

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Abacavir/Lamivudina Mylan 600 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene abacavir hidrocloreto equivalente a 600 mg de abacavir, y 300 mg de lamivudina.

Excipiente(s) con efecto conocido: amarillo anaranjado (E110) 1,4 mg por comprimido

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película con forma de cápsula modificada, de color naranja, biconvexos, de 20,6 mm x 9,1 mm, marcados con “300” en una cara y “600” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Abacavir/Lamivudina Mylan está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños que pesen al menos 25 kg infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (ver secciones 4.4 y 5.1).

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

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

Posología en adultos, adolescentes y niños que pesen al menos 25 kg:

La dosis recomendada de Abacavir/Lamivudina Mylan es de un comprimido una vez al día.

Niños por debajo de 25 kg:

Abacavir/Lamivudina Mylan no debe administrarse en niños que pesen menos de 25 kg, debido a que el comprimido tiene una dosis fija que no puede reducirse.

Abacavir/Lamivudina Mylan es un comprimido de dosis fija y no debe prescribirse a pacientes que requieran ajustes de dosis. En los casos en que sea necesaria una interrupción del tratamiento o un ajuste de la 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 ficha técnica individual de estos medicamentos.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. No existen datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, por lo tanto, el uso de Abacavir/lamivudina Mylan no se recomienda a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática leve (escala de Child-Pugh 5–6), es necesaria una vigilancia exhaustiva de los niveles de plasma de abacavir si es factible (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No está recomendado el uso de Abacavir/Lamivudina Mylan en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min ya que no se puede hacer el ajuste de la dosis necesario (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada, por lo tanto, el empleo de abacavir/lamivudina no está recomendado a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada se requiere una estrecha monitorización y si es posible se recomienda una monitorización de la concentración plasmática de abacavir (ver secciones 4.4 y 5.2). Abacavir/lamivudina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de abacavir/lamivudina en niños que pesen menos de 25 kg no se han establecido.

Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no puede hacerse ninguna recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral.

Abacavir/lamivudina Mylan se puede tomar con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Ver secciones 4.4 y 4.8.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se incluyen en esta sección las advertencias y precauciones especiales relativas a abacavir y lamivudina. No hay advertencias y precauciones adicionales relativas a abacavir/lamivudina.

Reacciones de hipersensibilidad (ver también sección 4.8):

Abacavir está asociado a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS; ver sección 4.8) caracterizadas

por fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican afectación multiorgánica. Se han observado RHS con abacavir, algunas potencialmente mortales, y en algunos casos mortales, cuando no se han tratado adecuadamente.

El riesgo de RHS con abacavir es alto en los pacientes portadores del alelo HLA-B*5701. Sin embargo, las RHS con abacavir se han notificado con menor frecuencia en pacientes que no son portadores de este alelo.

Por tanto, se debe seguir lo siguiente:

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

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

En casi todas las RHS aparecen fiebre y/o erupción cutánea. Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las RHS a abacavir se describen en detalle en la sección 4.8 (Descripción de reacciones adversas seleccionadas) e incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales. Es importante destacar que dichos síntomas **pueden dar lugar a que se diagnostique equivocadamente una RHS como una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis.**

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

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

Peso y parámetros metabólicos

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

Pancreatitis

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

Riesgo de fracaso virológico

- Terapia triple con nucleósidos: Se han notificado tasas de fracaso virológico elevadas y aparición de resistencias en una fase temprana cuando abacavir y lamivudina se combinaron con tenofovir disoproxil fumarato, con una pauta de administración una vez al día.
- El riesgo de fracaso virológico con abacavir/lamivudina puede ser mayor que con otras opciones terapéuticas (ver sección 5.1).

Enfermedad hepática.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de abacavir/lamivudina en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Abacavir/lamivudina no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver secciones 4.2 y 5.2).

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, tienen una mayor frecuencia de anomalías funcionales hepáticas durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser monitorizados de acuerdo con la práctica estándar. Si hay pruebas de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Pacientes con infección concomitante crónica por el virus de la hepatitis B o C

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antivírico concomitante para hepatitis B o C, consúltese también la ficha técnica correspondiente de estos medicamentos.

Si se utiliza lamivudina de forma concomitante para el tratamiento de la infección por VIH y el virus de la hepatitis B (VHB), puede encontrarse información adicional relativa al uso de lamivudina en el tratamiento de la infección por el VHB en la ficha técnica de los medicamentos que contengan lamivudina y estén indicados para el tratamiento de la infección por el VHB.

Si se interrumpe el tratamiento con Abacavir/Lamivudina Mylan en pacientes coinfectados por el VHB, se recomienda hacer una monitorización periódica de las pruebas funcionales hepáticas y de los marcadores de la replicación del VHB, ya que la retirada de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis (ver la ficha técnica de los medicamentos que contenga lamivudina y estén indicados para el tratamiento de la infección por el VHB).

Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales

reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsiones, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleótidos y nucleósidos que presenten signos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente signos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las actuales recomendaciones nacionales de empleo del tratamiento antirretroviral para prevenir la transmisión vertical del VIH en mujeres embarazadas.

Síndrome de reactivación inmune

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

Osteonecrosis

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

Infecciones oportunistas

Los pacientes deben saber que ni abacavir/lamivudina ni ningún otro tratamiento antirretroviral curan la infección por VIH, y que todavía pueden contraer infecciones oportunistas y padecer 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 al VIH.

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 refutar una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto de miocardio. Hasta la fecha, no hay un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. Cuando se prescriba Abacavir/Lamivudina, se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej., tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia).

Interacciones con otros medicamentos

Abacavir/Lamivudina Mylan no debe tomarse con ningún otro medicamento que contenga lamivudina ni con medicamentos que contengan emtricitabina.

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina (ver sección 4.5).

Excipientes

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Abacavir/Lamivudina Mylan contiene abacavir y lamivudina, por tanto, cualquiera de las interacciones identificadas para estos individualmente son relevantes para Abacavir/Lamivudina Mylan. Los ensayos clínicos han mostrado que no hay interacciones significativas desde el punto de vista clínico entre abacavir y lamivudina.

Abacavir es metabolizado por enzimas UDP-glucuroniltransferasas (UGT) y alcohol deshidrogenasas; la administración concomitante de inductores o inhibidores de las enzimas UGT o con compuestos eliminados a través de la alcohol-deshidrogenasa puede alterar la exposición a abacavir. Lamivudina se elimina por vía renal. La secreción renal activa de lamivudina en la orina está mediada por transportadores de cationes orgánicos (TCO); la administración conjunta de lamivudina con inhibidores de los TCO puede aumentar la exposición a lamivudina.

Abacavir y lamivudina no son metabolizados significativamente por enzimas del citocromo P450 (como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6), ni tampoco inhiben o inducen este sistema enzimático. Por lo tanto, es escaso el potencial de interacciones con antirretrovirales inhibidores de la proteasa, inhibidores no nucleosídicos y otros medicamentos metabolizados por las principales enzimas del citocromo P450.

Abacavir/Lamivudina Mylan no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina (ver sección 4.4).

La siguiente lista no se debe considerar exhaustiva, pero es representativa de las clases estudiadas.

Fármacos por área terapéutica	Interacción Cambio en la media geométrica (%) (posible mecanismo)	Recomendación relativa a la administración concomitante
MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES		
Didanosina/Abacavir	Interacción no estudiada.	No se requiere un ajuste de la dosis.
Didanosina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Zidovudina/Abacavir	Interacción no estudiada.	
Zidovudina/Lamivudina Zidovudina 300 mg en dosis única Lamivudina 150 mg en dosis única	Lamivudina: AUC ↔ Zidovudina: AUC ↔	
Emtricitabina/Lamivudina		Debido a las similitudes, Abacavir/Lamivudina Mylan no debe ser administrado de forma concomitante con otros análogos de citidina, como emtricitabina.
MEDICAMENTOS ANTIINFECCIOSOS		
Trimetoprima/sulfametoxazol	Interacción no estudiada.	No es necesario ajustar la dosis

(Cotrimoxazol)/Abacavir		de Abacavir/Lamivudina Mylan.
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg en dosis única)	Lamivudina: AUC ↑40 % Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibición del transportador de cationes orgánicos)	Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deben ser monitorizados clínicamente. No se han estudiado dosis altas de trimetoprima/sulfametoxazol para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) y la toxoplasmosis, por lo que se debe evitar.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción de UGT.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de la dosis.
Rifampicina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
ANTICONVULSIVANTES		
Fenobarbital/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción de UGT.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de la dosis.
Fenobarbital/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Fenitoína/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción de UGT.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de la dosis. Monitorizar las concentraciones de fenitoína.
Fenitoína/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
ANTIISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2 DE HISTAMINA)		
Ranitidina/Abacavir	Interacción no estudiada.	No se requiere un ajuste de la dosis.
Ranitidina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa poco probable. Ranitidina se elimina solo en parte por el sistema renal de	

	transporte de cationes orgánicos.	
Cimetidina/Abacavir	Interacción no estudiada.	No se requiere un ajuste de la dosis.
Cimetidina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa poco probable. Cimetidina se elimina solo en parte por el sistema renal de transporte de cationes orgánicos.	
CITOTÓXICOS		
Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Lamivudina <i>in vitro</i> inhibe la fosforilación intracelular de cladribina y supone un posible riesgo de pérdida de eficacia de cladribina si se combinan en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también respaldan una posible interacción entre lamivudina y cladribina.	Por lo tanto, se desaconseja el uso concomitante de lamivudina con cladribina (ver sección 4.4).
OPIOIDES		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg una vez al día durante 14 días/600 mg en dosis única, a continuación, 600 mg dos veces al día durante 14 días)	Abacavir: AUC ↔ $C_{m\acute{a}x} \downarrow 35 \%$ Metadona: CL/F $\uparrow 22 \%$	No es necesario ajustar la dosis de Abacavir/Lamivudina Mylan. El ajuste de la dosis de metadona es poco probable en la mayoría de los pacientes; a veces puede ser necesario el reajuste de la dosis de metadona.
Metadona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
RETINOIDES		
Compuestos retinoides (ej. isotretinoína)/Abacavir	Interacción no estudiada. Posible interacción dado que comparten la misma vía de eliminación a través de la alcohol-deshidrogenasa	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de la dosis.
Compuestos retinoides (ej. isotretinoína)/Lamivudina No hay estudios de interacciones farmacológicas	Interacción no estudiada.	
MISCELÁNEA		
Etanol/Abacavir (0,7 g/kg en dosis única/600 mg	Abacavir: AUC $\uparrow 41 \%$ Etanol: AUC ↔	No se requiere un ajuste de la dosis.

en dosis única)	(Inhibición de la alcohol-deshidrogenasa)	
Etanol/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Solución de sorbitol (3,2 g, 10,2 g y 13,4 g)/lamivudina	Solución oral de lamivudina de 300 mg en dosis única Lamivudina: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{máx} ↓ 28 %; 52 %, 55 %.	Siempre que sea posible, evite la administración concomitante prolongada de Abacavir/Lamivudina Mylan con medicamentos que contengan sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p. ej., xilitol, manitol, lactitol o maltitol). Considere la realización de un control más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración concomitante prolongada.

Abreviaturas: ↑ = aumento; ↓ = disminución; ↔ = ningún cambio significativo; AUC = área bajo la curva de la concentración en función del tiempo; C_{máx} = concentración máxima observada; CL/F = aclaramiento oral aparente.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en mujeres embarazadas y en consecuencia, para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos en animales, así como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

Estudios con abacavir en animales han mostrado toxicidad para el desarrollo embrionario en ratas, pero no en conejos. Los estudios en animales con lamivudina mostraron un aumento en las muertes embrionarias tempranas en conejos pero no en ratas (ver sección 5.3). Los principios activos de abacavir/lamivudina pueden inhibir la replicación del ADN celular y se ha mostrado que abacavir es carcinogénico en modelos animales (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos datos. En los seres humanos, se ha mostrado que existe transferencia placentaria de abacavir y lamivudina.

En mujeres embarazadas tratadas con abacavir, más de 800 casos de exposición después del primer trimestre y más de 1.000 casos de exposición después del segundo y tercer trimestre indican que no hay malformaciones ni efectos fetales/neonatales. En mujeres embarazadas tratadas con lamivudina, más de 1.000 casos de exposición después del primer trimestre y más de 1.000 casos de exposición después del segundo y tercer trimestre indican que no hay malformaciones ni efectos fetales/neonatales. No existen datos sobre el uso de abacavir/lamivudina en el embarazo, sin embargo, sobre la base de estos datos, el riesgo de malformaciones en los seres humanos es poco probable.

Para las pacientes coinfectadas con hepatitis que estén siendo tratadas con un medicamento que contenga lamivudina, como Abacavir/Lamivudina Mylan, y posteriormente se queden embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una recurrencia de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina.

Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* que los análogos de nucleósidos y nucleótidos causan daño mitocondrial de diferente grado. Se han notificado casos de disfunción mitocondrial en lactantes sin infección por VIH expuestos durante la gestación y/o tras el nacimiento a análogos de nucleósidos (ver sección 4.4).

Lactancia

Abacavir y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Abacavir también se excreta en la leche materna.

Sobre la base de los datos de más de 200 parejas madre-hijo tratadas contra el VIH, se puede afirmar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas contra el VIH son muy bajas (< 4 % de las concentraciones séricas maternas) y disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de abacavir y lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad.

Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

Estudios en animales mostraron que ni abacavir ni lamivudina han tenido ningún efecto sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se deben tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de abacavir/lamivudina al considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con abacavir/lamivudina concordaron con el perfil de seguridad conocido de abacavir y lamivudina cuando se administran como medicamentos por separado. En el caso de muchas de estas reacciones adversas, no está claro si están relacionadas con el principio activo o con la gran variedad de medicamentos utilizados en el control de la infección por VIH, o si son consecuencia del proceso patológico subyacente.

Muchas de las reacciones adversas incluidas en la tabla a continuación se producen frecuentemente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción cutánea) en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, se debe evaluar estrechamente a los pacientes con alguno de estos síntomas para detectar la presencia de dicha hipersensibilidad (ver sección 4.4). Muy raramente se han notificado casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, en los que no pudo descartarse hipersensibilidad a abacavir. En tales circunstancias, se debe interrumpir permanentemente la administración de medicamentos que contengan abacavir.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con abacavir o lamivudina, clasificadas por sistema u 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 < 1/1000), muy raras (< 1/10.000).

Sistema u órgano	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 <i>Muy raras:</i> acidosis láctica	<i>Muy raras:</i> acidosis láctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Frecuentes:</i> anorexia	
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes:</i> cefalea	<i>Frecuentes:</i> cefalea, insomnio <i>Muy raras:</i> se han notificado casos de neuropatía 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 notificado casos de pancreatitis, si bien la relación causal con el tratamiento con abacavir es incierta	<i>Frecuentes:</i> náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea <i>Raras:</i> aumento de la amilasa en suero. Se han notificado casos de pancreatitis
Trastornos hepatobiliares		<i>Poco frecuentes:</i> aumento transitorio de las enzimas hepáticas (AST, ALT) <i>Raras:</i> hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> erupción cutánea (sin síntomas sistémicos) <i>Muy raras:</i> eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	<i>Frecuentes:</i> erupción cutánea, alopecia <i>Raras:</i> angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		<i>Frecuentes:</i> artralgia, trastornos musculares <i>Raras:</i> rabdomiólisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Frecuentes:</i> fiebre, letargo, fatiga	<i>Frecuentes:</i> fatiga, malestar general, fiebre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad a abacavir

Los signos y síntomas de las RHS se describen a continuación. Estos se han identificado en los ensayos clínicos o en la farmacovigilancia poscomercialización. Los notificados en **al menos un 10 % de los pacientes** con una reacción de hipersensibilidad aparecen en negrita.

Casi todos los pacientes que padecen reacciones de hipersensibilidad tendrán fiebre y/o erupción cutánea (normalmente maculopapular o urticariforme) como parte del síndrome, sin embargo, algunas reacciones han tenido lugar sin erupción cutánea ni fiebre. Otros síntomas clave son de tipo gastrointestinal, respiratorio o inespecífico, como letargo y malestar general.

<i>Cutáneos</i>	Erupción cutánea (generalmente maculopapular o urticariforme)
<i>Digestivos</i>	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal , úlceras bucales
<i>Respiratorios</i>	Disnea, tos , dolor de garganta, síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria
<i>Miscelánea</i>	Fiebre, letargo, malestar general , edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
<i>Neurológicos/psiquiátricos</i>	Cefalea , parestesias
<i>Hematológicos</i>	Linfocitopenia
<i>Hepáticos/pancreáticos</i>	Valores elevados en las pruebas funcionales hepáticas , hepatitis, insuficiencia hepática
<i>Musculoesqueléticos</i>	Mialgia , raramente miólisis, artralgia, creatina fosfocinasa elevada
<i>Urológicos</i>	Creatinina elevada, insuficiencia renal

Los síntomas relacionados con esta RHS empeoran con el tratamiento prolongado, pueden ser potencialmente mortales y en casos raros, han sido fatales.

Reiniciar abacavir tras una RHS a abacavir resulta en una rápida reaparición de los síntomas en cuestión de horas. Esta recurrencia de la RHS es normalmente más grave que la presentación inicial y puede incluir una hipotensión potencialmente mortal y ocasionar la muerte. Han tenido lugar reacciones similares de forma infrecuente tras reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes que tuvieron solamente uno de los síntomas clave de hipersensibilidad (ver arriba) antes de interrumpir abacavir y en muy raras ocasiones también se han observado en pacientes que han reiniciado el tratamiento sin síntomas precedentes de RHS (p. ej., pacientes que anteriormente se habían considerado tolerantes a abacavir).

Parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral, pueden aumentar el peso y los niveles de lipidemia y glucemia (ver sección 4.4).

Síndrome de reactivación inmune

Al inicio del tratamiento antirretroviral de combinación, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la

enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Osteonecrosis

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

Población pediátrica

Los datos de seguridad para respaldar la administración una vez al día en la población pediátrica proceden del ensayo ARROW (COL105677), donde 669 pacientes (de 12 meses a ≤ 17 años) infectados por VIH-1 recibieron abacavir y lamivudina una o dos veces al día (ver sección 5.1). En esta población, 104 pacientes infectados por VIH-1 que pesaban al menos 25 kg recibieron abacavir y lamivudina como abacavir/lamivudina una vez al día. No se han identificado otros problemas de seguridad en la población pediátrica con la administración una o dos veces al día, en comparación con la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

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

En caso de sobredosis, se debe monitorizar al paciente para detectar signos de toxicidad (ver sección 4.8.) y administrar el tratamiento sintomático estándar que sea necesario. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosis, aunque esta opción no ha sido estudiada. Se desconoce si abacavir puede eliminarse por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, combinaciones de antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH. Código ATC: J05AR02.

Mecanismo de acción: Abacavir y lamivudina son INTI e inhibidores selectivos potentes de la replicación del VIH-1 y del VIH-2 (LAV2 y EHO). Abacavir y lamivudina son metabolizados secuencialmente por quinasas 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, lo cual resulta en la terminación de la cadena. Los trifosfatos de abacavir y lamivudina muestran una afinidad significativamente menor por las ADN-polimerasas de la célula huésped.

No se observaron efectos antagonistas *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes evaluados: didanosina, nevirapina y zidovudina) La actividad antiviral de abacavir en cultivo celular no se vio antagonizada cuando se combinó con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

(INTI) didanosina, emtricitabina, estavudina, tenofovir o zidovudina, el inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTI) nevirapina ni el inhibidor de la proteasa (IP) amprenavir.

Actividad antiviral in vitro

Se ha mostrado que tanto abacavir como lamivudina inhiben la replicación de cepas de laboratorio y aislados clínicos del VIH, en varios tipos celulares como líneas de linfocitos T transformados, líneas derivadas de monocitos/macrófagos y cultivos primarios de linfocitos de sangre periférica (LSP) activados y monocitos/macrófagos. La concentración de fármaco necesaria para conseguir el 50 % del efecto máximo sobre la replicación viral (CE_{50}) o la concentración inhibitoria del 50 % (CI_{50}) varió según el tipo de virus y célula hospedadora.

La CE_{50} media de abacavir contra las cepas de laboratorio del VIH-1IIB y VIH-1HXB2 estuvo comprendida entre 1,4 y 5,8 μM . Los valores de la CE_{50} mediana o media de lamivudina contra las cepas de laboratorio del VIH-1 estuvieron comprendidos entre 0,007 y 2,3 μM . La CE_{50} media contra las cepas de laboratorio del VIH-2 (LAV2 y EHO) varió de 1,57 a 7,5 μM con abacavir y de 0,16 a 0,51 μM con lamivudina.

Los valores de la CE_{50} de abacavir contra los subtipos del grupo M del VIH-1 (A-G) variaron desde 0,002 hasta 1,179 μM ; contra el grupo O, de 0,022 a 1,21 μM ; y contra cepas aisladas del VIH-2, de 0,024 a 0,49 μM . Con lamivudina, los valores de la CE_{50} contra subtipos del VIH-1 (A-G) fueron de 0,001 a 0,170 μM ; contra el grupo O, de 0,030 a 0,160 μM y contra cepas aisladas del VIH-2, de 0,002 a 0,120 μM , en células mononucleares de sangre periférica.

Las muestras de VIH-1 basales de sujetos no tratados previamente sin sustituciones de aminoácidos asociadas a *resistencia* han sido evaluadas utilizando el ensayo Virco Antivirogram™ de múltiples ciclos (n = 92 del COL40263) o el ensayo Monogram Biosciences PhenoSense™ de ciclo único (n = 138 del ESS30009). Los resultados fueron valores de la CE_{50} mediana de 0,912 μM (intervalo: 0,493 a 5,017 μM) y 1,26 μM (intervalo: 0,72 a 1,91 μM), respectivamente, con abacavir, y en valores de la CE_{50} mediana de 0,429 μM (intervalo: 0,200 a 2,007 μM) y 2,38 μM (intervalo: 1,37 a 3,68 μM), respectivamente, con lamivudina.

En tres estudios, los análisis fenotípicos de sensibilidad de los aislados clínicos de pacientes no tratados previamente con antirretrovirales, y con subtipos distintos del B del grupo M del VIH-1, han evidenciado que todos los virus fueron totalmente sensibles a abacavir y lamivudina: un estudio de 104 cepas que incluyeron los subtipos A y A1 (n = 26), C (n = 1) y D (n = 66), las formas recombinantes circulantes (CRF), AD (n = 9) y CD (n = 1), y un complejo recombinante_cpx inter-subtipo (n = 1); un segundo estudio de 18 cepas que incluyeron los subtipos G (n = 14) y CRF_AG (n = 4) de Nigeria, y un tercer estudio de seis cepas aisladas (n = 4 CRF_AG, n = 1 A y n = 1 no determinado) de Abidjan (Costa de Marfil).

Las cepas aisladas del VIH-1 (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; y subtipo C o CRF_AC, n = 13) de 37 pacientes no tratados en África y Asia fueron sensibles a abacavir (cambio $CI_{50} < 2,5$ veces) y lamivudina (cambio $CI_{50} < 3,0$ veces), a excepción de dos cepas aisladas CRF02_AG, con cambios de 2,9 y 3,4 veces con abacavir. Las cepas aisladas del grupo O procedentes de pacientes no tratados previamente con antivirales que se analizaron para evaluar la actividad de lamivudina fueron muy sensibles.

Se ha mostrado que la combinación de abacavir y lamivudina tiene actividad antiviral en cultivos celulares contra cepas aisladas de subtipos distintos del B y cepas aisladas del VIH-2, con una actividad antiviral equivalente a la observada contra las cepas aisladas del subtipo B.

Resistencia

Resistencia in vivo

Se han seleccionado *in vitro* cepas aisladas del VIH-1 resistentes a abacavir en la cepa de tipo salvaje del VIH-1 (HXB2) y se han relacionado con cambios genotípicos específicos en la región de los codones de la

TI (codones M184V, K65R, L74V y Y115). La selección de la mutación M184V se produjo primero y dio lugar a un aumento de dos veces la CI_{50} . Los pases sucesivos del virus a concentraciones del fármaco cada vez mayores dieron lugar a la selección de los mutantes dobles de la TI 65R/184V y 74V/184V, o al mutante triple de la TI, 74V/115Y/184V. Dos mutaciones confirieron un cambio de 7 a 8 veces en la sensibilidad a abacavir y fueron necesarias las combinaciones de tres mutaciones para conferir un cambio de más de 8 veces en la sensibilidad. En el pase de un aislado clínico resistente a zidovudina, RTMC, también se seleccionó la mutación 184V.

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de la mutación M184I o, más frecuentemente, M184V, un cambio de aminoácido cerca del centro activo de la TI viral. Pases del VIH-1 (HXB2) en presencia de concentraciones crecientes de lamivudina (3TC) dan lugar a un nivel alto de virus resistentes a lamivudina (> 100 a > 500 veces) y las mutaciones de la TI M184I o M184V son rápidamente seleccionadas. La CI_{50} para el tipo salvaje HXB2 es de 0,24 a 0,6 μ M, mientras que la CI_{50} para el HXB2 con la mutación M184V es > 100 hasta 500 μ M.

Tratamiento antiviral en función de la resistencia genotípica/fenotípica

Resistencia in vivo (pacientes no tratados previamente)

Las variantes M184V o M184I aparecen en pacientes infectados con VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina.

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

Tratamiento	Abacavir + Combivir¹	Abacavir + Lamivudina + INNTI	Abacavir + Lamivudina + IP (o IP/ritonavir)	Total
Número de pacientes	282	1.094	909	2.285
Número de fracasos virológicos	43	90	158	306
Número de genotipos en tratamiento	40 (100 %)	51 (100 %)2	141 (100 %)	232 (100 %)
K65R	0	1 (2 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
L74V	0	9 (18 %)	3 (2 %)	12 (5 %)
Y115F	0	2 (4 %)	0	2 (1 %)
M184V/I	34 (85 %)	22 (43 %)	70 (50 %)	126 (54 %)
TAM³	3 (8 %)	2 (4 %)	4 (3 %)	9 (4 %)

1. Combivir es una combinación a dosis fija de lamivudina y zidovudina.
2. Incluye tres fracasos no virológicos y cuatro fracasos virológicos no confirmados.
3. Número de pacientes con mutaciones de resistencia a análogos de la timidina (MAT) ≥ 1 .

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

Resistencia in vivo (pacientes tratados previamente)

Las variantes M184V o M184I aparecen en pacientes infectados con VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina y confieren resistencia alta a lamivudina. Los datos disponibles *in vitro* indican que a pesar de la aparición de M184V, la continuación de lamivudina como parte del tratamiento antirretroviral podría proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente por reducción de la capacidad de replicación del virus). No se ha establecido la relevancia clínica de estos datos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy limitados y no permiten extraer conclusiones fiables al respecto. En cualquier caso, es preferible iniciar el tratamiento con un INTI para el que exista sensibilidad a mantener el tratamiento con lamivudina. Por tanto, el mantenimiento del tratamiento con lamivudina a pesar de la aparición de la mutación M184V solo debe considerarse cuando no se disponga de otros INTI activos.

Se ha mostrado una reducción clínicamente significativa de la sensibilidad a abacavir en aislados clínicos de pacientes con replicación viral no controlada que han sido tratados previamente y son resistentes a otros inhibidores análogos de nucleósidos. En un metanálisis de cinco ensayos clínicos en los que se añadió abacavir (ABC) para intensificar el tratamiento, de 166 pacientes, 123 (74 %) presentaron M184V/I; 50 (30 %), T215Y/F; 45 (27 %), M41L; 30 (18 %), K70R y 25 (15 %), D67N. K65R no se observó y L74V e Y115F fueron poco frecuentes (≤ 3 %). El modelo de regresión logística del valor predictivo del genotipo (ajustado según el ARN del VIH-1 plasmático basal [ARNv], el recuento de linfocitos CD4+, y el número y la duración de los tratamientos antirretrovirales previos) mostró que la presencia de 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a INTI se relacionó con una menor respuesta en la semana 4 ($p = 0,015$) o 4 o más mutaciones en la mediana de la semana 24 ($p \leq 0,012$). Además, el complejo de inserción en el codón 69 o la mutación Q151M, frecuentemente encontrados en combinación con A62V, V75I, F77L y F116Y, causan un alto nivel de resistencia a abacavir.

Mutaciones basales de la transcriptasa inversa	Semana 4 (n = 166)		
	n	Mediana del cambio de ARNv (log ₁₀ copias/ml)	Porcentaje con < 400 copias/ml de ARNv
Ninguna	15	-0,96	40 %
M184V solamente	75	-0,74	64 %
Una mutación asociada a 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 la mutación 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 o M184I sola es limitada. Zidovudina, didanosina, estavudina y tenofovir mantienen su actividad antirretroviral contra esas variantes del VIH-1. La presencia de M184V con K65R provoca resistencia cruzada entre abacavir, tenofovir, didanosina y lamivudina, mientras que M184V con L74V provoca resistencia cruzada entre abacavir, didanosina y lamivudina. La presencia de M184V con Y115F provoca un aumento de la resistencia cruzada entre abacavir y lamivudina. Mediante algoritmos de interpretación de la resistencia genotípica a fármacos, fácilmente disponibles, y las pruebas de sensibilidad comercializadas, se han establecido los valores clínicos de corte de la reducción de la actividad de abacavir y lamivudina como entidades farmacológicas separadas, que predicen la sensibilidad, la sensibilidad parcial o la resistencia, basándose en la medición directa de la sensibilidad o mediante el cálculo de la resistencia fenotípica del VIH-1 a partir del genotipo viral. El uso adecuado de abacavir y lamivudina puede ir orientado por los algoritmos de resistencia actualmente recomendados.

Es improbable la aparición de resistencias cruzadas entre abacavir o lamivudina y otras clases de fármacos antirretrovirales, p. ej., IP o INNTI.

Experiencia clínica

La experiencia clínica con la combinación de abacavir y lamivudina administrada una vez al día se basa principalmente en cuatro estudios realizados en sujetos no tratados previamente: CNA30021, EPZ104057 (estudio HEAT), ACTG5202 y CNA109586 (estudio ASSERT) y dos estudios en pacientes previamente tratados: CAL30001 y ESS30008.

Pacientes no tratados previamente

La combinación de abacavir y lamivudina administrada una vez al día está respaldada por un ensayo de 48 semanas, multicéntrico, doble ciego y controlado (CNA30021), en 770 adultos infectados por el VIH no tratados previamente. Fueron principalmente pacientes infectados por el VIH asintomáticos (estadio A de los CDC [*Centers for Disease Control and Prevention*]). 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 por subgrupo en la siguiente tabla:

Resultados de eficacia en la semana 48 en CNA30021 por ARN VIH-1 basal y categorías CD4 (ITTe, TLOVR, sujetos no tratados previamente con antirretrovirales).

	ABC QD +3TC+EFV (n = 384)	ABC BID +3TC+EFV (n = 386)
Población ITTe Análisis TLOVR	Proporción con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml	
Todos los sujetos	253/384 (66 %)	261/386 (68 %)
Categoría ARN basal < 100.000 copias/ml	141/217 (65 %)	145/217 (67 %)

Categoría ARN basal \geq 100.000 copias/ml	112/167 (67 %)	116/169 (69 %)
Categoría CD4 basal < 50	3/6 (50 %)	4/6 (67 %)
Categoría CD4 basal 50-100	21/40 (53 %)	23/37 (62 %)
Categoría CD4 basal 101-200	57/85 (67 %)	43/67 (64 %)
Categoría CD4 basal 201-350	101/143 (71 %)	114/170 (67 %)
Categoría CD4 basal < 350	71/109 (65 %)	76/105 (72 %)
Reducción en el ARN del VIH > 1 log o < 50 copias/ml Todos los pacientes	372/384 (97 %)	373/386 (97 %)

Se observó un éxito clínico similar con ambas pautas terapéuticas (estimador puntual de la diferencia entre tratamientos: -1,7; IC 95 % -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 de la pauta de administración dos veces al día. Esta diferencia potencial es suficientemente pequeña para concluir que la pauta de administración de abacavir una vez al día no es inferior a la pauta de administración de abacavir dos veces al día.

La incidencia total de fracaso 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 reducido tamaño de muestra utilizado para los análisis genotípicos, hubo una tendencia hacia un mayor grado de mutaciones asociadas a INTI en la pauta de administración de abacavir una vez al día en comparación con dos veces al día. Debido a los escasos datos obtenidos de este ensayo, no se pueden extraer conclusiones firmes.

Existen datos contradictorios procedentes de algunos ensayos comparativos realizados con abacavir/lamivudina, es decir, *HEAT*, *ACTG5202* y *ASSERT*:

EPZ104057 (estudio HEAT) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 96 semanas y multicéntrico, con el objetivo principal de evaluar la eficacia relativa de abacavir/lamivudina (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) y tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), cada uno administrado una vez al día en combinación con lopinavir/ritonavir (LPV/r, 800 mg/200 mg) en el tratamiento de adultos infectados por VIH no tratados previamente. El análisis principal de eficacia se realizó en la semana 48, el estudio continuó hasta la semana 96, y se demostró la no inferioridad. Los resultados se resumen a continuación:

Respuesta virológica en función de ARN del VIH-1 plasmático < 50 copias/ml

Población Expuesta-ITT M = F cambio incluido

Respuesta virológica	ABC/3TC +LPV/r (N = 343)		TDF/FTC + LPV/r (N = 345)	
	Semana 48	Semana 96	Semana 48	Semana 96
Respuesta general (estratificada por ARN VIH-1 basal)	231/343 (68 %)	205/343 (60 %)	232/345 (67 %)	200/345 (58 %)
Respuesta por ARN VIH-1 basal < 100.000 copias/ml	134/188 (71 %)	118/188 (63 %)	141/205 (69 %)	119/205 (58 %)

Respuesta por ARN VIH-1 basal ≥ 100.000 copias/ml	97/155 (63 %)	87/155 (56 %)	91/140 (65 %)	81/140 (58 %)
--	------------------	------------------	------------------	------------------

Se observó una respuesta virológica similar con ambas pautas terapéuticas (estimador puntual de la diferencia entre tratamientos en la semana 48: 0,39 %, IC 95 %: -6,63, 7,40).

El estudio ACTG 5202 fue un estudio multicéntrico, comparativo, aleatorizado y doble ciego de abacavir/lamivudina o emtricitabina/tenofovir en combinación con efavirenz o atazanavir/ritonavir de forma abierta en pacientes infectados por VIH-1 no tratados previamente. Los pacientes fueron estratificados en función de una concentración plasmática basal de ARN VIH-1 < 100.000 o ≥ 100.000 copias/ml.

Un análisis intermedio en este ensayo ACTG 5202 reveló que abacavir/lamivudina se asoció a un riesgo mayor y estadísticamente significativo de fracaso virológico (definido como carga viral > 1.000 copias/ml a las 16 semanas o después y antes de 24 semanas, o concentración de ARN de VIH > 200 copias/ml a las 24 semanas o después), en comparación con emtricitabina/tenofovir, en sujetos con carga viral basal ≥ 100.000 copias/ml (cociente de riesgos [hazard ratio] estimado: 2,33, IC 95 %: 1,46; 3,72, $p = 0,0003$). El Comité de vigilancia de datos y seguridad (CVDS) recomendó que se estudiara la posibilidad de cambiar el manejo terapéutico de todos los pacientes incluidos en el estrato de carga viral alta, debido a las diferencias de eficacia observadas. Se mantuvo el enmascaramiento para los pacientes en el estrato de carga viral baja, que continuaron participando en el estudio.

El análisis de los datos de los pacientes en el estrato de carga viral baja no mostró ninguna diferencia demostrable entre los tratamientos de base con análogos de nucleósidos en cuanto a la proporción de pacientes sin fracaso virológico en la semana 96. Los resultados se presentan a continuación:

- 88,3 % con ABC/3TC frente al 90,3 % con TDF/FTC, cuando se administran con atazanavir/ritonavir como tercer fármaco; diferencia entre tratamientos -2,0 % (IC 95 % -7,5 %, 3,4 %).
- 87,4 % con ABC/3TC frente al 89,2 % con TDF/FTC, cuando se administran con efavirenz como tercer fármaco; diferencia entre tratamientos -1,8 % (IC 95 % -7,5 %, 3,9 %).

CNA109586 (ensayo ASSERT) es un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado de abacavir/lamivudina (ABC/3TC, 600 mg/300 mg) y tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC, 300 mg/200 mg), cada uno administrado una vez al día con efavirenz (EFV, 600 mg) en adultos infectados por VIH-1, HLA-B*5701 negativo, no tratados previamente con antirretrovirales. Los resultados virológicos se resumen en la siguiente tabla:

Respuesta virológica en la semana 48 Población Expuesta-ITT < 50 copias/ml TLOVR

	ABC/3TC + EFV (N = 192)	TDF/FTC + EFV (N = 193)
Respuesta general	114/192 (59 %)	137/193 (71 %)
Respuesta por ARN VIH-1 basal < 100.000 copias/ml	61/95 (64 %)	62/83 (75 %)
Respuesta por ARN VIH-1 basal ≥ 100.000 copias/ml	53/97 (55 %)	75/110 (68 %)

En la semana 48, se observó una menor tasa de respuesta virológica con ABC/3TC en comparación con TDF/FTC (estimador puntual de la diferencia entre tratamientos: 11,6%, IC 95 %: 2,2, 21,1).

Pacientes tratados con anterioridad

Los datos de dos estudios, CAL30001 y ESS30008, mostraron que abacavir/lamivudina una vez al día tiene una eficacia virológica similar a abacavir 300 mg dos veces al día más lamivudina 300 mg una vez al día o 150 mg dos veces al día en los pacientes tratados con anterioridad.

En el ensayo CAL30001, 182 pacientes tratados con anterioridad con fracaso virológico, fueron asignados aleatoriamente y recibieron tratamiento con abacavir/lamivudina 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. Se observaron reducciones similares del ARN del VIH-1 medidas como el área bajo la curva promedio menos basal, lo que indica que el grupo de abacavir/lamivudina no fue inferior al grupo de abacavir más lamivudina dos veces al día (AAUCMB, $-1,65 \log_{10}$ copias/ml frente a $-1,83 \log_{10}$ copias/ml respectivamente, IC 95 % $-0,13, 0,38$). Las proporciones de ARN del VIH-1 < 50 copias/ml (50 % frente a 47 %) y < 400 copias/ml (54 % frente a 57 %) en la semana 48 fueron también similares en cada grupo (población ITT). No obstante, estos resultados deben interpretarse con precaución ya que en este ensayo solo 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 que estaban recibiendo una pauta terapéutica 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 esta pauta o cambiar a abacavir/lamivudina más un IP o un INNTI durante 48 semanas. Los resultados a la semana 48 indicaron que el grupo tratado con abacavir/lamivudina se asoció a un resultado virológico similar (no inferior) al del grupo tratado con abacavir más lamivudina, basado en las proporciones de pacientes con ARN del VIH-1 < 50 copias/ml (90 % y 85 %, respectivamente, IC 95 % $-2,7, 13,5$).

El titular de la autorización de comercialización (TAC) no ha establecido una puntuación de sensibilidad genotípica (GSS) para la combinación de abacavir /lamivudina. Se ha tabulado la proporción de pacientes previamente tratados en el estudio CAL30001 con ARN del VIH < 50 copias/ml en la semana 48 por la puntuación de sensibilidad genotípica en el tratamiento de base optimizado (TBO). También se ha evaluado el impacto de las principales mutaciones definidas por la International Antiviral Society estadounidense (IAS-USA) de resistencia a abacavir o lamivudina y el número de mutaciones asociadas a multiresistencia a INTI de mutaciones basales sobre la respuesta. La GSS se obtuvo de los informes de Monogram con virus sensibles, y atribuyó valores “1-4” en función del número de fármacos en el tratamiento y el valor “0” cuando el virus tenía sensibilidad reducida. No se obtuvieron, al inicio del estudio, resultados de sensibilidad genotípica para todos los pacientes. Una proporción similar de pacientes en los grupos de abacavir una vez al día y dos veces al día en CAL30001 tuvieron PSG < 2 o ≥ 2 y presentaron una supresión satisfactoria a < 50 copias/ml en la semana 48.

Proporción de pacientes en CAL30001 con < 50 copias/ml en la semana 48 por puntuación de sensibilidad genotípica en TBO y número de mutaciones basales

	ABC/3TC FDC QD (n = 94)				ABC BID +3TC QD (n = 88)
	Número de mutaciones basales ¹				
Puntuación de sensibilidad genotípica en TBO	Todas	0-1	2-5	6+	Todas
≤ 2	10/24 (42 %)	3/24 (13 %)	7/24 (29 %)	0	12/26 (46 %)
> 2	29/56 (52 %)	21/56 (38 %)	8/56 (14 %)	0	27/56 (48 %)
Desconocidas	8/14 (57 %)	6/14 (43 %)	2/14 (14 %)	0	2/6 (33 %)
Todas	47/94 (50 %)	30/94 (32 %)	17/94 (18 %)	0	41/88 (47 %)

¹Principales mutaciones definidas por la IAS-USA de resistencia a abacavir o lamivudina y número de mutaciones asociadas a multiresistencia a INTI.

En los estudios CNA109586 (ASSERT) y CNA30021, realizados en pacientes no tratados previamente, los datos del genotipo se obtuvieron únicamente en un subconjunto de pacientes en la selección o al inicio del estudio, así como en pacientes que cumplieron los criterios de fracaso virológico. A continuación se presentan los datos disponibles del estudio CNA30021 en el subgrupo de pacientes parcial, pero deben interpretarse con precaución. Las puntuaciones de sensibilidad a fármacos se asignaron al genotipo viral de cada paciente utilizando el algoritmo genotípico de resistencia a fármacos VIH-1 ANRS 2009. Cada fármaco del tratamiento para el que había sensibilidad recibió una puntuación de “1” y a los fármacos para los que el algoritmo ANRS predijo resistencia se les atribuyó el valor “0”.

Proporción de pacientes en CAL30021 con < 50 copias/ml en la semana 48 por puntuación de sensibilidad genotípica en TBO y número de mutaciones basales

Puntuación de sensibilidad genotípica en TBO	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (N = 384) Número de mutaciones basales ¹				ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (N = 386)
	Todas	0-1	2-5	6+	Todas
≤ 2	2/6 (33 %)	2/6 (33 %)	0	0	3/6 (50 %)
> 2	58/119 (49 %)	57/119 (48 %)	1/119 (<1 %)	0	57/114 (50 %)
Todas	60/125 (48 %)	59/125 (47 %)	1/125 (< 1 %)	0	60/120 (50 %)

¹Principales mutaciones definidas por la IAS-USA (diciembre de 2009) de resistencia a abacavir o lamivudina.

Población pediátrica

En un ensayo aleatorizado, controlado, multicéntrico de pacientes pediátricos infectados por el VIH se llevó a cabo una comparación de una pauta posológica de abacavir y lamivudina una vez al día frente a dos veces al día. En el ensayo ARROW (COL105677) participaron 1.206 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 3 meses y los 17 años de edad, a los que se les administró una pauta posológica en función de su peso, tal y como recomiendan las pautas de tratamiento de la Organización Mundial de la Salud (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children*, 2006). Después de 36 semanas con una pauta que incluía lamivudina y abacavir dos veces al día, 669 pacientes elegibles fueron asignados al azar para continuar con una pauta de administración dos veces al día o para cambiar a una pauta de abacavir y lamivudina una vez al día al menos durante 96 semanas adicionales. Dentro de esta población, 104 pacientes, que pesaban al menos 25 kg, recibieron 600 mg de abacavir y 300 mg de lamivudina como abacavir/lamivudina una vez al día, con una mediana de duración de la exposición de 596 días.

Entre los 669 pacientes aleatorizados en este estudio (de 12 meses a ≤ 17 años de edad), se demostró que el grupo que recibió abacavir/lamivudina una vez al día no fue inferior al grupo que recibió este tratamiento dos veces al día, de acuerdo con el margen de no inferioridad especificado previamente de -12 %, para el criterio principal de valoración de < 80 copias/ml en la semana 48, así como en la semana 96 (criterio secundario de valoración), y todos los demás umbrales evaluados (< 200 copias/ml, < 400 copias/ml, < 1.000 copias/ml), todos dentro de este margen de no inferioridad. Las pruebas de heterogeneidad de una vez frente a dos veces al día de los análisis de subgrupos mostraron un efecto no significativo del sexo, la edad o la carga viral en el momento de la asignación al azar. Las conclusiones respaldaron la no inferioridad independientemente del método de análisis.

En los 104 pacientes que recibieron abacavir/lamivudina, incluyendo a los que pesaban entre 40 y 25 kg, la supresión viral fue similar.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se ha mostrado que los comprimidos de combinación a dosis fija (FDC) de abacavir/lamivudina son bioequivalentes a lamivudina y abacavir administrados por separado. Esto se demostró en un ensayo de bioequivalencia, de dosis única, cruzado de 3 grupos, de la FDC en ayunas, en comparación con la administración de 2 comprimidos de abacavir 300 mg más 2 comprimidos de lamivudina 150 mg (en ayunas), y en comparación con la FDC administrada junto con una comida rica en grasas, en voluntarios sanos ($n = 30$). En ayunas, no hubo diferencias significativas entre cada componente en cuanto a la cantidad absorbida, medida como el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y la concentración máxima ($C_{máx}$). Se observó que el efecto de los alimentos no fue clínicamente significativo tras la administración de la FDC en ayunas y con alimentos. Estos resultados indican que la FDC puede tomarse con o sin alimentos. Las propiedades farmacocinéticas de lamivudina y abacavir se describen a continuación.

Absorción

Abacavir y lamivudina se absorben bien y rápidamente a partir del tubo gastrointestinal tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta de abacavir y lamivudina administrados por vía oral en adultos es de, aproximadamente, el 83 % y del 80-85 %, respectivamente. El tiempo medio hasta las concentraciones séricas máximas ($t_{máx}$) es de aproximadamente 1,5 horas y 1,0 hora con abacavir y lamivudina, respectivamente. Tras una dosis única de 600 mg de abacavir, la $C_{máx}$ media (CV) es 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (28 %) y el AUC_{∞} medio (CV), 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %). Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg de lamivudina por vía oral una vez al día durante siete días, la $C_{máx}$ media (CV) en estado de equilibrio es 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26 %) y el AUC_{24} medio (CV), 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %).

Distribución

Los ensayos realizados con abacavir y lamivudina administrados por vía intravenosa mostraron que la media del volumen de distribución aparente es 0,8 y 1,3 l/kg, respectivamente. Los estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas indican que abacavir se une solo en una proporción de 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 un cociente AUC LCR/plasma de entre el 30 y el 44 %. Los valores observados de las concentraciones máximas son 9 veces superiores a la CI_{50} de abacavir de 0,08 $\mu\text{g/ml}$ o 0,26 μM cuando se administra abacavir 600 mg dos veces al día. La media del cociente de la concentración de lamivudina en LCR/suero a las 2-4 horas de la administración por vía oral fue aproximadamente del 12 %. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el SNC de lamivudina y su relación con la eficacia clínica.

Biotransformación

Abacavir es metabolizado principalmente en el hígado y aproximadamente un 2 % de la dosis administrada se excreta por vía renal, como compuesto inalterado. Las principales vías metabólicas en el ser humano son a través de la alcohol-deshidrogenasa y por glucuronidación, para producir ácido 5'-carboxílico y 5'-glucurónido, que representan alrededor del 66 % de la dosis administrada. Estos metabolitos se excretan 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 reducido grado de metabolismo hepático (5-10 %).

Eliminación

La semivida media 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 abacavir inalterado representan un 83 % de la dosis administrada de abacavir en la orina. El resto se elimina 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 de cationes orgánicos. Ensayos realizados en pacientes con insuficiencia renal muestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. No está recomendado el uso de Abacavir/Lamivudina Mylan en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, ya que no se puede hacer el ajuste de la dosis necesario (ver sección 4.2).

Farmacocinética intracelular

En un ensayo en 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 semivida terminal de carbovir-TP intracelular en el estado de equilibrio fue de 20,6 horas, en comparación con la media geométrica de la semivida plasmática de abacavir, de 2,6 horas, en este ensayo. En un ensayo cruzado en 27 pacientes infectados por el VIH, las exposiciones a carbovir-TP intracelular fueron mayores con la pauta de abacavir de 600 mg una vez al día ($AUC_{24,ss} + 32\%$, $C_{máx24,ss} + 99\%$ y $C_{mín} + 18\%$) en comparación con la pauta de abacavir de 300 mg dos veces al día. En pacientes que recibían 300 mg de lamivudina una vez al día, la media geométrica de la semivida terminal de lamivudina-TP intracelular se extendió a 16-19 horas, en comparación con la semivida de lamivudina plasmática, que fue 5-7 horas. En un ensayo cruzado en 60 voluntarios sanos, los parámetros farmacocinéticos de lamivudina-TP intracelular fueron similares ($AUC_{24,ss}$ y $C_{máx24,ss}$) o inferiores ($C_{mín} - 24\%$) con la pauta de lamivudina de 300 mg una vez al día, en comparación con la pauta de lamivudina de 150 mg dos veces al día. En general, estos datos respaldan 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. Además, se ha mostrado la eficacia y seguridad de esta combinación administrada una vez al día en un ensayo clínico pivotal (CNA30021- ver Experiencia clínica).

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia hepática

Se han obtenido de forma independiente datos farmacocinéticos de abacavir y lamivudina.

Abacavir es metabolizado principalmente en el hígado. Se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (escala de Child-Pugh 5-6) tratados con una única dosis de 600 mg; el valor medio de AUC (intervalo) obtenido fue de 24,1 (de 10,4 a 54,8) $\mu\text{g h/ml}$. Los resultados indicaron (90% CI) que el AUC de abacavir aumentó una media de 1,89 veces (1,32; 2,70) y la semivida de eliminación, una media de 1,58 veces (1,22; 2,04). No es posible hacer una recomendación definitiva acerca de la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve debido a la sustancial variabilidad de la exposición a abacavir.

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

Según los datos obtenidos para abacavir, no se recomienda Abacavir/lamivudina Mylan en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Insuficiencia renal

Se han obtenido datos farmacocinéticos de abacavir y lamivudina por separado. Abacavir es metabolizado principalmente en el hígado y aproximadamente un 2 % de abacavir se excreta 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 muestran que las concentraciones plasmáticas (AUC) son mayores en pacientes con disfunción renal debido a la disminución del aclaramiento. No está recomendado el uso de Abacavir/Lamivudina Mylan en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min ya que no se puede hacer el ajuste de la dosis necesario.

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

Abacavir se absorbe bien y rápidamente cuando se administran a menores las formulaciones orales. Los estudios farmacocinéticos en la población pediátrica han mostrado que la administración una vez al día proporciona un AUC₂₄ equivalente al de la administración dos veces al día, de la misma dosis diaria total, tanto con formulaciones en comprimidos como en solución oral.

La biodisponibilidad absoluta de lamivudina (aproximadamente del 58 al 66 %) fue menor y más variable en los pacientes menores de 12 años de edad. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos en la población pediátrica con formulaciones en comprimidos han mostrado que la dosis una vez al día proporciona un AUC₂₄ equivalente a la administración dos veces al día, de la misma dosis diaria total.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Ni abacavir ni lamivudina fueron mutagénicos en pruebas con bacterias, sin embargo, al igual que otros análogos de nucleósidos, ambos inhiben la replicación del ADN celular en ensayos *in vitro* en mamíferos, como el ensayo de linfoma en ratón. 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*, con dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas hasta 40-50 veces superiores a las concentraciones plasmáticas clínicas. Abacavir tiene un potencial débil de causar daños cromosómicos tanto *in vitro* como *in vivo* a las elevadas concentraciones 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 en ratas y ratones, se mostró la ausencia de potencial carcinogénico de lamivudina. Los estudios de carcinogenicidad realizados con abacavir administrado por vía oral en ratones y ratas mostraron un incremento en la incidencia de tumores malignos y benignos. Los tumores malignos aparecieron en la glándula del prepucio de machos y en el clítoris de hembras de ambas especies, así como en la glándula tiroidea de machos de rata y en el hígado, la vejiga urinaria, los ganglios linfáticos y la hipodermis de hembras de rata.

La mayoría de estos tumores aparecieron a la máxima concentración de abacavir, 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, ya que ocurrió a una dosis de 110 mg/kg en ratones. La exposición sistémica en el nivel sin efecto en ratas y ratones fue equivalente a 3 y 7 veces la exposición sistémica en humanos durante el tratamiento. Si bien se desconoce la relevancia clínica de estos resultados, estos datos indican que el riesgo de carcinogenicidad en seres humanos se ve compensado por el posible beneficio clínico.

Toxicidad a dosis repetidas

En los estudios toxicológicos, el tratamiento con abacavir incrementó el peso del hígado en ratas y monos. Se desconoce la relevancia clínica de estos datos. No existen datos a partir de estudios clínicos que

indiquen que abacavir sea hepatotóxico. Además, no se ha observado en seres humanos autoinducción del metabolismo de abacavir ni inducción del metabolismo de otros fármacos metabolizados en el hígado.

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

Toxicidad para la reproducción

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

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

Se demostró la existencia de toxicidad debida a abacavir para el desarrollo embrionario en ratas, pero no en conejos. Se observó una disminución del peso corporal fetal, edema fetal, un aumento de las variaciones/malformaciones en el esqueleto, muertes intrauterinas prematuras y abortos. No se puede extraer ninguna conclusión con respecto al potencial teratogénico de abacavir debido a esta toxicidad embrionaria.

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Estearato de magnesio (E572)
Celulosa microcristalina (E460i)
Crospovidona (tipo A) (E1202)
Povidona (K-30) (E1201)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa HPMC 2910-3 mPa·s (E464)
Hipromelosa HPMC 2910-6 mPa·s (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400 (E1521)
Polisorbato 80 (E433)
Laca de aluminio amarillo anaranjado (E110)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

30, 60 o 90 comprimidos en envases tipo blíster de color blanco opaco (PVC/Aclar/A1 o PVC/PVDC/A1), 30 comprimidos en envases tipo blíster perforado unidos de color blanco opaco (PVC/Aclar/A1) y 30 comprimidos en frascos blancos (de polietileno de alta densidad) con un cierre de polipropileno a prueba de niños, con revestimiento impreso, sellado por inducción térmica y etiquetado. Los frascos contienen un sobre de carbono activado (100 cm³) o un sobre de carbono activado y absorbente de oxígeno (120 cm³) para controlar la humedad en el frasco.

Multienvases que contienen 60 (2 envases de 30) o 90 (3 envases de 30) comprimidos en blísters de color blanco opaco (PVC/Aclar/A1 o PVC/PVDC/A1)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna precaución especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

C/ Plom, 2-4, 5^a planta

08038 – Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81173

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

Fecha de la primera autorización: 06 / octubre / 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2023