FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de abacavir y 300 mg de lamivudina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película naranjas, oblongos, biconvexos y grabados en una cara con 600 y con 300 en el otro lado, con unas dimensiones de aproximadamente 20,5 mm x 9 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Abacavir/Lamivudina Teva 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

Adultos, adolescentes y niños que pesen al menos 25 kg:
La dosis recomendada de Abacavir/Lamivudina Teva es un comprimido una vez al día.

Niños por debajo de 25 kg:
Abacavir/Lamivudina Teva 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 Teva 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 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.

Poblaciones especiales

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Insuficiencia renal
No está recomendado el uso de Abacavir/Lamivudina Teva en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min (ver sección 5.2). No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sin embargo, la exposición a lamivudina aumenta significativamente en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática
Abacavir es metabolizado inicialmente en el hígado. No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, por lo tanto el empleo de Abacavir/Lamivudina Teva no está recomendado a menos que se considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh 5-6) se requiere un control estrecho incluyendo si es posible una monitorización de los niveles de abacavir en plasma (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica
La seguridad y la eficacia de Abacavir/Lamivudina Teva en niños que pesen menos de 25 kg no se ha 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 se puede tomar con o sin alimentos

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos 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 este epígrafe las advertencias y precauciones especiales relativas a abacavir y lamivudina. No hay advertencias y precauciones adicionales relativas a la combinación de abacavir y 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 con otros síntomas que indican implicación multiorgánica. Se han observado RHS con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales, y en algunos casos han sido mortales, cuando no se han tratado adecuadamente.

El riesgo de que ocurran RHS con abacavir es alto para pacientes portadores del alelo HLA-B*5701. Sin embargo, las RHS con abacavir se notificaron con menor frecuencia en pacientes que no eran portadores de este alelo.

Por tanto, se debe seguir lo siguiente:
- Se debe documentar el estatus del HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento.
- La combinación de abacavir y lamivudina 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.
- La combinación de abacavir y lamivudina **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 la combinación de abacavir y lamivudina tras el comienzo de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que pueda ser potencialmente mortal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Tras la interrupción del tratamiento con la combinación de abacavir y lamivudina por razones de sospecha de RHS, **no se debe reiniciar el tratamiento ni con la combinación de abacavir y lamivudina ni con ningún otro medicamento que contenga abacavir**.
- Si se reinicia el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir tras una sospecha de RHS a abacavir puede ocasionar una reaparición de los síntomas en horas. Esta recurrencia es normalmente más grave que la inicial y puede incluir una hipotensión que puede ser potencialmente mortal y ocasionar la muerte.
- Con el fin de evitar un reinicio del tratamiento con abacavir, a los pacientes que hayan sufrido una sospecha de RHS a abacavir se les debe indicar que se deshagan de los comprimidos de la combinación de abacavir y lamivudina que les queden.

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

En casi todas las RHS aparecerán fiebre y/o erupción. Otros signos y síntomas que han sido observados como parte de las RHS se describen en detalle en la sección 4.8 (Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas) incluyendo síntomas respiratorios y gastrointestinales. De forma importante, estos síntomas **pueden dar lugar a que se diagnostique equivocadamente una RHS como una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis**.

Los síntomas relacionados con RHS empeoran al continuar el tratamiento y pueden poner en peligro la vida del paciente. Generalmente, estos síntomas se resuelven tras suspender la administración de abacavir. Raramente, pacientes que han interrumpido el tratamiento con abacavir por otras razones que no eran síntomas de RHS también han sufrido reacciones potencialmente mortales al cabo de unas horas tras reiniciar el tratamiento con abacavir (ver sección 4.8 Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas). El reinicio del tratamiento en estos pacientes se debe hacer en un lugar donde haya disponibilidad de asistencia médica.

Peso y parámetros metabólicos

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

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

Riesgo de fracaso virológico
- Terapia triple con nucleósidos: Ha habido informes de una elevada tasa de fracaso 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.
- El riesgo de fracaso virológico con la combinación de abacavir y lamivudina puede ser mayor que con otras opciones terapéuticas (ver sección 5.1).

Enfermedad hepática

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la combinación de abacavir y lamivudina en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. La combinación de abacavir y lamivudina no está recomendada 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 anormalidades de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser controlados de acuerdo a la práctica estándar. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Pacientes co-infectados con el virus hepatitis B o C crónica
Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de 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 utiliza lamivudina de forma concomitante para el tratamiento del VIH y el virus de la hepatitis B (VHB), puede encontrar información adicional relacionada con el uso de lamivudina en el tratamiento de la infección por hepatitis B en la Ficha Técnica de productos que contengan lamivudina que estén indicados para el tratamiento del VHB.

Si se interrumpe el tratamiento con la combinación de abacavir y lamivudina en pacientes co-infectados por el VHB, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática 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 un producto que contenga lamivudina que estén indicados para el tratamiento del VHB).

Disfunción mitocondrial seguida tras la exposición *en el utero*
Los análogos de nucleósidos y nucleótidos pueden afectar a la función mitoconfrial en grado variable, lo cual es más pronunciado con estavudina didanosina y zidovoudina. Se han notificado casos de disfunción mitocondrial en niños VIH-negativos expuestos durante la gestación y/o tras el nacimiento 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 han sido 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 resultados deben considerarse en cualquier niño expuesto en el utero a análogos de nucleótidos y de nucleósidos que presenten resultados clínicos graves de etiología desconocida, particularmente resultados neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las actuales recomendaciones nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral para prevenir la transmisión vertical del VIH en mujeres embarazadas.

Síndrome de Reconstitución Inmune
Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis jirovecii (*a menudo denomina 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 reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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 de abacavir y lamivudina o cualquier tratamiento 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.

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 contraindicaciones, 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 de abacavir y lamivudina, se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo fumar, la hipertensión y la hiperlipidemia).

Administración en sujetos con insuficiencia renal moderada
Los pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que reciben Abacavir/Lamivudina Teva pueden experimentar una exposición a lamivudina (AUC) de 1,6 a 3,3 veces mayor que los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 50 ml/min. No hay datos de seguridad de ensayos controlados aleatorizados que comparen Abacavir/Lamivudina Teva con los componentes individuales en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que recibieron lamivudina con dosis ajustada. En los ensayos de registro originales de lamivudina en combinación con zidovudina, las exposiciones más altas de lamivudina se asociaron con tasas más altas de toxicidad hematológica (neutropenia y anemia), aunque las suspensiones de tratamiento debido a neutropenia o anemia ocurrieron en <1% de los sujetos. Pueden ocurrir otros eventos adversos relacionados con lamivudina (como trastornos gastrointestinales y hepáticos).

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina sostenido entre 30 y 49 ml/min que reciben Abacavir/Lamivudina Teva deben ser monitorizados para detectar acontecimientos adversos relacionados con lamivudina, en particular toxicidades hematológicas. Si se desarrolla una nueva neutropenia o anemia, o un empeoramiento de cualquiera de ellas, se recomienda un ajuste de dosis de lamivudina, conforme a su ficha técnica, lo cual no puede consequirse con Abacavir/Lamivudina Teva. Se debe suspender la administración de Abacavir/Lamivudina Teva y se deben emplear los componentes individuales (monofármacos) para establecer la pauta de tratamiento.

Interacciones medicamentosas
La combinación de abacavir y lamivudina no debe tomarse con ningún otro medicamento que contenga lamivudina o medicamentos que contengan emtricitabina.

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

Excipiente (s)
Sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Este medicamento contiene abacavir y lamivudina, por tanto cualquiera de las interacciones identificadas para éstos individualmente, son relevantes para este medicamento. Los ensayos clínicos han demostrado que no hay interacciones significativas desde el punto de vista clínico entre abacavir y lamivudina.

Abacavir se metaboliza por las enzimas UDP-glucuroniltransferasa (UGT) y alcohol deshidrogenasa; la administración concomitante con 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 es mediada a través de transportadores de cationes orgánicos (TCOs); la administración conjunta de lamivudina con inhibidores de TCO puede aumentar la exposición a lamivudina.

Abacavir y lamivudina no son metabolizados significativamente por enzimas del citocromo P450 (tales como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6), ni tampoco inhiben o inducen este sistema enzimático. Lamivudina no inhibe las enzimas del citocromo P_{450}. Abacavir muestra un limitado potencial para inhibir el metabolismo mediado por CYP3A4 y se ha demostrado in vitro que no inhibe las enzimas CYP2C9 o CYP 2D6. Los estudios in vitro han demostrado que el abacavir tiene potencial para inhibir el citocromo P_{450} 1A1 (CYP1A1). 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.

La combinación de abacavir y lamivudina no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina (ver sección 4.4).

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

Fármacos por área terapéutica	**Interacción Cambio de media geométrica (%) (Mecanismo posible)**	**Recomendación relativa a la administración concomitante**
MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES		
Didanosina /Abacavir	Interacción no estudiada.	No se requiere un ajuste de 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 Teva no debe ser administrado de forma concomitante con otros análogos de citidina, como la emtricitabina.
MEDICAMENTOS ANTIINFECCIOSOS		
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir	Interacción no estudiada.	No es necesario ajustar la dosis de la Abacavir / Lamivudina Teva.
Trimetoprim/sulfametoxazol	Lamivudina: AUC ↑	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg en dosis única)	40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibición del transportador de cationes orgánicos)	Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deben ser vigilados clínicamente. No se han estudiado dosis altas de trimetoprim/ sulfametoxazol para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (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 UGT.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Rifampicina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
ANTICONVULSIVANTES		
Fenobarbital/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Fenobarbital/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Fenitoína/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis. Monitorizar las concentraciones de fenitoína.
Fenitoína/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
ANTIHISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2 DE HISTAMINA)		
Ranitidina/Abacavir	Interacción no estudiada.	No se requiere un ajuste de dosis
Ranitidina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa poco probable. Ranitidina	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	
Cimetidina/Abacavir	Interacción no estudiada.	No se requiere un ajuste de dosis
Cimetidina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa poco probable. Cimetidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	
CITOTÓXICOS		
Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada. La lamivudina *in vitro* inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre la lamivudina y la 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_{max} ↓ 35% Metadona: CL/F ↑22%	No se requiere un ajuste de dosis de Abacavir / Lamivudina Teva. El ajuste de la dosis de metadona es poco probable en la mayoría de los pacientes; ocasionalmente puede que sea necesaria la re-evaluación de la metadona.
Metadona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
RETINOIDES		
Compuestos retinoides (ej. isotretinoina)/Abacavir	Interacción no estudiada	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Posible interacción dado que comparten la misma vía de eliminación a través de la alcohol deshidrogenasa.	
Compuestos retinoides (ej. isotretinoina)/Lamivudina No hay estudios sobre interacciones de medicamentos	Interacción no estudiada.	
MISCELÁNEA		
Etanol/Abacavir (0,7 g/kg en dosis única/600 mg en dosis única)	Abacavir: AUC ↑ 41% Etanol: AUC ↔ (Inhibición de la alcohol deshidrogenasa)	No se requiere un ajuste de dosis.
Etanol/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Solución de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g/Lamivudina	Dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral Lamivudina: AUC ↓14%, 32%, 36% Cmax↓ 28%, 52%, 55%	Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de Abacavir/ Lamivudina Teva con medicamentos que contienen sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej. xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar una monitorización más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ In vitro, abacavir inhibe CYP1A1. La administración conjunta de una dosis única de riociguat (0,5 mg) a pacientes con VIH que recibieron la combinación de abacavir/dolutegravir/ lamivudina (600 mg/50 mg/300 mg una vez al día) produjo un incremento del $AUC_{(0-\infty)}$ de riociguat de aproximadamente tres veces, en comparación con el $AUC_{(0-\infty)}$ histórico de	Es posible que sea necesario reducir la dosis de riociguat. Consulte la información de prescripción de riociguat para las recomendaciones de dosificación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	riociguat notificado en sujetos sanos.	

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

Población pediátrica

Los estudios de interacción sólo se han realizado 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 en el desarrollo del embrión y del feto en las ratas, pero no en conejos. Los estudios con lamivudina en animales mostraron un aumento en las muertes embrionarias tempranas en conejos pero no en ratas (ver sección 5.3). Los principios activos de Abacavir / Lamivudina Teva pueden inhibir la replicación del ADN celular y abacavir ha demostrado ser carcinogénico en modelos animales (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos. En los seres humanos se ha demostrado que ocurre 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 toxicidad malformativa fetal/neonatal. 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 toxicidad malformativa fetal/neonatal. No existen datos sobre el uso de la combinación de abacavir y lamivudina en el embarazo, sin embargo en base a esos datos, el riesgo malformativo en los seres humano es poco probable.

Para las pacientes co-infectadas con hepatitis que estén siendo tratadas con un medicamento que contengan medicamentos como Abacavir/ Lamivudina Teva, y posteriormente se queden embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una recurrencia de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina.

Disfunción mitocondrial
Los análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado *in vitro* e *in vivo* que causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *intraútero* y/o posparto 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 humana.

Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas frente al VIH, se puede afirmar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH son muy bajas (<4% de las concentraciones séricas maternas) y éstas 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 viven con VIH no den el pecho a sus hijos, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 la combinación de abacavir y lamivudina al considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas comunicadas para la combinación de abacavir y lamivudina fueron consistentes con los perfiles de seguridad conocidos para abacavir y lamivudina cuando se administran como fármacos por separado. Para muchas de ellas no está claro si están relacionados con el principio activo, con la amplia serie de medicamentos utilizados en el control de la infección causada por el VIH, o si son consecuencia de la enfermedad subyacente.

Muchas de las reacciones incluidas en la tabla 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 (ver sección 4.4.). Muy raramente se han notificado casos de eritema multiforme, Síndrome de Stevens Johnson y necrolisis epidérmica tóxica en los que no se puede descartar hipersensibilidad a abacavir. En estos casos se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con 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 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).

Sistema corporal	**Abacavir**	**Lamivudina**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		*Poco frecuentes:* Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia *Muy raras:* Aplasia eritrocitaria pura
Trastornos del sistema inmunológico	*Frecuentes:* hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y la nutrición	*Frecuentes:* anorexia *Muy raras*: acidosis láctica	*Muy raras*: acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	*Frecuentes:* cefalea	*Frecuentes:* cefalea, insomnio *Muy raras:* Se han comunicado casos de neuropatía periférica (o parestesia)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		*Frecuentes:* Tos, síntomas nasales
Trastornos gastrointestinales	*Frecuentes*: náuseas, vómitos,	*Frecuentes*: Náuseas,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	diarrea *Raras*: se han comunicado casos de pancreatitis si bien no es seguro que exista una relación causal con el tratamiento con abacavir	vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea *Raras*: Aumento de la amilasa en suero. Se han comunicado casos de pancreatitis
Trastornos hepatobiliares		*Poco frecuentes*: Aumento transitorio de las enzimas hepáticas (AST, ALT), *Raras*: Hepatitis
Tratornos de la piel y del tejido subcutáneo	*Frecuentes:* erupción (sin síntomas sistémicos) *Muy raras:* eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica	*Frecuentes:* erupción, alopecia *Raras:* Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		*Frecuentes:* Artralgia, alteraciones musculares *Raras:* Rabdomiolisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	*Frecuentes:* fiebre, letargo, fatiga	*Frecuentes:* fatiga, malestar, fiebre

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad a abacavir

Los signos y síntomas de las RHS se describen a continuación. Estos se han identificado o bien en los ensayos clínicos o en vigilancia pos comercialización. Aquellos que se han notificado en **al menos un 10%** de pacientes con reacción de hipersensibilidad aparecen en negrita.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad tienen fiebre y/o erupción (normalmente maculopapular o urticariforme) como parte del síndrome, sin embargo, algunas reacciones han tenido lugar sin erupción ni fiebre. Otros síntomas clave incluyen síntomas gastrointestinales, respiratorios o constitucionales como letargo y malestar.

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, fallo renal

Los síntomas relacionados con esta RHS empeoran con el tratamiento prolongado y puede suponer una amenaza para la vida y en casos raros, han sido mortales.

Reiniciar abacavir tras una RHS con abacavir puede resultar en una rápida reaparición de los síntomas en cuestión de horas. La recurrencia de las RHS es normalmente más grave que en la aparición inicial y puede incluir una hipotensión que pueda ser potencialmente mortal, e incluso mortal. Han tenido lugar reacciones similares de forma no frecuente tras reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes que tuvieron solamente uno de los síntomas clave de hipersensibilidad (ver arriba) antes de interrumpir abacavir y en muy raras ocasiones también se ha observado en pacientes que han reiniciado el tratamiento sin síntomas precedentes de RHS (ej. pacientes que anteriormente se habían considerado tolerantes a abacavir).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Parámetros metabólicos
El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Síndrome de Reconstitución Inmune
Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) 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 apoyar la administración de la dosis de una vez al día en pacientes pediátricos vienen del ensayo ARROW (COL 105677) donde 669 pacientes pediátricos infectados por VIH-1 (de 12 meses a ≤17 años) recibieron abacavir y lamivudina ya sea una o dos veces al día (ver sección 5.1). Dentro de esta población, 104 pacientes pediátricos infectados que pesaban al menos 25 kg recibieron abacavir y lamivudina a dosis fija una vez al día. No se han identificado otros problemas de seguridad en sujetos pediátricos ya sean tratados una o dos veces al día, comparado con adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el 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 las enumeradas como reacciones adversas.
En caso de sobredosis, se vigilará al paciente para determinar la toxicidad (ver sección 4.8.) 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.

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 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs) e inhibidores selectivos potentes de la replicación del VIH-1 y del VIH-2 (LAV2 y EHO). 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ADN viral, terminando 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 antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: 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 (INTIs) didanosina, emtricitabina, estavudina, tenofovir o zidovudina, el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI) nevirapina o el inhibidor de la proteasa (IP) amprenavir.

Actividad antiviral *in vitro*

Tanto abacavir como lamivudina han demostrado inhibir la replicación de las cepas de laboratorio y aislados clínicos del VIH en algunos tipos de células, incluyendo las líneas de células T transformadas, monocitos /líneas derivadas de macrófagos y cultivos primarios de linfocitos sanguíneos periféricos activados (PBLs) y monocitos /macrófagos. La concentración de fármaco necesaria para conseguir un efecto sobre la replicación viral en un 50% (CE_{50}) o la concentración inhibitoria media (CI_{50}) varió según el tipo de virus y la célula huésped.

La CE_{50} media de abacavir frente a las cepas de laboratorio del VIH-1IIIB y VIH-1HXB2 varió desde 1,4 hasta 5,8 µM. La mediana o valores medios CE_{50} para lamivudina frente a las cepas de laboratorio del VIH-1 varió desde 0,007 hasta 2,3 µM. La CE_{50} media frente a las cepas de laboratorio del VIH-2 (LAV2 y EHO) varió desde 1,57 hasta 7,5 µM para abacavir y 0,16 a 0,51 µM para lamivudina.

Los valores de CE_{50} de abacavir frente a los subtipos M del VIH-1 (A-G) variaron desde 0,002 hasta 1,179 µM, frente al Grupo O de 0,022 a 1,21 µM, y frente a aislados de VIH-2, de 0,024 a 0,49 µM. Para lamivudina, los valores CE_{50} frente a subtipos del VIH-1 (A-G) variaron desde 0,001 hasta 0,170 µM, frente al Grupo O de 0,030 a 0,160 µM y frente a aislados 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 asociados con *resistencia* han sido evaluadas utilizando tanto el Antivirograma Virco® multi-ciclo (n = 92 del COL40263) como el Monograma Biosciences PhenoSense ® de ciclo único (n = 138 del ESS30009). Éstos resultaron en valores de la mediana de CE_{50} de 0,912 µM (intervalo: 0,493 a 5,017 µM) y 1,26 µM (intervalo de 0,72 a 1,91 µM), respectivamente, para abacavir, y en valores de la mediana de CE_{50} de 0,429 µM (intervalo: 0,200 a 2,007 µM) y 2,38 µM (1,37 a 3,68 µM), respectivamente, para lamivudina.

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

Los aislados VIH-1 (CFR01_AE, n = 12; CFR02_AG n = 12; y subtipo C o CFR_AC, n = 13) de 37 pacientes no tratados en África y Asia fueron sensibles a abacavir (cambio CI50 <2,5 veces) y lamivudina (cambio CI50 <3,0 veces), a excepción de dos cepas CFR02_AG con cambios de 2,9 y 3,4 veces para abacavir. Aislados del grupo O procedentes de pacientes no tratados previamente con antivirales analizados para la actividad lamivudina fueron altamente sensibles.

La combinación de abacavir y lamivudina ha demostrado actividad antiviral en cultivos celulares frente a aislados del subtipo no-B y aislados del VIH-2 con actividad antiviral equivalente a los aislados de subtipos B.

Resistencia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Resistencia in vivo
Se han seleccionado *in vitro* aislados de 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 del codón (codones M184V, K65R, L74V y Y115) de la transcriptasa inversa (TI). La selección para la mutación M184V se produjo primero y dio lugar a un aumento de dos veces la CI_{50}. Continuó con un aumento de las concentraciones del fármaco que dio lugar a la selección de mutantes TI dobles 65R/184V y 74V/184V o mutantes TI triples 74V/115Y/184V. Dos mutaciones confieren cambios de 7 a 8 veces en la sensibilidad a abacavir y fueron necesarias la combinación de tres mutaciones para conferir un cambio de más de 8 veces en la sensibilidad. El paso con un aislado clínico resistente a zidovudina RTMC también seleccionó para la mutación 184V.

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

Tratamiento antiviral en función de la resistencia genotípica /fenotípica

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 pivotales 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 a continuación). 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 + Combivir[1]**	**Abacavir + lamivudina + INNTI**	**Abacavir + lamivudina + IP (o IP/ritonavir)**	**Total**
Número de Pacientes	282	1094	909	2285
Número de fracasos virológicos	43	90	158	306
Número de genotipos en tratamiento	40 (100%)	51 (100%)[2]	141 (100%)	232 (100%)
L65R	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%)
TAMs[3]	3 (8%)	2 (4%)	4 (3%)	9 (4%)

1. Combivir es una combinación a dosis fija de lamivudina y zidovudina
2. Incluye tres fracasos no virológicos y cuatro fracasos virológicos no confirmados.
3. Número de pacientes con Mutaciones de Análogos de Timidina (MATs) ≥ 1.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 del tratamiento 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 sensibilidad 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 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, didadosina, estavudina y tenofovir mantienen su actividad antirretroviral frente a esas variantes del VIH-1. La presencia de M184V con K65R provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, tenofovir, didadosina y lamivudina, mientras que M184V con L74V

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, didadosina y lamivudina. La presencia de M184V con Y115F provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir y lamivudina. Los algoritmos de interpretación de la resistencia genotípica a fármacos, fácilmente disponibles y las pruebas de sensibilidad disponibles en el mercado han establecido los puntos de corte clínico de actividad reducida de abacavir y lamivudina como entidades químicas separadas, que predicen la sensibilidad, la sensibilidad parcial o resistencia basada en la medición directa de la sensibilidad o mediante el cálculo de la resistencia fenotípica del VIH-1 del genotipo viral. El uso adecuado de abacavir y lamivudina 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 INNTIs.

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
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 (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 >=100.000 copias/ml	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Categoría CD4 basal <50 copias/ml	3/6 (50%)	4/6 (67%)
Categoría CD4 basal 50-100 copias/ml	21/40 (53%)	23/37 (62%)
Categoría CD4 basal 101-200 copias/ml	57/85 (67%)	43/67 (64%)
Categoría CD4 basal 201-350 copias/ml	101/143 (71%)	114/170 (67%)
Categoría CD4 basal >350 copias/ml	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 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 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 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.

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

EPZ104057 (estudio HEAT) fue un estudio aleatorizado, doble ciego, enmascarado 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 (naïve). El análisis principal de eficacia se realizó en la semana 48, continuando el estudio hasta la semana 96 y se concluyó no inferioridad. Los resultados se resumen a continuación:

Respuesta virológica en función de ARN 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 c/ml	134/188 (71%)	118/188 (63%)	141/205 (69%)	119/205 (58%)
Respuesta por ARN VIH-1 basal l ≥100.000 c/ml	97/155 (63%)	87/155 (56%)	91/140 (65%)	81/140 (58%)

En ambos regímenes se observó una respuesta virológica similar (estimación puntual para la diferencia de tratamiento en la semana 48: 0,39%, IC 95%: -6,63; 7,40).

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

Un análisis intermedio de este ensayo ACTG 5202 reveló que abacavir / lamivudina se asociaba con un riesgo estadísticamente significativo más alto de fracaso virológico, en comparación con emtricitabina / tenofovir (definido como carga viral > 1.000 copias / ml a las 16 semanas o después y antes de 24 semanas, o nivel de VIH-ARN > 200 copias / ml a las 24 semanas o después) en sujetos con la carga viral basal ≥ 100.000 copias / ml (índice de riesgo estimado: 2,33, IC 95%: 1,46; 3,72, p = 0,0003). El Comité de Monitorización de Seguridad (DSMB) recomendó que se estudiara la posibilidad de cambio en el manejo terapéutico de todos los pacientes incluidos en el estrato de alta carga viral debido a las diferencias de eficacia observadas. Los pacientes en el estrato de baja carga viral permanecieron en el estudio que continuó siendo ciego.

El análisis de los datos de los sujetos en el estrato de baja carga viral no mostró ninguna diferencia demostrable entre las combinaciones de nucleósidos en cuanto a la proporción de pacientes libres de fracaso virológico en la semana 96. Los resultados se presentan a continuación:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- 88,3% con ABC/3TC *vs* 90,3% con TDF / FTC cuando se toma con atazanavir / ritonavir como tercer fármaco, diferencia de tratamiento -2,0% (IC 95% -7,5%; 3,4%),
- 87,4% con ABC/3TC *vs* 89,2% con TDF / FTC, cuando se toma con efavirenz como tercer fármaco, diferencia de tratamiento -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 no tratados previamente (naïve) con antirretrovirales, HLA-B * 5701 negativo. Los resultados virológicos se resumen en el siguiente cuadro:

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 c/ml	61/95 (64%)	62/83 (75%)
Respuesta por ARN VIH-1basal ≥100.000 c/ml	53/97 (55%)	75/110 (68%)

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

Pacientes tratados con anterioridad

Los datos de dos estudios, CAL30001 y ESS30008 demuestran que la combinación de abacavir y 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 la combinación de abacavir y 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 medido como el área bajo la curva medio menos el basal, lo que indica que el grupo de la combinación de abacavir y lamivudina no fue inferior al grupo de abacavir más lamivudina dos veces al día (AAUCMB, -1,65 log10 copias/ml frente -1,83 log10 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%) 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 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 de abacavir y lamivudina, más un IP o un INNTI durante 48 semanas. Los resultados a la semana 48 indicaron que el grupo tratado con la combinación de abacavir y lamivudina 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).

El TAC no ha establecido una puntuación de sensibilidad genotípica (PSG) para la combinación de abacavir /lamivudina. Se ha tabulado la proporción de pacientes previamente tratados en el estudio CAL30001 con el ARN-VIH <50 copias/ml en la semana 48 por puntuación de sensibilidad genotípica en el tratamiento de base optimizado (TBO). También se ha evaluado el impacto de las principales mutaciones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

definidas IAS-USA a abacavir o lamivudina y el número de mutaciones asociadas a multiresistencia a INTI de mutaciones basales en la respuesta. El PSG se obtuvo de los informes de Monogram con virus susceptibles, 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 puntuaciones PSG de <2 ó ≥ 2 y suprimido con éxito 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) Número de mutaciones basales[1]				**ABC BID +3TC QD (n=88)**
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%)

[1] Principales mutaciones definidas IAS-USA a abacavir o lamivudina y número de mutaciones asociadas a multi-resistencia a INTI.

Para los estudios CNA109586 (ASSERT) y CNA30021 realizados en pacientes no tratados previamente, los datos de genotipo se obtuvieron únicamente en un subconjunto de pacientes en el cribado o al inicio del estudio, así como para aquellos pacientes que cumplieron los criterios de fallo virológico. A continuación se tabulan los datos disponibles para CNA30021 en el subgrupo de pacientes parcial, dichos datos deben interpretarse con precaución. Los resultados de sensibilidad a fármacos fueron asignados para el genotipo viral de cada paciente, utilizando el algoritmo genotípico de resistencia a fármacos VIH-1 ANRS 2009. Cada fármaco sensible del tratamiento, 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 CNA30021 con <50 copias/ml en la semana 48 por puntuación de sensibilidad genotípica en TBO y número de mutaciones basales

	ABC QD + 3TC QD + EFV QD (n=384) Número de mutaciones basales [1]				**ABC BID+ 3TC QD + EFV QD (n=386)**
Puntuación de sensibilidad genotípica en TBO	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%)

[1] Principales mutaciones definidas IAS-USA (Dic. 2009) a abacavir o lamivudina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Entre los 669 sujetos aleatorizados en este estudio (de 12 meses a ≤17 años de edad), el grupo que recibió abacavir y lamivudina una vez al día demostró ser no inferior al grupo que recibió este tratamiento dos veces al día de acuerdo al margen de no inferioridad especificado previamente de -12%, para la variable principal de < 80 c/ml en la Semana 48, así como en la Semana 96 (variable secundaria) y todos los demás umbrales probados (<200 c/ml, <400 c/ml, <1.000 c/ml), los cuales cayeron todos dentro de este margen de no inferioridad. Las pruebas de heterogeneidad de una vez frente a dos veces al día de los análisis de subgrupos, demostraron un efecto no significativo de sexo, edad o carga viral en la asignación al azar. Las conclusiones apoyaron la no inferioridad independientemente del método de análisis.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los comprimidos 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 comprimidos de abacavir 300 mg, más dos comprimidos 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 µg/ml (28%) y el AUC_{∞} medio (CV) es 11,95 µg.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 µg/ml (26%) y el AUC medio (CV) es 8,87 µg.h/ml (21%).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 μg/ml ó 0,26 μM 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.

Biotransformación

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de la dosis administrada por vía renal, como compuesto inalterado. Las principales vías metabólicas en el hombre son 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 18 a 19 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. No se recomienda el uso de la combinación de abacavir y lamivudina en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, ya que no se puede hacer el ajuste de dosis necesario (ver sección 4.2).

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 y la media geométrica de la vida plasmática de lamivudina fueron similares (16-19 horas y 18-19 horas respectivamente). En 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 de pacientes especiales

Insuficiencia hepática
Se han obtenido datos farmacocinéticos para abacavir y lamivudina 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; el valor medio de AUC (rango) fue de 24,1 (10,4 a 54,8) µg.h/ml.
Los resultados (IC 90%) 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 definitiva 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.

En base a los datos obtenidos para abacavir, la combinación de abacavir y lamivudina no está recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave .

Insuficiencia renal
Se han obtenido datos farmacocinéticos para abacavir y lamivudina 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. No se recomienda el uso de la combinación a dosis fija de abacavir y lamivudina en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, ya que no se puede hacer el ajuste de 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 niños las formulaciones orales. Los estudios farmacocinéticos pediátricos han demostrado que la administración de la dosis una vez al día proporciona un AUC_{24} equivalente a la administración dos veces al día de la dosis diaria total para ambas formulaciones, comprimidos y solución oral.

La biodisponibilidad absoluta de lamivudina (aproximadamente de 58 al 66%) fue menor y más variable en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos pediátricos con formulaciones en comprimidos han demostrado que la dosis una vez al día proporciona un AUC_{24} equivalente a la dosis dos veces al día de la misma dosis diaria total.

5.3. 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ni abacavir, ni lamivudina fueron mutagénicos en pruebas con bacterias, pero al igual que otros análogos de nucleósidos, ambos inhiben la replicación del ADN celular en ensayos *in vitro* en mamíferos tales 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* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas hasta 40-50 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 tiroides 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. Si bien se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, estos datos sugieren que el riesgo de carcinogenicidad en humanos 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 teratógeno 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa (E-463)
Almidón glicolato sódico (tipo A) de patata
Estearato magnésico

Recubrimiento del comprimido
Hipromelosa
Macrogol 4000
Dióxido de titanio (E171)
Polisorbato 80
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVDC blanco / Al

Envases de 10, 30 y 90 comprimidos recubiertos con película en blísteres o envases de 10x1, 30x1 y 90x1 en blíster unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura, 11 Edificio Albatros B 1ª planta
28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2016

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) .http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios