

Sulfato de Abacavir/Lamivudina

Tabletas Recubiertas

600 mg/300 mg

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada tableta recubierta con película contiene:

Sulfato de Abacavir USP equivalente a Abacavir	600 mg
Lamivudina USP	300 mg

Lista de excipientes:

Celulosa microcristalina, Dióxido de Silicio Coloidal, Estearato de magnesio, Glicolato sódico de almidón, Recubrimiento { Hipromelosa, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 400, Óxido de hierro amarillo, polisorbato 80, y FD & C Amarillo # 6 lago de aluminio }

Indicaciones terapéuticas

La combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas, dos análogos de nucleósido, está indicado en terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se debería llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial. Debido al historial de tratamiento y a los ensayos de resistencia, abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701, a menos que no exista otra opción terapéutica para estos pacientes.

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Adultos y Adolescentes

La dosis recomendada de la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas en adultos y adolescentes es un tableta una vez al día.

La combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas no debe administrarse en adultos o adolescentes que pesen menos de 40 kg, debido a que el tableta tiene una dosis fija que no puede reducirse.

La combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas puede tomarse con o sin alimentos.

La combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas no debe prescribirse a pacientes que requieran ajustes de dosis. En los casos en que sea necesaria una interrupción del tratamiento o bien una reducción de dosis de uno de los principios activos, se dispone de preparados de abacavir o lamivudina por separado. En estos casos el médico deberá consultar la información individual de estos medicamentos.

Insuficiencia renal: No está recomendado el uso de la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.

Insuficiencia hepática: No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada, por lo tanto el empleo de la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas no está recomendado a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se requiere un control estrecho y si es posible se recomienda una monitorización de los niveles de abacavir en plasma. La combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada: Actualmente no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años de edad. Se recomienda un cuidado especial en este grupo de edad debido a cambios asociados con la edad, tales como una disminución en la función renal y alteraciones en los parámetros hematológicos.

Niños: La combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas no está recomendado para el tratamiento de niños menores de 12 años dado que no se puede realizar una reducción de dosis adecuada.

Contraindicaciones

La combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad comprobada a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Ver la INFORMACIÓN SOBRE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A ABACAVIR.

Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se incluyen en este epígrafe las advertencias y precauciones especiales relativas a abacavir y lamivudina.

No hay advertencias y precauciones adicionales relativas a la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas.

Reacción de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos, aproximadamente el 5% 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.

Los ensayos han demostrado una asociación entre ser portadores del alelo HLA-B*5701 y un mayor riesgo de reacción de hipersensibilidad a abacavir. En base a los datos del ensayo prospectivo CNA 106030 (PREDICT-1), la detección antes del inicio del tratamiento del alelo HLA-B*5701 y evitar la administración posterior de abacavir en pacientes con este alelo reduce de forma significativa la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a abacavir. En poblaciones similares a las incluidas en el ensayo PREDICT-1, se estima que del 48% al 61% de los pacientes con el alelo HLA-B*5701 desarrollarán una reacción de hipersensibilidad durante el curso de tratamiento con abacavir cuando se compara con un 0% a 4% de pacientes que no poseen el alelo HLA-B*5701.

Estos resultados son coherentes con aquellos obtenidos de ensayos retrospectivos previos.

Como consecuencia, antes de iniciar el tratamiento con abacavir se debe llevar a cabo un ensayo de detección del alelo HLA-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial. Debido al historial de tratamiento y a los ensayos de resistencia, abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701, a menos que no exista otra opción terapéutica para estos pacientes.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la decisión clínica a tomar. Hay que destacar que entre los pacientes con sospecha de reacción de hipersensibilidad, una proporción de ellos no era portadora del alelo HLA-B*5701. Por lo tanto, incluso en ausencia del alelo HLA-B*5701, es importante suspender de forma permanente el tratamiento con abacavir y no volverse a exponer a abacavir si la reacción de hipersensibilidad a abacavir no puede descartarse en términos clínicos, debido a que es una reacción potencial grave o incluso mortal.

Los ensayos de parches en la piel se han empleado como herramienta de investigación para el ensayo PREDICT-1, aunque no tienen utilidad en el tratamiento clínico de pacientes y por tanto no deben usarse en clínica.

• Descripción clínica

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 signos y síntomas respiratorios tales como disnea, dolor de garganta, tos y hallazgos anormales en radiografías torácicas (predominantemente infiltrados, que pueden ser localizados), 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 abacavir.

- **Tratamiento clínico**

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 abacavir, 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 la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas inmediatamente**.

NUNCA SE DEBE reiniciar el tratamiento con la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir 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 la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas 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 la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas y otros medicamentos que producen toxicidad cutánea (como los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos- INNTI). Esto se debe a que actualmente es difícil diferenciar entre las erupciones inducidas por estos productos y las reacciones de hipersensibilidad relativas a abacavir.

PHARMA

• **Tratamiento tras la interrupción del tratamiento con la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas**

Si por cualquier razón se ha interrumpido el tratamiento con la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas 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 la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir.**

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 abacavir 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 abacavir. 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 abacavir, 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 la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas o cualquier otro medicamento que contenga abacavir.
- Con el fin de evitar el reinicio del tratamiento con abacavir, se debe pedir a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad que devuelvan a la farmacia los tabletas de la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas restantes.
- Se debe aconsejar a los pacientes que por cualquier motivo hayan interrumpido el tratamiento con la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas 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 la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas de forma regular.
- Se debe recordar a cada paciente que lea el prospecto incluido en el envase de la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas.
- Se debe recordar la importancia de separar la Tarjeta Informativa incluida en el envase y de llevarla siempre consigo.

Acidosis láctica: Con el uso de análogos de nucleósido se ha comunicado la aparición de acidosis láctica generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática. Los síntomas iniciales (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora).

La acidosis láctica es causa de una elevada mortalidad y puede estar asociada a pancreatitis, fallo hepático o fallo renal.

La acidosis láctica generalmente aparece después de unos pocos o varios meses de tratamiento.

El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas.

Se debe tener precaución cuando se administren análogos de nucleósido a pacientes (en especial, mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). 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.

Lipodistrofia: La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

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

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

Enfermedad hepática: Si se utiliza lamivudina concomitantemente para el tratamiento del VIH y de la hepatitis B, se puede encontrar información adicional relacionada con el empleo de lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B en la Ficha técnica de productos como Zeffix.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. La combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

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

Si se interrumpe el tratamiento con la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas en pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB de acuerdo a la práctica clínica habitual, ya que la retirada de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis (ver la Ficha técnica de un producto como Zeffix).

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

Disfunción mitocondrial: Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleótido y nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones son a menudo transitorias. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleótido o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, debe someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada (TARC), en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada (TARC). Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Osteonecrosis: Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión 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 deben saber que la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas o cualquier terapia antirretroviral no cura la infección por VIH, y que todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de VIH: Deberá informarse a los pacientes de que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas, no ha demostrado prevenir el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por vía sexual o contaminación sanguínea. Deberá continuarse con el empleo de las precauciones adecuadas.

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 la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas, se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo el tabaco, la hipertensión y la hiperlipidemia).

Excipientes: La combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas contiene el colorante azoico amarillo anaranjado S, que puede causar reacciones alérgicas.

PHARMA

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas contiene abacavir y lamivudina, por tanto cualquiera de las interacciones identificadas para éstos individualmente, son relevantes para la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg. Los ensayos clínicos han demostrado que no hay interacciones significativas desde el punto de vista clínico entre abacavir y lamivudina.

Abacavir y lamivudina no son metabolizados significativamente por enzimas del citocromo P450 (tales como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6), tampoco inhiben o inducen este sistema enzimático. Por lo tanto, hay una baja probabilidad de interacciones con antirretrovirales inhibidores de la proteasa, no-nucleósidos y otros medicamentos metabolizados por enzimas del citocromo P450. Las interacciones que se relacionan a continuación no deben ser consideradas exhaustivas pero son representativas de las clases de fármacos con los que se debe tener precaución.

Interacciones relativas a abacavir

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

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 no tiene efectos sobre el metabolismo del etanol.

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

En un estudio farmacocinético, la administración de 600 mg de abacavir dos veces al día con metadona dio lugar a una reducción del 35% en la C_{max} de abacavir y a un retraso de 1 hora en el valor de t_{max} , permaneciendo el AUC inalterada. Los cambios en la farmacocinética de abacavir no se consideran relevantes desde el punto de vista clínico. En este ensayo, abacavir incrementó el aclaramiento sistémico medio de la metadona en un 22%. Por tanto, no se puede excluir la inducción de enzimas metabolizantes. En los pacientes tratados con metadona y abacavir debe controlarse la evidencia de síntomas de abandono que indican una infra-dosificación, ya que ocasionalmente se requiere volver a determinar la dosis de metadona.

Interacciones relativas a lamivudina

La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al limitado metabolismo y unión a proteínas plasmáticas y al casi total aclaramiento renal. Debe considerarse la posibilidad de interacción con otros medicamentos administrados al mismo tiempo que la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas, particularmente cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa, en especial mediante el sistema de transporte catiónico, por ejemplo trimetoprim. Otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan sólo en parte por este mecanismo, y se demostró que no hay interacción con lamivudina. Los análogos de nucleósido (por ej. zidovudina y didanosina) no se metabolizan por este mecanismo y es improbable que interaccionen con lamivudina.

La administración de trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg da lugar a un aumento en un 40% de la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprim. No obstante, a menos que el paciente tenga una insuficiencia renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina. La farmacocinética de trimetoprim o sulfametoxazol no se ve afectada. Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente. Debe evitarse la administración conjunta de la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas con elevadas dosis de cotrimoxazol para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) y la toxoplasmosis.

Hasta que se disponga de más información, no se recomienda la administración conjunta de lamivudina con foscarnet o ganciclovir por vía intravenosa.

Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de Zalcitabina cuando ambos medicamentos se utilizan al mismo tiempo. Por lo tanto no se recomienda la utilización de la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas en combinación con Zalcitabina.

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas durante el embarazo. No se ha establecido la seguridad de abacavir y lamivudina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales con abacavir y lamivudina han demostrado que existe toxicidad reproductiva.

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus niños bajo ninguna circunstancia con el fin de evitar la transmisión del VIH. Lamivudina se excreta en leche humana a concentraciones similares a las encontradas en el suero. Es de esperar que abacavir se excrete también en la leche humana, aunque este hecho no ha sido confirmado. Por lo tanto, se recomienda que las madres no amamenten a sus niños mientras están recibiendo tratamiento con la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se deben tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas al considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas para la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas 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.

Hipersensibilidad a abacavir

En los ensayos clínicos, aproximadamente el 5% de los individuos que reciben abacavir desarrolló una reacción de hipersensibilidad. En ensayos clínicos realizados con abacavir 600 mg una vez al día, la tasa de hipersensibilidad comunicada permaneció dentro del rango establecido para abacavir 300 mg dos veces al día.

Alguna de estas reacciones de hipersensibilidad 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, no obstante han tenido lugar reacciones de hipersensibilidad sin erupción o fiebre.

Los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad a abacavir se resumen a continuación. Éstos se han identificado a partir, bien de ensayos clínicos, bien del seguimiento de farmacovigilancia tras la comercialización. Se señalan en **negrita** los signos y síntomas comunicados **en al menos el 10% de los pacientes** con una reacción de hipersensibilidad.

Cutáneos

Erupción (generalmente maculopapular o urticariforme)

Tracto gastrointestinal

Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, úlceras bucales

Tracto respiratorio

Disnea, tos, dolor de garganta, síndrome de distress respiratorio en el adulto, fallo respiratorio

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

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 abacavir, 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 el tratamiento. Durante los dos primeros meses se requiere una estrecha supervisión médica, debiendo programarse una consulta con el paciente cada dos semanas.

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 la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas de forma regular.

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 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 la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas y nunca deben volver a ser tratados con la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir.**

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 abacavir 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 abacavir 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 abacavir. 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 abacavir 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.

PHARMA

Muchas de las reacciones enumeradas a continuación se producen frecuentemente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción) en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, en los pacientes con cualquiera de estos síntomas debe evaluarse cuidadosamente la aparición de esta reacción de hipersensibilidad. Si se ha interrumpido el tratamiento con la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas en los pacientes por haber experimentado cualquiera de estos síntomas y se decide reiniciar el tratamiento con un medicamento que contenga abacavir, esto debe realizarse teniendo en cuenta que la asistencia médica esté fácilmente disponible. Muy raramente se han comunicado casos de eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson y necrosis epidérmica tóxica en los que no se puede descartar hipersensibilidad a abacavir. En estos casos debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir.

A continuación se presentan las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con abacavir o lamivudina, clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema corporal	Abacavir	Lamivudina
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		<i>Poco frecuentes:</i> Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia <i>Muy raras:</i> Aplasia eritrocitaria pura
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Frecuentes:</i> hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	<i>Frecuentes:</i> anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes:</i> dolor de cabeza	<i>Frecuentes:</i> Dolor de cabeza, insomnio <i>Muy raras:</i> Se han comunicado casos de neutropenia periférica (o parestesia)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		<i>Frecuentes:</i> Tos, síntomas nasales
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> náuseas, vómitos, diarrea <i>Raras:</i> se han comunicado casos de pancreatitis si bien no es seguro que exista una relación causal con el tratamiento con abacavir	<i>Frecuentes:</i> Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea <i>Raras:</i> Aumento de la amilasa en suero. Se han comunicado casos de pancreatitis
Trastornos hepatobiliares		<i>Poco frecuentes:</i> Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT), <i>Raras:</i> Hepatitis
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> erupción (sin síntomas sistémicos) <i>Muy raras:</i> eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica	<i>Frecuentes:</i> erupción, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		<i>Frecuentes:</i> Artralgia, alteraciones musculares <i>Raras:</i> Rabdomiolisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	<i>Frecuentes:</i> fiebre, letargo, fatiga	<i>Frecuentes:</i> fatiga, malestar, fiebre

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.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo). La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia.

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

Sobredosis

No se han identificado síntomas o signos específicos tras una sobredosis aguda con abacavir o lamivudina aparte de las enumeradas como reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se vigilará al paciente para determinar la toxicidad y se aplicará el tratamiento de soporte estándar que sea necesario. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque ello no se ha estudiado. Se desconoce si abacavir puede eliminarse por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INTI). Código ATC: J05AR02.

Mecanismo de acción: Abacavir y lamivudina son INTI e inhibidores selectivos potentes del VIH-1 y del VIH-2. Abacavir y lamivudina se metabolizan secuencialmente por kinasas intracelulares a los respectivos 5'-trifosfato (TP), que son el grupo activo. Lamivudina-TP y carbovir-TP (la forma trifosfato activa de abacavir) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa (TI) del VIH. Sin embargo, su actividad antiviral principal tiene lugar mediante incorporación de la forma monofosfato en la cadena del ADN viral, terminando la cadena. Los trifosfatos de abacavir y lamivudina muestran una afinidad significativamente menor por las ADN polimerasas de la célula huésped.

Lamivudina ha mostrado un elevado sinergismo con zidovudina, inhibiendo la replicación del VIH en cultivos celulares. Abacavir muestra sinergia *in vitro* en combinación con amprenavir, nevirapina y zidovudina. Ha demostrado ser aditivo en combinación con didanosina, estavudina y lamivudina.

Resistencia *in vitro*: La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de un cambio de aminoácido en M184I ó, más frecuentemente, en M184V cerca del centro activo de la transcriptasa inversa viral (TI).

Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 resistentes a abacavir y se han relacionado con cambios genotípicos específicos en la región del codon (codones M184V, K65R, L74V e Y115F) de la TI. La resistencia viral a abacavir se desarrolla relativamente despacio *in vitro*, precisando múltiples mutaciones para un aumento clínicamente significativo en la CE_{50} sobre el virus de tipo salvaje.

Resistencia *in vivo* (pacientes no tratados previamente): Las variantes M184V ó M184I aparecen en pacientes infectados con VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina.

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

Tratamiento	Abacavir + la combinación a dosis fija de (Lamivudina / Zidovudina 150 mg / 300 mg)	Abacavir + Lamivudina + INNTI	Abacavir + Lamivudina + IP (o IP/ritonavir)	Total
Número de pacientes	282	1094	909	2.285
Número de fracasos virológicos	43	90	158	306
Número de genotipos en tratamiento	40 (100%)	51 (100%) ¹	141 (100%)	232 (100%)

K65R	0	1 (2%)	2 (1%)	3 (1%)
L74V	0	9 (18%)	3 (2%)	12 (5%)
Y115F	0	2 (4%)	0	2 (1%)
M184V/I	34 (85%)	22 (43%)	70 (50%)	126 (54%)
MATs²	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Incluye tres fracasos no virológicos y cuatro fracasos virológicos no confirmados.

2. Número de pacientes con ≥ 1 Mutaciones de Análogos de Timidina (MATs).

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

Resistencia in vivo (pacientes tratados previamente): Las variantes M184V ó M184I emergen en pacientes infectados con VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina y le confieren alta resistencia a lamivudina. Los datos *in vitro* disponibles sugieren que a pesar de la aparición de M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina como parte de la terapia antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy limitados y no permiten obtener conclusiones fiables al respecto. En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTIs con actividad a mantener el tratamiento con lamivudina. Por tanto, a pesar de la aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina sólo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros INTIs activos.

Se ha demostrado una reducción de susceptibilidad a abacavir clínicamente significativa en aislados clínicos de pacientes con replicación viral no controlada que han sido pretratados y son resistentes a otros inhibidores de nucleósido. En un meta-análisis de cinco ensayos clínicos donde se añadió ABC para intensificar el tratamiento, de 166 pacientes, 123 (74%) presentaron M184V/I, 50 (30%) presentaron T215Y/F, 45 (27%) presentaron M41L, 30 (18%) presentaron K70R y 25 (15%) presentaron D67N. K65R no apareció y L74V e Y115F fueron poco frecuentes (<3%). El modelo de regresión logística del valor

PHARMA

predictivo para el genotipo (ajustado según el ARN del VIH-1 plasmático basal [ARNv], el recuento de células CD4+, el número y duración de los tratamientos antirretrovirales previos) mostró que la presencia de 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a ITIAN se relacionó con la respuesta reducida en la Semana 4 ($p=0,015$) o 4 o más mutaciones en la Semana 24 ($p<0,012$). Además, la inserción de un complejo en la posición 69 o la mutación Q151M, frecuentemente encontrada en combinación con A62V, V75I, F77L y F116Y, causa un alto nivel de resistencia a abacavir.

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

Resistencia fenotípica y resistencia cruzada: La resistencia fenotípica a abacavir requiere M184V con al menos otra mutación seleccionada con abacavir, o M184V con múltiples TAMS. La resistencia cruzada fenotípica a otros INTI con la mutación M184V ó M184I sola es limitada. Zidovudina, didanosina, estavudina y tenofovir mantienen su actividad antirretroviral frente a esas variantes del VIH-1. La presencia de M184V con K65R provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, tenofovir, didanosina y lamivudina, mientras que M184V con L74V provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, didanosina y lamivudina. La presencia de M184V con Y115F provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir y lamivudina. El empleo adecuado de abacavir puede realizarse siguiendo los algoritmos de resistencia actualmente recomendados.

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

Experiencia clínica

Pacientes no tratados previamente

Se ha investigado el régimen de tratamiento de una vez al día de abacavir y lamivudina en un ensayo de 48 semanas, multicéntrico, doble-ciego, controlado (CNA30021) con 770 adultos infectados por el VIH, no tratados previamente. Estos fueron principalmente pacientes infectados por el VIH asintomáticos (CDC estado A). Fueron asignados aleatoriamente para recibir 600 mg de abacavir (ABC) una vez al día o 300 mg de abacavir dos veces al día, ambos en combinación con 300 mg de lamivudina una vez al día y 600 mg de efavirenz una vez al día. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Respuesta Viroológica en base a ARN VIH-1 Plasmático < 50 copias/ml en la Semana 48 Población Expuesta -ITT		
Régimen de tratamiento	ABC una vez al día (N = 384)	ABC dos veces al día (N = 386)
Respuesta virológica	253/384 (66%)	261/386 (68%)

Se observó un éxito clínico similar en ambos regímenes (punto estimado para la diferencia de tratamiento: -1,7; 95% IC -8,4; 4,9). De estos resultados, se puede concluir con un 95% de confianza, que la diferencia real no es mayor de un 8,4% a favor del régimen de dos veces al día. Esta diferencia potencial es suficientemente pequeña para concluir la no-inferioridad del régimen de abacavir una vez al día respecto al régimen de abacavir dos veces al día.

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

Pacientes tratados con anterioridad

En el ensayo CAL30001, 182 pacientes con fallo virológico tratados con anterioridad fueron asignados aleatoriamente y recibieron tratamiento con la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas una vez al día o abacavir 300 mg dos veces al día más lamivudina 300 mg una vez al día, ambos en combinación con tenofovir y un IP o un INNTI durante 48 semanas. Los resultados indican que el grupo tratado con la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas fue no-inferior al grupo tratado con abacavir dos veces al día, basado en reducciones similares del ARN del VIH-1 medido como el área bajo la curva medio menos el basal (AAUCMB, $-1,65 \log_{10}$ copias/ml versus $-1,83 \log_{10}$ copias/ml respectivamente, 95% IC $-0,13; 0,38$). Las proporciones de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml (50% frente a 47%) y < 400 copias/ml (54% frente a 57%) fueron también similares en cada grupo (población ITT). No obstante, estos resultados deben interpretarse con precaución ya que en este ensayo sólo se incluyeron pacientes tratados previamente de forma moderada, con desequilibrio entre ambos grupos en relación con la carga viral basal.

En el ensayo ESS30008, 260 pacientes con supresión virológica en un régimen terapéutico de primera línea con abacavir 300 mg más lamivudina 150 mg, ambos administrados dos veces al día y un IP o un INNTI, fueron asignados aleatoriamente para continuar este régimen o cambiar a la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas, más un IP o un INNTI durante 48 semanas. Los resultados indicaron que el grupo tratado con la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas fue asociado con un similar resultado virológico (no-inferior) comparado con el grupo tratado con abacavir más lamivudina, basado en las proporciones de individuos con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml (90% y 85% respectivamente, 95% IC $-2,7; 13,5$).

Propiedades farmacocinéticas

Los tabletas de combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina (FDC) han mostrado ser bioequivalentes a lamivudina y abacavir administrados por separado. Esto se demostró en un ensayo de bioequivalencia, de dosis única, cruzado de 3 vías, de FDC en ayunas, en comparación con la administración de dos tabletas de abacavir 300 mg, más dos tabletas de lamivudina 150 mg (en ayunas), y en comparación con FDC administrado con una comida rica en grasas, en voluntarios sanos (n=30). En el estado de ayuno, no hubo diferencias significativas entre los distintos componentes en cuanto a la cantidad absorbida medida como el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas-tiempo (AUC) y el pico de concentración máxima (C_{max}). Se ha observado que el efecto de los alimentos no es clínicamente significativo tras la administración de FDC en el estado de ayuno y con alimentos. Estos resultados indican que FDC puede tomarse con o sin alimentos. Las propiedades farmacocinéticas de lamivudina y abacavir están descritas a continuación.

Absorción

Abacavir y lamivudina se absorben bien y rápidamente en el tracto gastrointestinal tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta de abacavir y lamivudina por vía oral en adultos es de, aproximadamente, el 83% y del 80 – 85% respectivamente. El tiempo medio hasta las concentraciones séricas máximas (t_{max}) es de aproximadamente 1,5 horas y 1 hora para abacavir y lamivudina respectivamente. Tras una dosis única de 600 mg de abacavir, la C_{max} media (CV) es $4,26 \mu\text{g/ml}$ (28%) y el AUC_{∞} medio (CV) es $11,95 \mu\text{g.h/ml}$ (21%). Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg/día de lamivudina por vía oral, durante 7 días, la C_{max} media (CV) en estado de equilibrio es $2,04 \mu\text{g/ml}$ (26%) y el AUC_{24} medio (CV) es $8,87 \mu\text{g.h/ml}$ (21%).

Distribución

Los ensayos realizados con abacavir y lamivudina administrados por vía intravenosa mostraron que el volumen aparente medio de distribución es 0,8 y 1,3 l/kg, respectivamente. Los estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas indican que abacavir se une sólo en una proporción baja a moderada (~49%) a las proteínas del plasma humano a concentraciones terapéuticas. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra *in vitro* una unión a proteínas plasmáticas limitada (< 36%). Esto indica una escasa probabilidad de interacciones con otros medicamentos por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.

Los datos muestran que abacavir y lamivudina penetran en el sistema nervioso central (SNC) y alcanzan el líquido cefalorraquídeo (LCR). Ensayos realizados con abacavir muestran una relación LCR con respecto al AUC plasmática entre el 30 y el 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas son 9 veces superiores a la CI_{50} de abacavir de $0,08 \mu\text{g/ml}$ ó $0,26 \mu\text{M}$ cuando se administran 600 mg de abacavir dos veces al día. Las relaciones medias de concentración en LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2 - 4 horas de la administración por vía oral fueron, aproximadamente, de 12%. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el SNC de lamivudina y su relación con la eficacia clínica.

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 mediante la alcohol deshidrogenasa y por glucuronidación para producir el ácido 5'-carboxílico y el 5'-glucurónido que representan alrededor del 66% de la dosis excretada en la orina.

El metabolismo de lamivudina constituye una vía menor de eliminación. El aclaramiento de lamivudina se realiza predominantemente mediante excreción renal del fármaco inalterado. La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5 - 10%).

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.

La semivida de eliminación de lamivudina observada es de 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (> 70%) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Ensayos realizados en pacientes con insuficiencia renal, demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Se precisa reducción de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.

Farmacocinética intracelular

En un ensayo con 20 pacientes infectados por el VIH que recibían 300 mg de abacavir dos veces al día, con una única toma de 300 mg en las 24 horas previas al período de muestreo, la media geométrica de la vida media terminal del carbovir-TP intracelular en el estado de equilibrio fue de 20,6 horas, en comparación con la media geométrica de la vida media plasmática de abacavir en este ensayo de 2,6 horas. En un ensayo cruzado con 27 pacientes infectados por el VIH, las exposiciones a carbovir-TP intracelular fueron mayores para el régimen de abacavir de 600 mg una vez al día ($AUC_{24,ss}$ + 32%, $C_{max24,ss}$ + 99% y C_{min} + 18%) en comparación con el régimen de abacavir de 300 mg dos veces al día. Para pacientes que recibían 300 mg de lamivudina una vez al día, la media geométrica de la vida media terminal de lamivudina-TP se prolongó a 16-19 horas, en comparación con la media geométrica de la vida plasmática de lamivudina de 5 a 7 horas. En

PHARMA

un ensayo cruzado con 60 voluntarios sanos, los parámetros farmacocinéticos de lamivudina-TP intracelular fueron similares ($AUC_{24,ss}$ y $C_{max24,ss}$) o menores ($C_{min} - 24\%$) para el régimen de lamivudina de 300 mg una vez al día en comparación con el régimen de lamivudina de 150 mg dos veces al día. En general, estos datos apoyan el empleo de 300 mg de lamivudina y 600 mg de abacavir una vez al día para el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH. Adicionalmente, se ha demostrado la eficacia y seguridad de esta combinación administrada una vez al día en un ensayo clínico pivotal (CNA30021- ver Experiencia Clínica).

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática: No se dispone de datos sobre el uso de la combinación a dosis fija de Sulfato de Abacavir 600 mg / Lamivudina 300 mg tabletas en pacientes con insuficiencia hepática. Se han obtenido datos farmacocinéticos para abacavir y lamivudina de por separado.

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. Se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) que recibieron una dosis única de 600 mg de abacavir. Los resultados indicaron que, por término medio, el 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 insuficiencia hepática leve debido a la variabilidad sustancial de la exposición a abacavir.

Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática.

Pacientes con insuficiencia renal: Se han obtenido datos farmacocinéticos para abacavir y lamivudina de por separado. 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. Ensayos con lamivudina demuestran que las concentraciones plasmáticas (AUC) están aumentadas en pacientes con disfunción renal debido a la disminución del aclaramiento. Se requiere una reducción de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.

Pacientes de edad avanzada: No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se dispone de datos en animales sobre los efectos de la combinación de abacavir y lamivudina, a excepción de un resultado negativo en el test de micronúcleos en ratas *in vivo*.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Ni abacavir, ni lamivudina son mutagénicas en pruebas con bacterias pero, como muchos análogos de nucleósidos, muestran actividad en pruebas *in vitro* en mamíferos tales como el ensayo de linfoma de ratón. Este hecho es concordante con la actividad conocida de otros análogos de nucleósidos. Los resultados de un test de micronúcleos en ratas *in vivo* con abacavir y lamivudina en combinación fueron negativos.

Lamivudina no ha mostrado actividad genotóxica en estudios *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas hasta 30 - 40 veces más elevadas que las concentraciones plasmáticas clínicas. Abacavir tiene una débil posibilidad de originar lesiones cromosómicas tanto *in vitro* como *in vivo* a las concentraciones elevadas estudiadas.

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de una combinación de abacavir y lamivudina. En estudios de carcinogenicidad a largo plazo por vía oral realizados con ratas y ratones se demostró la ausencia de potencial carcinogénico de lamivudina. 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 glándula tiroidea de machos de rata y 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.

Toxicidad a dosis repetidas

En los estudios toxicológicos, 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.

Toxicología en la reproducción

En estudios de toxicidad reproductiva en animales se observó que lamivudina y abacavir atraviesan la placenta.

Lamivudina no resultó ser teratogénica en los estudios con animales pero existieron indicios de un incremento en las muertes embrionarias tempranas en conejos con exposiciones sistémicas relativamente bajas, comparables a las alcanzadas en humanos. En las ratas no se observó un efecto similar, incluso con una exposición sistémica muy elevada.

Se demostró la existencia de toxicidad debida a abacavir para el embrión en desarrollo y para el feto en ratas pero no en conejos. Estos hallazgos incluyeron una disminución del peso corporal fetal, edema fetal, un aumento de las variaciones en el esqueleto/malformaciones, muertes intrauterinas prematuras y abortos. No se puede extraer ninguna conclusión con respecto al potencial teratogéno de abacavir debido a su toxicidad embriofetal.

En un estudio de fertilidad realizado en ratas, se ha demostrado que abacavir y lamivudina carecen de efecto alguno sobre la fertilidad de machos o hembras.

Período de validez

24 Meses

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original.

Envase

Frasco de HDPE de 30 tabletas.

Bibliografía

1. Resumen de las Características del Producto de Kivexa Tabletts (GSK, UK)

PHARMA