muerte.
- Los pacientes que desarrollen signos o síntomas posiblemente relacionados con la reacción de hipersensibilidad **DEBEN PONERSE EN CONTACTO con su médico INMEDIATAMENTE.**
- Debe recordarse a los pacientes hipersensibles a abacavir que nunca deben volver a tomar Ziagen o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Trizivir).

- Con el fin de evitar el reinicio del tratamiento con Ziagen, se debe pedir a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad que devuelvan a la farmacia los comprimidos o la solución oral de Ziagen restantes.
- Se debe aconsejar a los pacientes que por cualquier motivo hayan interrumpido el tratamiento con Ziagen y especialmente cuando se haya debido a posibles reacciones adversas o enfermedad que se pongan en contacto con su médico antes de reiniciarlo.
- Se debe informar a los pacientes acerca de la importancia de tomar Ziagen de forma regular.
- Se debe recordar a cada paciente que lea el prospecto incluido en el envase de Ziagen. Se les debe recordar la importancia de separar la Tarjeta Informativa incluida en el envase y de llevarla siempre consigo.

Con el uso de análogos de nucleósidos se han comunicado casos de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), a veces mortales normalmente asociada a hepatomegalia grave y esteatosis hepática. Se debe suspender el tratamiento con análogos de nucleósidos si se elevan rápidamente los niveles de aminotransferasa, si aparece hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida. La aparición de síntomas digestivos benignos como náuseas, vómitos y dolor abdominal, síntomas respiratorios o síntomas neurológicos, puede indicar el desarrollo de acidosis láctica. Casos graves, que a veces han tenido un desenlace fatal, se han asociado a pancreatitis, fallo hepático/esteatosis hepática, fallo renal y niveles altos de lactato sérico.

Se debe tener precaución al administrar análogos de nucleósidos a cualquier paciente (en especial a las mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática. Debe realizarse un estrecho seguimiento de estos pacientes. La acidosis láctica generalmente aparecía al cabo de unos pocos meses de tratamiento.

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

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 (véase 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

Se ha realizado un estudio farmacocinético en pacientes con alteración hepática leve. Sin embargo, no es posible una recomendación definitiva acerca de la reducción de la dosis debido a la variabilidad sustancial de la exposición al fármaco (AUC) en esta población de pacientes (ver 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Los datos de seguridad clínica disponibles para abacavir en pacientes con alteración hepática son muy limitados. A causa de los potenciales incrementos de la exposición en algunos pacientes, se requiere un estrecho control. No se dispone de datos en pacientes con alteración hepática moderada o grave. Se espera que las concentraciones plasmáticas se eleven sustancialmente en estos pacientes. Por tanto, no se recomienda el empleo de abacavir en pacientes con alteración hepática moderada a menos que se estime necesario y se requiere un estrecho control de estos pacientes. Ziagen está contraindicado en pacientes con alteración hepática grave (véase 4.3 Contraindicaciones).

No se debe administrar Ziagen a pacientes con enfermedad renal en fase terminal (véase 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

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

Se debe informar a los pacientes de que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo Ziagen, no ha demostrado prevenir el riesgo de transmisión del VIH a los demás a través del contacto sexual o contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

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 CYP2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. En los estudios clínicos no se ha observado inducción del metabolismo hepático. Por lo tanto, la posibilidad de que existan interacciones con inhibidores de la proteasa 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 los enzimas metabolizadores 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 Embarazo y lactancia

Embarazo: No se recomienda el uso de Ziagen en mujeres embarazadas. No se ha demostrado el uso seguro de abacavir en el embarazo humano. Se ha demostrado que tiene lugar transferencia placentaria de abacavir y/o sus metabolitos relacionados en animales. En ratas, apareció toxicidad en el embrión en desarrollo y en el feto, pero no así en conejo (véase 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad). No se pudo establecer el potencial teratogénico de abacavir a partir de estudios en animales.

Lactancia: Abacavir y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas en periodo de lactancia. Es de esperar que éstos también se excreten en la leche humana, aunque esto no ha sido confirmado. No se dispone de datos sobre la seguridad de abacavir cuando se administra a niños menores de tres meses. Por lo tanto, se recomienda que las madres no amamenten a sus hijos mientras estén en tratamiento con abacavir. Además, los profesionales sanitarios recomiendan que, cuando sea posible, las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos con el fin de evitar la transmisión del VIH.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Hipersensibilidad (véase también 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo):

En los estudios clínicos, aproximadamente el 4% de los individuos que recibieron abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad; en alguno de estos casos la reacción representó un riesgo para la vida y produjo la muerte a pesar de las precauciones tomadas. Esta reacción se caracteriza por la aparición de síntomas indicativos de que varios órganos/sistemas corporales se encuentran implicados.

Casi todos los pacientes que desarrollen reacciones de hipersensibilidad presentarán fiebre y/o erupción (normalmente maculopapular o urticariforme) como parte del síndrome, aunque pueden aparecer reacciones sin erupción o fiebre.

A continuación se relacionan los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad. Ellos se han identificado a partir bien de estudios clínicos bien del seguimiento de farmacovigilancia tras la comercialización. Los notificados **en al menos un 10% de pacientes** con una reacción de hipersensibilidad están en negrita.

Cutáneos:-	Erupción (generalmente maculopapular o urticariforme)
Tracto gastrointestinal:-	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal , úlceras bucales
Tracto respiratorio:-	Disnea, tos , dolor de garganta
Otros:-	Fiebre, letargo, malestar , edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
Neurológicos/Psiquiátricos-	Cefalea , parestesias

Hematológicos:- Linfopenia

Hepáticos/Pancreáticos:-	Pruebas de función hepática elevadas , hepatitis, fallo hepático
Musculoesqueléticos:-	Mialgia , raramente miolisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada
Urológicos:-	Creatinina elevada, fracaso renal

La erupción (81% frente a 67% respectivamente) y las manifestaciones gastrointestinales (70% frente a 54% respectivamente) se comunicaron con más frecuencia en niños que en adultos.

Inicialmente se pensaba que algunos pacientes con reacciones de hipersensibilidad presentaban gastroenteritis, enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o una afección de tipo gripal. Este retraso en el diagnóstico de hipersensibilidad ha dado lugar a que continuase el tratamiento o volviera a tratarse con Ziagen, conduciendo a reacciones de hipersensibilidad más graves o muerte. Por lo tanto, en aquellos pacientes que presenten síntomas de estas enfermedades se debe considerar cuidadosamente un diagnóstico de reacción de hipersensibilidad.

Generalmente, los síntomas aparecieron en las primeras seis semanas (mediana de tiempo de aparición de 11 días) de tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia. Durante los dos primeros meses se requiere una estrecha supervisión médica, debiendo programarse una consulta con el paciente cada dos semanas.

No se han identificado factores de riesgo que puedan predecir la aparición o gravedad de la hipersensibilidad a abacavir. No obstante, es probable que el tratamiento intermitente pueda incrementar el riesgo de desarrollar sensibilización y, por lo tanto, de que tengan lugar reacciones de

hipersensibilidad clínicamente significativas. En consecuencia, se debe informar a los pacientes de la importancia de tomar Ziagen de forma regular.

El reinicio del tratamiento con Ziagen después de una reacción de hipersensibilidad conduce a que, en cuestión de horas, vuelvan a aparecer los síntomas. Esta recurrencia puede ser más grave que en la presentación inicial, y puede incluir hipotensión con riesgo para la vida y desenlace de muerte. **Los pacientes que desarrollen esta reacción de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con Ziagen y nunca deben volver a ser tratados con Ziagen o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Trizivir).**

Para evitar un retraso en el diagnóstico y reducir al mínimo el riesgo de una reacción de hipersensibilidad que ponga en peligro la vida del paciente, debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con Ziagen si no puede descartarse la hipersensibilidad, incluso cuando otros diagnósticos son posibles (enfermedades respiratorias, cuadro pseudogripal, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos).

*Se han producido reacciones de hipersensibilidad de inicio rápido incluyendo reacciones que ponen en peligro la vida del paciente después de reiniciar el tratamiento con Ziagen en pacientes que habían tenido sólo uno de los síntomas principales de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, síntomas gastrointestinales, respiratorios o generales tales como letargo y malestar) antes de interrumpir el tratamiento con Ziagen. El síntoma aislado de una reacción de hipersensibilidad más frecuente fue una erupción cutánea. Además, en muy raras ocasiones se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que habían reiniciado el tratamiento y no habían tenido previamente ningún síntoma de una reacción de hipersensibilidad. **En ambos casos, si se decide reiniciar el tratamiento con Ziagen esto debe realizarse en un medio en el que la asistencia médica esté fácilmente disponible.***

Se debe advertir a cada paciente sobre esta reacción de hipersensibilidad a abacavir.

En el caso de otros muchos acontecimientos adversos comunicados, no está claro si están relacionados con Ziagen, con el amplio número de medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad por VIH o si son consecuencia del proceso de la enfermedad.

Las siguientes reacciones adversas pueden estar relacionadas con Ziagen. La mayoría de éstas no han sido limitantes del tratamiento. No obstante, deberá tenerse precaución para descartar una posible reacción de hipersensibilidad si aparece cualquiera de estos síntomas.

Habituales (más de 1/100)

Gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea

Otros: dolor de cabeza, fiebre, letargo, fatiga, anorexia

Raras (menos de 1/1000)

Se han comunicado casos de pancreatitis si bien no es seguro que exista una relación causal con el tratamiento con Ziagen.

Con el uso de análogos de nucleósidos se han comunicado casos de acidosis láctica, a veces mortales, normalmente asociada a hepatomegalia grave y esteatosis hepática (véase sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Alteraciones de laboratorio - En estudios clínicos controlados, no fueron comunes las alteraciones de laboratorio relacionadas con el tratamiento con Ziagen, no observándose diferencias en cuanto a la incidencia entre pacientes tratados con Ziagen y las ramas control.

4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 1200 mg y dosis diarias de hasta 1800 mg de Ziagen a los pacientes en los estudios clínicos. No se comunicaron reacciones adversas inesperadas. Se desconocen los efectos de dosis mayores. Si tiene lugar una sobredosis el paciente debe ser controlado para la detección de signos de toxicidad (véase 4.8 Reacciones adversas) 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: J05A F06

Abacavir es un análogo de nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa. Es un agente antiviral selectivo frente al VIH-1 y VIH-2, incluyendo aislados de VIH-1 con una sensibilidad reducida a zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina o nevirapina. 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. Abacavir muestra sinergia *in vitro* en combinación con nevirapina y zidovudina. Ha demostrado ser aditivo en combinación con didanosina, zalcitabina, lamivudina y estavudina.

Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 resistentes a abacavir y se han relacionado con cambios genotípicos específicos en los codones (M184V, K65R, L74V y Y115F) de la transcriptasa inversa (TI). La resistencia a abacavir se desarrolla relativamente despacio *in vitro* e *in vivo*, precisando múltiples mutaciones para alcanzar un incremento de ocho veces en la CI_{50} sobre el virus de tipo salvaje, el cual puede ser un nivel clínicamente importante. Los aislados resistentes a abacavir pueden mostrar también una sensibilidad reducida a lamivudina, zalcitabina y/o didanosina, pero permanecen sensibles a zidovudina y estavudina.

No es probable la aparición de resistencias cruzadas entre abacavir e inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. Se ha demostrado una sensibilidad reducida a abacavir en aislados clínicos de pacientes con replicación viral no controlada tratados previamente con otros inhibidores análogos de nucleósidos y resistentes a ellos. No es probable que los aislados clínicos con tres o más mutaciones asociadas a análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa sean sensibles a abacavir.

Experiencia clínica

- *Estudios clínicos en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales:*

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 del 70%, aproximadamente (análisis de pacientes con intención de ser tratados a las 48 semanas) con el correspondiente incremento de las células CD₄.

Un estudio clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo en adultos ha comparado la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina con la combinación de indinavir, lamivudina y

zidovudina . Debido a la elevada proporción de interrupciones prematuras del tratamiento (el 42% de los pacientes interrumpieron el tratamiento aleatorio en la semana 48), no se pueden extraer conclusiones definitivas relativas a la equivalencia entre los regímenes de tratamiento en la semana 48. Aunque se observó un efecto antiviral similar entre los regímenes que contenían abacavir e indinavir en términos de proporción de pacientes con una carga viral indetectable (≤ 400 copias/ml; análisis de la población con intención de tratar (ITT), 47% frente al 49%; como análisis de la población tratada (AT) 86% frente a 94%, para las combinaciones con abacavir e indinavir, respectivamente) los resultados favorecieron la combinación con indinavir, particularmente en el subgrupo de pacientes con una elevada carga viral (>100.000 copias/ml a nivel basal, ITT 46% frente a 55%, AT 84% frente a 93% para abacavir e indinavir, respectivamente).

En un estudio abierto en el que se comparaban combinaciones de INTI (con o sin nelfinavir) en niños, una proporción superior de niños tratados con abacavir y lamivudina (71%) o con abacavir y zidovudina (60%), presentó ≤ 400 copias/ml de ARN de VIH-1 a las 48 semanas en comparación con aquellos tratados con lamivudina y zidovudina (47%) [$p=0,09$, análisis de pacientes con intención de ser tratados]. De forma similar, una mayor proporción de niños tratados con combinaciones conteniendo abacavir presentó ≤ 50 copias/ml de ARN de VIH a las 48 semanas (53%, 42% y 28% respectivamente, $p=0,07$).

- *Estudios clínicos en pacientes tratados con anterioridad:*

En adultos moderadamente expuestos a terapia antirretroviral, la adición de abacavir al tratamiento de combinación antirretroviral, proporcionó modestos beneficios en cuanto a la reducción de la carga viral (mediana del cambio $0,44 \log_{10}$ 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.

- *Información adicional*

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

Abacavir penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (véase 5.2 Propiedades farmacocinéticas) 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.

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. No se han observado diferencias en el AUC entre el comprimido y la solución. A dosis terapéuticas (300 mg dos veces al día), la C_{max} en el estado de equilibrio estacionario de los comprimidos de abacavir es de, aproximadamente, 3 $\mu\text{g/ml}$ y el AUC durante un intervalo de dosis de 12 horas es de, aproximadamente, 6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. El valor de C_{max} para la solución oral es ligeramente más elevada que para el comprimido.

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

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

Estudios realizados en pacientes infectados por VIH han demostrado buena penetración de abacavir en el líquido cefalorraquídeo (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 µg/ml ó 0,26 µM cuando se administran 600 mg de abacavir dos veces al día.

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

Metabolismo: 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 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, siendo el resto eliminado en heces.

Poblaciones especiales:

Con alteración hepática: Abacavir es metabolizado principalmente en el hígado. Se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con alteración hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) que recibían una única dosis de 600 mg. Los resultados 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 acerca de la reducción de la dosis en pacientes con alteración hepática leve debido a la variabilidad sustancial de la exposición a abacavir.

Con alteración 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 alteración renal. En función de la limitada experiencia, se debe evitar la administración de Ziagen a pacientes con enfermedad renal en fase terminal.

Niños: De acuerdo a los ensayos clínicos realizados en niños, abacavir se absorbe bien y rápidamente a partir de una solución oral administrada a los niños. Los parámetros farmacocinéticos globales en niños son comparables a los de los adultos, con una variabilidad superior en las concentraciones plasmáticas. La dosis recomendada en niños de tres meses a 12 años es de 8 mg/kg dos veces al día. Esta dosis proporcionará concentraciones plasmáticas medias ligeramente superiores en niños, asegurando que la mayoría alcanzará concentraciones terapéuticas equivalentes a 300 mg dos veces al día en adultos.

No existen datos de seguridad suficientes para recomendar el uso de Ziagen en bebés menores de tres meses. Los escasos datos disponibles indican que una dosis de 2 mg/kg en neonatos de menos de 30 días proporciona valores de AUC parecidos o superiores en comparación con la dosis de 8 mg/kg administrada a niños mayores.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo: celulosa microcristalina, carboximetilalmidón de sodio, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra

Recubrimiento: triacetina, hipromelosa, dióxido de titanio, polisorbato 80, óxido de hierro amarillo

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Ziagen comprimidos está disponible en embalaje alveolar (blister) de poli cloruro de vinilo/aluminio conteniendo 60 comprimidos.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/112/001

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

8 Julio-1999

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Ziagen 20 mg/ ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Solución oral conteniendo 20 mg/ml de abacavir como sulfato de abacavir. Lista de excipientes, en 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

La solución oral es una solución acuosa amarillenta límpida o ligeramente opalescente con sabor a fresa y plátano

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ziagen está indicado en terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

La demostración del beneficio del tratamiento con Ziagen se basa principalmente en los resultados de los estudios realizados en pacientes no tratados previamente administrado en combinación con lamivudina y zidovudina (véase 5.1 Propiedades farmacodinámicas)

4.2 Posología y forma de administración

Ziagen debe prescribirse por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: la dosis recomendada de Ziagen es de 300 mg (15 ml) dos veces al día.

Niños de tres meses a 12 años: la dosis recomendada es de 8mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 600mg (30ml) al día.

Niños menores de tres meses: los datos disponibles sobre el uso de Ziagen en este grupo de edad son muy escasos (véase 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Ziagen puede tomarse con o sin alimentos.

Ziagen también se encuentra disponible en comprimidos.

Alteración renal: No es necesario ajustar la dosis de Ziagen en pacientes con disfunción renal. No obstante, se debe evitar la administración de Ziagen en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (véase 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Alteración hepática: Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. Se ha realizado un estudio farmacocinético en pacientes con alteración hepática leve. Sin embargo, no es posible una recomendación definitiva acerca de la reducción de la dosis debido a la variabilidad sustancial de la exposición a abacavir (AUC) en esta población de pacientes (ver 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Los datos de seguridad clínica disponibles para abacavir en pacientes con alteración hepática son muy

limitados. A causa de los potenciales incrementos de la exposición en algunos pacientes, se requiere un estrecho control.

No se dispone de datos en pacientes con alteración hepática moderada o grave. Se espera que las concentraciones plasmáticas se eleven sustancialmente en estos pacientes. Por tanto, no se recomienda el empleo de abacavir en pacientes con alteración hepática moderada a menos que se estime necesario y se requiere el estrecho control de estos pacientes. Ziagen está contraindicado en pacientes con alteración hepática grave (véase 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Ancianos: Actualmente no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años.

4.3 Contraindicaciones

Ziagen está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a abacavir o a cualquiera de los excipientes de la solución oral. Véase la INFORMACIÓN SOBRE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD CONTENIDAS EN EL RECUADRO en la sección 4.4. (Advertencias y precauciones especiales de empleo) y sección 4.8. (Reacciones adversas).

Ziagen está contraindicado en pacientes con alteración hepática grave.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacción de Hipersensibilidad (véase también 4.8 Reacciones adversas):

En los estudios clínicos, aproximadamente el 4% de los individuos que reciben abacavir desarrollan una reacción de hipersensibilidad; en alguno de estos casos la reacción representó un riesgo para la vida y produjo la muerte a pesar de las precauciones tomadas.

- **Descripción**

Las reacciones de hipersensibilidad se caracterizan por la aparición de síntomas indicativos de que varios órganos se encuentran implicados. En casi todas las reacciones de hipersensibilidad aparecerán fiebre y/o erupción como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios tales como disnea, dolor de garganta o tos, síntomas gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal, **y pueden conducir a realizar un diagnóstico equivocado de enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis en lugar de hipersensibilidad.** Otros signos o síntomas frecuentemente observados de la reacción de hipersensibilidad pueden incluir letargo o malestar y síntomas musculoesqueléticos (mialgia, raramente miolisis, artralgia).

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

- **Tratamiento**

Los síntomas de la reacción de hipersensibilidad aparecen normalmente en las primeras seis semanas de tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones **pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.** Se debe controlar estrechamente a los pacientes, especialmente durante los dos primeros meses del tratamiento con Ziagen, programándose una consulta con el paciente cada dos semanas.

Los pacientes a los que se les diagnostique una reacción de hipersensibilidad estando en tratamiento, **DEBEN interrumpir Ziagen inmediatamente.**

NUNCA SE DEBE reiniciar el tratamiento con Ziagen o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Trizivir) en pacientes que lo han interrumpido a causa de una reacción de hipersensibilidad. El reinicio del tratamiento con abacavir después de una reacción de hipersensibilidad conduce a que, en cuestión de horas, vuelvan a aparecer los síntomas. Esta recurrencia normalmente es más grave que en la presentación inicial, y puede incluir hipotensión con riesgo para la vida y desenlace de muerte.

Para evitar un retraso en el diagnóstico y reducir al mínimo el riesgo de una reacción de hipersensibilidad que ponga en peligro la vida del paciente, debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con Ziagen si no puede descartarse la hipersensibilidad, incluso cuando otros diagnósticos sean posibles (enfermedades respiratorias, cuadro pseudogripal, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos).

Es necesario tener un cuidado especial en aquellos pacientes que comienzan simultáneamente el tratamiento con Ziagen y otros medicamentos que producen toxicidad cutánea (como los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos). Esto se debe que actualmente es difícil diferenciar entre las erupciones inducidas por estos productos y las reacciones de hipersensibilidad relativas a abacavir.

- **Tratamiento tras la interrupción del tratamiento con Ziagen**

Si por cualquier razón se ha interrumpido el tratamiento con Ziagen y se considera la posibilidad de reiniciar el tratamiento, se debe determinar la causa de la interrupción para valorar si el paciente tuvo algún síntoma de una reacción de hipersensibilidad. **Si no puede descartarse una reacción de hipersensibilidad, no debe reiniciarse el tratamiento con Ziagen o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Trizivir).**

Se han producido reacciones de hipersensibilidad de inicio rápido incluyendo reacciones que ponen en peligro la vida del paciente después de reiniciar el tratamiento con Ziagen en pacientes que habían tenido sólo uno de los síntomas principales de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, síntomas gastrointestinales, respiratorios o generales tales como letargo y malestar) antes de interrumpir el tratamiento con Ziagen. El síntoma aislado de una reacción de hipersensibilidad más frecuente fue una erupción cutánea. Además, en muy raras ocasiones se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que habían reiniciado el tratamiento y **no habían tenido previamente ningún síntoma de una reacción de hipersensibilidad. En ambos casos, si se decide reiniciar el tratamiento con Ziagen, esto debe realizarse en un medio en el que la asistencia médica esté fácilmente disponible.**

- **Información importante para el paciente**

Los prescriptores deben asegurarse que los pacientes estén completamente informados en relación a la siguiente información sobre la reacción de hipersensibilidad:

- Se debe concienciar a los pacientes de la posibilidad de que aparezca un reacción de Hipersensibilidad a abacavir que puede originar una reacción que represente un riesgo para la vida o la muerte.
- Los pacientes que desarrollen signos o síntomas posiblemente relacionados con la reacción de Hipersensibilidad **DEBEN PONERSE EN CONTACTO con su médico INMEDIATAMENTE.**
- Debe recordarse a los pacientes hipersensibles a abacavir que nunca deben volver a tomar Ziagen o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Trizivir).
- Con el fin de evitar el reinicio del tratamiento con Ziagen, se debe pedir a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad que devuelvan a la farmacia los comprimidos o la solución oral de Ziagen restantes.

- Se debe aconsejar a los pacientes que por cualquier motivo hayan interrumpido el tratamiento con Ziagen y especialmente cuando se haya debido a posibles reacciones adversas o enfermedad que se pongan en contacto con su médico antes de reiniciarlo.
- Se debe informar a los pacientes acerca de la importancia de tomar Ziagen de forma regular.
- Se debe recordar a cada paciente que lea el prospecto incluido en el envase de Ziagen. Se les debe recordar la importancia de separar la Tarjeta Informativa incluida en el envase y de llevarla siempre consigo.

Con el uso de análogos de nucleósidos se han comunicado casos de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), a veces mortales normalmente asociada a hepatomegalia grave y esteatosis hepática. Se debe suspender el tratamiento con análogos de nucleósidos si se elevan rápidamente los niveles de aminotransferasa, si aparece hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida. La aparición de síntomas digestivos benignos como náuseas, vómitos y dolor abdominal, síntomas respiratorios o síntomas neurológicos puede indicar el desarrollo de acidosis láctica. Casos graves, que a veces han tenido un desenlace fatal, se han asociado a pancreatitis, fallo hepático /esteatosis hepática, fallo renal y niveles altos de lactato sérico.

Se debe tener precaución al administrar análogos de nucleósidos a cualquier paciente (en especial a las mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática. Debe realizarse un estrecho seguimiento de estos pacientes. La acidosis láctica generalmente aparecía al cabo de unos pocos meses de tratamiento.

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

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. (véase 5.1 Propiedades farmacodinámicas).

Se ha realizado un estudio farmacocinético en pacientes con alteración hepática leve. Sin embargo, no es posible una recomendación definitiva acerca de la reducción de la dosis debido a la variabilidad sustancial de la exposición al fármaco (AUC) en esta población de pacientes (ver 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Los datos de seguridad clínica disponibles para abacavir en pacientes con alteración hepática son muy limitados. A causa de los potenciales incrementos de la exposición en algunos pacientes, se requiere un estrecho control. No se dispone de datos en pacientes con alteración hepática moderada o grave. Se espera que las concentraciones plasmáticas se eleven sustancialmente en estos pacientes. Por tanto, no se recomienda el empleo de abacavir en pacientes con alteración hepática moderada a menos que se estime necesario y se requiere un estrecho control de estos pacientes. Ziagen está contraindicado en pacientes con alteración hepática grave (véase 4.3 Contraindicaciones).

No se debe administrar Ziagen a pacientes con enfermedad renal en fase terminal (véase 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

La solución oral de Ziagen contiene 340 mg/ml de sorbitol. Cuando se toma de acuerdo a las recomendaciones posológicas, cada dosis de 15 ml contiene 5 g de sorbitol aproximadamente. Este producto no es adecuado para pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. El sorbitol puede causar molestias en el estómago y diarrea.

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

Se debe informar a los pacientes de que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo Ziagen, no ha demostrado prevenir el riesgo de transmisión del VIH a los demás a través del contacto sexual o contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

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 las CYP 3A4. También se ha demostrado *in vitro* que abacavir no inhibe las enzimas CYP 3A4, CYP2C9 o CYP2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. En los estudios clínicos no se ha observado inducción del metabolismo hepático. Por lo tanto, la posibilidad de que existan interacciones con inhibidores de la proteasa 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 fenitoina 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 los enzimas metabolizadores 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 Embarazo y lactancia

Embarazo: No se recomienda el uso de Ziagen en mujeres embarazadas. No se ha demostrado el uso seguro de abacavir en el embarazo humano. Se ha demostrado que tiene lugar transferencia placentaria de abacavir y/o sus metabolitos relacionados en animales. En ratas, apareció toxicidad en el embrión en desarrollo y en el feto, pero no así en conejo (véase 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad). No se pudo establecer el potencial teratogénico de abacavir a partir de estudios en animales.

Lactancia: Abacavir y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas en periodo de lactancia. Es de esperar que éstos también se excreten en la leche humana, aunque esto no ha sido confirmado. No se dispone de datos sobre la seguridad de abacavir cuando se administra a niños menores de tres meses. Por lo tanto, se recomienda que las madres no amamenten a sus hijos mientras estén en tratamiento con abacavir. Además, los profesionales sanitarios recomiendan que, cuando sea posible, las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos con el fin de evitar la transmisión del VIH.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Hipersensibilidad (véase también 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo): En los estudios clínicos, aproximadamente el 4% de los individuos que recibieron abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad; en alguno de estos casos la reacción representó un riesgo para la vida y produjo la muerte a pesar de las precauciones tomadas. Esta reacción se caracteriza por la aparición de síntomas indicativos de que varios órganos/sistemas corporales se encuentran implicados.

Casi todos los pacientes que desarrollen reacciones de hipersensibilidad presentarán fiebre y/o erupción (normalmente maculopapular o urticariforme) como parte del síndrome, aunque pueden aparecer reacciones sin erupción o fiebre.

A continuación se relacionan los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad. Ellos se han identificado a partir bien de estudios clínicos bien del seguimiento de farmacovigilancia tras la comercialización. Los notificados **en al menos un 10% de pacientes** con una reacción de hipersensibilidad están en negrita.

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

La erupción (81% frente a 67% respectivamente) y las manifestaciones gastrointestinales (70% frente a 54% respectivamente) se comunicaron con más frecuencia en niños que en adultos.

Inicialmente se pensaba que algunos pacientes con reacciones de hipersensibilidad presentaban gastroenteritis, enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o una afección de tipo gripal. Este retraso en el diagnóstico de hipersensibilidad ha dado lugar a que continuase el tratamiento o volviera a tratarse con Ziagen, conduciendo a reacciones de hipersensibilidad más graves o muerte. Por lo tanto, en aquellos pacientes que presenten síntomas de estas enfermedades se debe considerar cuidadosamente un diagnóstico de reacción de hipersensibilidad.

Generalmente, los síntomas aparecieron en las primeras seis semanas (tiempo medio de aparición de 11 días) de tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia. Durante los dos primeros meses se requiere una estrecha supervisión médica, debiendo programarse una consulta con el paciente cada dos semanas.

No se han identificado factores de riesgo que puedan predecir la aparición o gravedad de la hipersensibilidad a abacavir. No obstante, es probable que el tratamiento intermitente pueda incrementar el riesgo de desarrollar sensibilización y, por lo tanto, de que tengan lugar reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas. En consecuencia, se debe informar a los pacientes de la importancia de tomar Ziagen de forma regular.

El reinicio del tratamiento con Ziagen después de una reacción de hipersensibilidad conduce a que, en cuestión de horas, vuelvan a aparecer los síntomas. Esta recurrencia puede ser más grave que en la presentación inicial, y puede incluir hipotensión con riesgo para la vida y desenlace de muerte. **Los pacientes que desarrollen esta reacción de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con Ziagen y nunca deben volver a ser tratados con Ziagen o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Trizivir).** Para evitar un retraso en el diagnóstico y reducir al mínimo el riesgo de una reacción de hipersensibilidad que ponga en peligro la vida del paciente, debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con Ziagen si no puede descartarse la hipersensibilidad, incluso cuando otros diagnósticos son posibles (enfermedades respiratorias, cuadro pseudogripal, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos).

Se han producido reacciones de hipersensibilidad de inicio rápido incluyendo reacciones que ponen en peligro la vida del paciente después de reiniciar el tratamiento con Ziagen en pacientes que habían tenido sólo uno de los síntomas principales de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, síntomas gastrointestinales, respiratorios o generales tales como letargo y malestar) antes de interrumpir el tratamiento con Ziagen. El síntoma aislado de una reacción de hipersensibilidad más frecuente fue una erupción cutánea. Además, en muy raras ocasiones se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que habían reiniciado el tratamiento y no habían tenido previamente ningún síntoma de una reacción de hipersensibilidad. En ambos casos, si se decide reiniciar el tratamiento con Ziagen esto debe realizarse en un medio en el que la asistencia médica esté fácilmente disponible.

Se debe advertir a cada paciente sobre esta reacción de hipersensibilidad a abacavir.

En el caso de otros muchos acontecimientos adversos comunicados, no está claro si están relacionados con Ziagen, con el amplio número de medicamentos utilizados en el tratamiento de la enfermedad por VIH o si son consecuencia del proceso de la enfermedad.

Las siguientes reacciones adversas pueden estar relacionadas con Ziagen. La mayoría de éstas no han sido limitantes del tratamiento. No obstante, deberá tenerse precaución para descartar una posible reacción de hipersensibilidad si aparece cualquiera de estos síntomas.

Habituales (más de 1/100)

Gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea

Otros: dolor de cabeza, fiebre, letargo, fatiga, anorexia

Raras (menos de 1/1000)

Se han comunicado casos de pancreatitis si bien no es seguro que exista una relación causal con el tratamiento con Ziagen.

Con el uso de análogos de nucleósidos se han comunicado casos de acidosis láctica, a veces mortales, normalmente asociada a hepatomegalia grave y esteatosis hepática (véase sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Alteraciones de laboratorio - En estudios clínicos controlados, no fueron comunes las alteraciones de laboratorio relacionadas con el tratamiento con Ziagen, no observándose diferencias en cuanto a la incidencia entre pacientes tratados con Ziagen y las ramas control.

4.9 Sobredosis

Se han administrado dosis únicas de hasta 1200 mg y dosis diarias de hasta 1800 mg de Ziagen a los pacientes en los estudios clínicos. No se comunicaron reacciones adversas inesperadas. Se desconocen los efectos de dosis mayores. Si tiene lugar una sobredosis el paciente debe ser controlado para la

detección de signos de toxicidad (véase 4.8 Reacciones adversas) 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: J05A F06

Abacavir es un análogo de nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa. Es un agente antiviral selectivo frente al VIH-1 y VIH-2, incluyendo aislados de VIH-1 con una sensibilidad reducida a zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina o nevirapina. 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. Abacavir muestra sinergia *in vitro* en combinación con nevirapina y zidovudina. Ha demostrado ser aditivo en combinación con didanosina, zalcitabina, lamivudina y estavudina.

Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 resistentes a abacavir y se han relacionado con cambios genotípicos específicos en los codones (M184V, K65R, L74V y Y115F) de la transcriptasa inversa (TI). La resistencia a abacavir se desarrolla relativamente despacio *in vitro* e *in vivo*, precisando múltiples mutaciones para alcanzar un incremento de ocho veces en la CI_{50} sobre el virus de tipo salvaje, el cual puede ser un nivel clínicamente importante. Los aislados resistentes a abacavir pueden mostrar también una sensibilidad reducida a lamivudina, zalcitabina y/o didanosina, pero permanecen sensibles a zidovudina y estavudina.

No es probable la aparición de resistencias cruzadas entre abacavir e inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. Se ha demostrado una sensibilidad reducida a abacavir en aislados clínicos de pacientes con replicación viral no controlada tratados previamente con otros inhibidores análogos de nucleósidos y resistentes a ellos. No es probable que los aislados clínicos con tres o más mutaciones asociadas a análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa sean sensibles a abacavir.

Experiencia clínica

- *Estudios clínicos en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales:*

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 del 70%, aproximadamente (análisis de pacientes con intención de ser tratados a las 48 semanas) con el correspondiente incremento de las células CD₄.

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

subgrupo de pacientes con una elevada carga viral (>100.000 copias/ml a nivel basal, ITT 46% frente a 55%, AT 84% frente a 93% para abacavir e indinavir, respectivamente).

En un estudio abierto en el que se comparaban combinaciones de INTI (con o sin nelfinavir) en niños, una proporción superior de niños tratados con abacavir y lamivudina (71%) o con abacavir y zidovudina (60%), presentó ≤ 400 copias/ml de ARN de VIH-1 a las 48 semanas en comparación con aquellos tratados con lamivudina y zidovudina (47%) [p=0,09, análisis de pacientes con intención de ser tratados]. De forma similar, una mayor proporción de niños tratados con combinaciones conteniendo abacavir presentó ≤ 50 copias/ml de ARN de VIH a las 48 semanas (53%, 42% y 28% respectivamente, p=0,07).

- *Estudios clínicos en pacientes tratados con anterioridad:*

En adultos moderadamente expuestos a terapia antirretroviral, la adición de abacavir al tratamiento de combinación antirretroviral, proporcionó modestos beneficios en cuanto a la reducción de la carga viral (mediana del cambio 0,44 \log_{10} 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.

- *Información adicional*

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

Abacavir penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (véase 5.2 Propiedades farmacocinéticas) 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.

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. No se han observado diferencias en el AUC entre el comprimido y la solución. A dosis terapéuticas (300 mg dos veces al día), la C_{max} en el estado de equilibrio estacionario de los comprimidos de abacavir es de, aproximadamente, 3 $\mu\text{g/ml}$ y el AUC durante un intervalo de dosis de 12 horas es de, aproximadamente, 6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. El valor de C_{max} para la solución oral es ligeramente más elevada que para el comprimido.

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

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

Estudios realizados en pacientes infectados por VIH han demostrado buena penetración de abacavir en el líquido cefalorraquídeo (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 μM cuando se administran 600 mg de abacavir dos veces al día.

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

Metabolismo: 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 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, siendo el resto eliminado en heces.

Poblaciones especiales:

Con alteración hepática: Abacavir es metabolizado principalmente en el hígado. Se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con alteración hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) que recibían una única dosis de 600 mg. Los resultados 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 acerca de la reducción de la dosis en pacientes con alteración hepática leve debido a la variabilidad sustancial de la exposición a abacavir.

Con alteración 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 alteración renal. En función de la limitada experiencia, se debe evitar la administración de Ziagen a pacientes con enfermedad renal en fase terminal.

Niños: De acuerdo a los ensayos clínicos realizados en niños, abacavir se absorbe bien y rápidamente a partir de una solución oral administrada a los niños. Los parámetros farmacocinéticos globales en niños son comparables a los de los adultos, con una variabilidad superior en las concentraciones plasmáticas. La dosis recomendada en niños de tres meses a 12 años es de 8mg/kg dos veces al día. Esta dosis proporcionará concentraciones plasmáticas medias ligeramente superiores en niños, asegurando que la mayoría alcanzará concentraciones terapéuticas equivalentes a 300 mg dos veces al día en adultos.

No existen datos de seguridad suficientes para recomendar el uso de Ziagen en bebés menores de tres meses. Los escasos datos disponibles indican que una dosis de 2 mg/kg en neonatos de menos de 30 días proporciona valores de AUC parecidos o superiores en comparación con la dosis de 8 mg/kg administrada a niños mayores.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sorbitol 70%, sacarina sodio, citrato sodio, ácido cítrico anhidro, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, propilenglicol, maltodextrina, ácido láctico, triacetato de glicerilo, saborizantes naturales y artificiales de fresa y plátano, agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

2 años

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Ziagen solución oral se suministra en frascos de polietileno de alta densidad con cierres resistentes a los niños, conteniendo 240 ml de solución oral. En el envase, también se incluyen una jeringa de 10 ml de dosificación oral de polipropileno y un adaptador de polietileno.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Se proporciona una jeringa de dosificación oral para la medición exacta de la dosis prescrita de solución oral. En el envase se incluyen las instrucciones de uso.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/112/002

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

8 Julio-1999

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO