



Versión: GDS20/IPI17



Sulfato de abacavir-lamivudina

Composición Cualitativa y Cuantitativa

Cada tableta con recubrimiento pelicular, contiene 600 mg de abacavir, como sulfato de abacavir, y 300 mg de lamivudina.

Forma Farmacéutica

Tabletas capsuliformes modificadas, con recubrimiento pelicular, de color anaranjado, grabadas en bajorrelieve con GS FC2 en un lado.

Detalles Clínicos

Indicaciones

KIVEXA es una combinación de dos análogos nucleosídicos (abacavir y lamivudina). Está indicada en la terapia antirretroviral combinada para el tratamiento de la infección causada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y niños con un peso de por lo menos 25 kg.

Posología y Administración

La terapia debe ser instaurada por un médico experimentado en el tratamiento de la infección causada por el VIH.

KIVEXA no debería administrarse a pacientes que pesen menos de 25 kg porque es una tableta de dosis fijas en la que no puede reducirse la dosis. Preparaciones separadas de **ZIAGEN** y **EPIVIR** deberían ser administradas a pacientes con un peso de menos de 25 kg.

KIVEXA puede tomarse con o sin alimentos.

KIVEXA se presenta en tabletas de dosis fijas y no debe prescribirse para pacientes que requieran ajuste de la dosis, tales como aquellos con depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto. En los casos en que se requiera discontinuación o ajuste de la dosis, se deberían administrar preparaciones separadas de abacavir (**ZIAGEN**) o lamivudina (**EPIVIR**). En estos casos el médico debería consultar la información individual de estos productos medicinales.

Poblaciones

Adultos y Niños con un Peso de por lo Menos 25 kg

La dosis recomendada de **KIVEXA** en adultos y niños con un peso de 25 kg o más es de una tableta una vez al día.

Niños con un Peso de Menos de 25 kg

KIVEXA no se recomienda para el tratamiento de niños con un peso de menos de 25 kg pues no puede hacerse el ajuste necesario de la dosis. Los médicos deberían consultar la información individual de los productos lamivudina y abacavir.

Pacientes de Edad Avanzada

Los parámetros farmacocinéticos del abacavir y lamivudina no han sido estudiados en pacientes mayores de 65 años de edad. Cuando se traten pacientes de edad avanzada, se debe tomar en cuenta la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal y cardíaca, así como los productos medicinales o las enfermedades concomitantes.

Deterioro Renal

Aunque no es necesario ajustar la dosis de abacavir en los pacientes con deterioro renal, se requiere reducir la dosis de lamivudina debido al decremento de su eliminación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de **KIVEXA** en pacientes con una depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto (ver *Farmacocinética*).

Deterioro Hepático

Puede requerirse una reducción de la dosis de abacavir para los pacientes con deterioro hepático leve (grado A de Child-Pugh). Como no es posible reducir la dosis con **KIVEXA**, cuando esto se considere necesario deberían usarse las preparaciones separadas de **ZIAGEN** y **EPIVIR**. No se recomienda **KIVEXA** en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (grados B o C de Child-Pugh) (véase *Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes*).

Contraindicaciones

KIVEXA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales aplicables tanto al abacavir como a lamivudina. No hay precauciones ni advertencias relevantes que sean aplicables a **KIVEXA**.

Hipersensibilidad al Abacavir (ver también *Reacciones Adversas*).

Abacavir está asociado con un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) caracterizadas con fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican una implicación de múltiples órganos. Las RHS pueden poner en riesgo la vida y en casos inusuales pueden ser mortales cuando no se tratan correctamente. El riesgo de que ocurra una RHS por abacavir aumenta significativamente en pacientes con resultados positivos en la prueba del alelo HLA-B*5701. No obstante, las RHS por abacavir se han reportado con menor frecuencia en pacientes que no poseen este alelo.

Se debería cumplir con lo siguiente:

- La evaluación del estado de HLA-B*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado HLA-B*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.
- **KIVEXA** no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo HLA-B*5701 ni es pacientes con sospecha previa de RHS por abacavir mientras tomaban cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. **ZIAGEN**, **TRIZIVIR**, **TRIUIMEQ**) sin importar la condición de HLA-B*5701.
- Se le deberá recordar a cada paciente leer el panfleto para el paciente incluido en el empaque de **KIVEXA**. Se les debería recordar la importancia de tomar la Tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.
- En cualquier paciente tratado con **KIVEXA**, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la toma de decisiones clínicas.
- **KIVEXA** debe detenerse sin retraso, incluso en la ausencia del alelo HLA-B*5701, si se sospecha de RHS. El retraso para detener el tratamiento con **KIVEXA** después del inicio de la hipersensibilidad podría resultar en una reacción de riesgo para la vida.
- Se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de **KIVEXA** con el fin de evitar reiniciar el abacavir.
- Reiniciar productos que contienen abacavir después de RHS por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.
- Sin importar el estado de HLA-B*5701 del paciente, si se ha discontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para discontinuar debe establecerse. Si RHS no puede descartarse, **KIVEXA** o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. **ZIAGEN**, **TRIZIVIR**, **TRIUIMEQ**) no debe reiniciarse.
- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el **KIVEXA**. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de RHS también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir (ver la Sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Los pacientes deben estar conscientes de que RHS puede ocurrir al reiniciar **KIVEXA** o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. **ZIAGEN**, **TRIZIVIR**, **TRIUIMEQ**) y que reiniciar el **KIVEXA** o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. **ZIAGEN**, **TRIZIVIR**, **TRIUIMEQ**) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.

Descripción Clínica de RHS por Abacavir

Las RHS por abacavir se han caracterizado bien por medio de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas suelen aparecer durante las primeras seis semanas (tiempo medio de inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Casi todas las RHS por abacavir incluyen fiebre y/o erupción cutánea como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de las RHS por abacavir incluyen síntomas respiratorios y gastrointestinales, que podrían llevar a un diagnóstico equivocado de RHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis (ver *Reacciones adversas, Descripción de reacciones adversas seleccionadas*). Los síntomas relacionados con RHS empeoran con la continuación del tratamiento y pueden ser potencialmente mortales. Estos síntomas generalmente remiten con la discontinuación del abacavir.

Acidosis Láctica/Hepatomegalia Grave con Esteatosis

Se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos nucleosídicos antirretrovíricos, ya sean solos o en combinación, tales como el abacavir y la lamivudina. La mayoría de estos casos se ha presentado en mujeres.

Entre las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica se incluyen: debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso corporal repentina e inexplicable, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe proceder con precaución cuando se administre **KIVEXA** particularmente a aquellos con factores conocidos de riesgo de enfermedad hepática. El tratamiento con **KIVEXA** debe ser suspendido en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o sin hepatitis (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones notables en los niveles de aminotransferasa)

Lípidos Séricos y Glucosa en Sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica

En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunológica severa al momento de iniciar la terapia antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias, o agravar los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado en el lapso de las primeras semanas o meses de haber iniciado la TAR. Ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo referido como NPC). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin retraso e iniciar el tratamiento cuando sea necesario. Se ha reportado la presentación de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

Pacientes Coinfectados con el Virus de Hepatitis B

El uso de lamivudina en estudios clínicos y en productos comercializados ha demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica causada por el virus de hepatitis B (VHB) podrían experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al discontinuar la lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más graves en los pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si **KIVEXA** es discontinuado en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B, se deberían considerar el monitoreo periódico de las pruebas de la función hepática, así como de los marcadores de la replicación del VHB.

Infecciones Oportunistas

Los pacientes que reciben **KIVEXA** o cualquier otro tratamiento antirretroviral todavía pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección causada por el VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo una estrecha observación clínica de médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la Infección

Se les debe notificar a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluso con **KIVEXA**, no ha demostrado evitar el riesgo de transmisión del VIH a otros por contacto sexual o contaminación de la sangre. Se deben seguir tomando las precauciones apropiadas.

Infarto de Miocardio

Varios estudios epidemiológicos y observacionales, han reportado una asociación con el uso de abacavir y el riesgo de infarto al miocardio. Los metanálisis de ensayos controlados aleatorios no han observado ningún exceso de riesgo de infarto al miocardio con el uso de abacavir. Hasta la fecha no existe un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. En su totalidad, los datos disponibles de los estudios observacionales y de los ensayos clínicos controlados muestran inconsistencia y por lo tanto la evidencia de una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto al miocardio no es concluyente.

Como medida precautoria, se deberá contemplar el riesgo subyacente de cardiopatía coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar las medidas necesarias para minimizar todos los factores de riesgo modificables (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Interacciones

Como **KIVEXA** contiene abacavir y lamivudina, todas las interacciones que puedan haberse identificado con estos agentes individualmente pueden presentarse con **KIVEXA**. Los estudios clínicos han demostrado que no hay interacciones clínicamente significativas entre el abacavir y lamivudina. El abacavir y la lamivudina no son metabolizados significativamente por las enzimas del citocromo P₄₅₀ (tales como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6) ni tampoco inhiben o inducen este sistema enzimático. Por lo tanto, hay poco potencial de interacciones con productos antirretrovirales tales como inhibidores de la proteasa, análogos no nucleosídicos y otros productos medicinales metabolizados por las principales enzimas del citocromo P₄₅₀.

La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja debido a la limitación de su metabolismo y la fijación a las proteínas plasmáticas, y a su aclaramiento renal casi completo. La lamivudina es eliminada predominantemente por secreción catiónica orgánica activa. Se debería considerar la posibilidad de interacciones con otros productos medicinales administrados en forma concurrente, particularmente cuando su ruta principal de eliminación sea la renal.

Efecto de Abacavir sobre la Farmacocinética de Otros Agentes

In vitro, abacavir no demostró una inhibición, o demostró una inhibición débil del transportador de fármacos transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína resistente del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés) o P-glicoproteína (Pgp) e inhibición mínima de transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1), OCT2 y proteína y toxina asociada de resistencia multifármaco 2-K (MATE2-K). Abacavir, por lo tanto, no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de fármacos que sean sustratos de estos transportadores de fármacos.

Abacavir es un inhibidor de MATE1 in vitro, sin embargo, abacavir tiene bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de sustratos de MATE1 a exposiciones terapéuticas del fármaco (hasta 600 mg).

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Abacavir

In vitro, abacavir no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, proteína asociada de resistencia multifármaco 2 (MRP2) o MRP4, por lo tanto, fármacos que modulan estos transportadores no se espera que afecten las concentraciones plasmáticas de abacavir.

Aunque abacavir es un sustrato de BCRP y Pgp in vitro, estudios clínicos no demostraron cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de abacavir cuando se co-administra con lopinavir/ritonavir (inhibidores Pgp y BCRP).

Interacciones Aplicables al Abacavir

Etanol

El metabolismo del abacavir es alterado por la administración concomitante de etanol, lo cual resulta en un aumento del área bajo la curva (ABC) de abacavir de aproximadamente 41%. Tomando en cuenta el perfil de seguridad del abacavir, estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos. El abacavir no tiene efectos sobre el metabolismo del etanol.

Metadona

En un estudio farmacocinético, la coadministración de 600 mg de abacavir dos veces al día con metadona demostró una reducción de 35% de la concentración máxima (C_{max}) del abacavir y una prolongación de una hora en el tiempo para alcanzar la concentración máxima (t_{max}), pero el ABC permaneció inalterada. Los cambios en los parámetros farmacocinéticos del abacavir no se consideran clínicamente relevantes. En este estudio, el abacavir aumentó en 22% la eliminación sistémica media de la metadona. Este cambio no se considera clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes; sin embargo, ocasionalmente podría requerirse reajuste de la dosis de metadona.

Efecto de Lamivudina sobre la Farmacocinética de Otros Agentes

In vitro, lamivudina no demostró o lo hizo débilmente inhibición de los transportadores OATP1B3, BCRP o Pgp, MATE1, MATE2-K o OCT3. Lamivudina, por lo tanto, no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de estos transportadores.

Lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro con valores IC₅₀ de 17 y 33 uM, respectivamente, sin embargo, lamivudina tiene bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de OCT1 y OCT2 a exposiciones terapéuticas del fármaco (hasta 300 mg).

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Lamivudina

Lamivudina es sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2 in vitro. Trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores) han demostrado que aumentan las concentraciones plasmáticas de lamivudina, sin embargo, esta interacción no se considera clínicamente significativa ya que no se necesita ajuste de lamivudina.

Lamivudina es un sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Debido a que la eliminación hepática juega un papel menor en la depuración de lamivudina, las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 son improbables que tengan significancia clínica.

Lamivudina es un sustrato de Pgp y BCRP, sin embargo, debido a su alta biodisponibilidad es improbable que estos transportadores jueguen un papel significativo en la absorción de lamivudina. Por lo tanto, la co-administración de fármacos que son inhibidores de estos transportadores de salida es improbable que afecten la disponibilidad y eliminación de lamivudina.

Interacciones Aplicables a la Lamivudina

Sorbitol

La administración concomitante de una solución de sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g) con una dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral dio como resultado una disminución dosis-dependiente del 14%, 32% y 36% en la exposición a la lamivudina (AUC_∞) y 28%, 52% y 55% en la C_{max} de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, evite la coadministración crónica de medicamentos que contienen sorbitol con lamivudina. Considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando la coadministración crónica no pueda evitarse.

Trimetoprim

La administración de 160/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol) produce un aumento de 40% en la exposición a la lamivudina, atribuible al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente tenga deterioro renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina (ver *Posología y Administración*). La lamivudina no tiene efectos sobre los parámetros farmacocinéticos del trimetoprim o el sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto de la coadministración de lamivudina con dosis más altas de co-trimoxazol usadas para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y la toxoplasmosis.

Emtricitabina

La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y no se ha establecido el uso seguro de abacavir, lamivudina o ALFDC (siglas de la combinación fija de ambos medicamentos) en el embarazo humano. Por lo tanto, la administración de ALFDC en el embarazo debe considerarse sólo si el beneficio para la madre sobrepasa el posible riesgo para el feto.

Abacavir ha sido evaluado en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo en más de 2000 mujeres durante el embarazo y postparto. La información sobre su uso en humanos disponible en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo no demuestra un aumento en el riesgo de defectos mayores de defectos al nacimiento para abacavir comparado con el índice considerado normal (véase Estudios Clínicos). Se ha evaluado la lamivudina en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo en más de 11000 mujeres durante el embarazo y postparto. La información sobre su uso en humanos disponible en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo no demuestra un incremento del riesgo de defectos mayores al nacimiento para lamivudina comparado con el índice considerado normal (véase Estudios Clínicos).

Abacavir y lamivudina han estado asociados con hallazgos en los estudios de reproducción animal (ver *Datos de Seguridad Preclínica*).

Ha habido reportes de elevaciones leves y transitorias de las concentraciones séricas de lactato, las cuales podrían deberse a disfunción mitocondrial, en los neonatos y los lactantes expuestos *in utero* o *peri partum* a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI). Se desconoce la relevancia clínica de las elevaciones transitorias del lactato sérico. En muy raras ocasiones también ha habido reportes de retardo del desarrollo, convulsiones y otra enfermedad neurológica. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre estos eventos y la exposición a INTI *in utero* o *peri partum*. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales de usar terapia antirretroviral en las mujeres embarazadas para evitar la transmisión vertical del VIH.

Lactancia

Los expertos en el área de la salud recomiendan que, donde sea posible, las mujeres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no amamenten a sus hijos para evitar la transmisión del VIH. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

En un estudio después de dosis repetidas administradas por vía oral tanto de 150 mg dos veces al día (dado en combinación con 300mg de zidovudina dos veces al día) ó 300 mg de lamivudina dos veces al día, la lamivudina se excretó en la leche materna (0.5 a 8.2 microgramos/ml) a concentraciones similares a las encontradas en el suero. En otros estudios después de la administración oral repetida de 150 mg de lamivudina dos veces al día (dada tanto en combinación con 300mg de zidovudina o como en COMBIVIR o **TRIZIVIR**), la relación leche materna:plasma materno fue 0.6 y 3.3. En un estudio después de la administración oral repetida de 300 mg abacavir dos veces al día (dado como **TRIZIVIR**), la relación leche materna:plasma materno fue 0.9. No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos con abacavir administrado una vez al día por vía oral. La media de las concentraciones séricas de lamivudina en el lactante varió entre 18 y 28 ng/mL y no fue detectable en uno de los estudios (sensibilidad de la prueba 7ng/mL). La mayoría de los lactantes (8 de 9) tuvieron niveles de abacavir no detectables (sensibilidad de la prueba 16 ng/mL). Los niveles intracelulares de trifosfato de carbovir y lamivudina (metabolitos activos de abacavir y lamivudina) en infantes en lactancia no se midieron por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas de los compuestos originales.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y Operar Maquinaria

No se han hecho estudios para investigar el efecto del abacavir o la lamivudina sobre el desempeño en la conducción de vehículos o la capacidad para operar maquinaria. Por otra parte, no puede predecirse un efecto deletéreo sobre esas actividades con base en la farmacología de estos productos medicinales. Al considerar la capacidad del paciente para conducir vehículos u operar maquinaria se deben tener presentes el estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de **KIVEXA**.

Reacciones Adversas

KIVEXA contiene abacavir y lamivudina, por lo tanto podrían esperarse los eventos adversos asociados con estos fármacos.

En lo que concierne a varios de los otros eventos adversos reportados, no está claro si están relacionados con la sustancia activa, con la amplia variedad de productos medicinales utilizados en el tratamiento de la enfermedad causada por el VIH o si son resultado del proceso patológico subyacente.

Muchos de los eventos adversos listados se presentan comúnmente (náuseas, vómito, diarrea, fiebre, somnolencia, erupción cutánea) en pacientes con hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, los pacientes con cualquiera de estos síntomas deberían ser evaluados cuidadosamente para determinar la posible presencia de esta reacción de hipersensibilidad. Si **KIVEXA** ha sido discontinuado en pacientes debido a que experimentaron uno de estos síntomas y se decide reinstaurar el abacavir, esto sólo debe hacerse bajo

supervisión médica directa (ver Consideraciones especiales después de una interrupción del tratamiento con KIVEXA, en Advertencias y Precauciones).

Datos de los Estudios Clínicos

Frecuencia	Abacavir	Lamivudina
Comunes (>1/100, <1/10)	hipersensibilidad al fármaco, anorexia, cefalea, náuseas, vómito, diarrea, fiebre, somnolencia, fatiga	cefalea, náuseas, vómito, dolor abdominal superior, diarrea, erupción cutánea, fatiga, malestar general, fiebre
Poco comunes (>1/1000, <1/100)		neutropenia, anemia, trombocitopenia, elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas (AST, ALT)

Población Pediátrica

La base de datos que respalda la dosificación de una vez al día con KIVEXA en pacientes pediátricos viene del estudio ARROW (COL105677) en el que 669 sujetos pediátricos infectados con HIV-1 recibieron abacavir y lamivudina tanto una vez como dos veces al día (véase Estudios Clínicos). Dentro de esta población, 104 sujetos pediátricos infectados con HIV-1 con un peso de al menos 25 kg recibieron abacavir y lamivudina como KIVEXA una vez al día. No se identificaron situaciones de seguridad adicionales en sujetos pediátricos recibiendo dosificación tanto una vez como dos veces al día comparados con adultos.

Datos Postcomercialización

Además de los eventos adversos mencionados con base en los datos de los estudios clínicos, durante el uso post aprobatorio de abacavir y lamivudina se han identificado los siguientes eventos adversos que se presentan en la tabla que aparece a continuación. Estos eventos han sido elegidos para inclusión debido a una posible relación causal con el abacavir y/o la lamivudina.

Frecuencia	Abacavir	Lamivudina
Comunes (>1/100, <1/10)	erupción cutánea (sin síntomas sistémicos) hiperlactatemia	alopecia, artralgia, miopatías, hiperlactatemia
Raros (>1/10.000, <1/1000)	pancreatitis, pero la relación causal con el abacavir es incierta, acidosis láctica ¹	rabdomiólisis, elevaciones de la amilasa sérica, pancreatitis, aunque la relación causal con la lamivudina es incierta, acidosis láctica ¹
Muy raros (<1/10000)	eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	aplasia eritrocítica pura, parestesias, se ha reportado neuropatía periférica, aunque la relación causal con el tratamiento es incierta

¹ acidosis láctica (ver Advertencias y Precauciones)

Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas

Hipersensibilidad (ver también Advertencias y precauciones):

La reacción de hipersensibilidad (RHS) por abacavir se ha identificado como una reacción adversa común con el tratamiento con abacavir. Los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad se describen a continuación. Se han identificado ya sea por estudios clínicos como por vigilancia posterior a la comercialización. Los reportados en al menos 10% de los pacientes con una reacción de hipersensibilidad se encuentran en negritas.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad tendrán fiebre y/o erupción (usualmente maculopapular o de urticaria) como parte del síndrome, sin embargo, las reacciones han ocurrido sin erupción ni fiebre. Otros síntomas clave incluyen síntomas gastrointestinales, respiratorios o de constitución como letargo y malestar.

Piel:	Erupción (usualmente maculopapular o urticaria)
Tracto gastrointestinal:	Náusea, vómito, diarrea , dolor abdominal, úlceras bucales
Vías respiratorias:	Disnea, tos , garganta irritada, síndrome de dificultad respiratoria adulta, fallas respiratorias
Misceláneos:	Fiebre, fatiga, malestar , edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
Neurológico/psiquiátrico:	Dolor de cabeza, parestesia
Hematológico:	Linfopenia
Hígado/páncreas:	Pruebas de función elevadas del hígado, insuficiencia hepática
Musculo esquelético:	Mialgia , raramente miólisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada
Urológica:	Creatinina elevada, insuficiencia renal

Reiniciar el abacavir después de una RHS por abacavir resulta en un regreso temprano de los síntomas en horas. Esta reaparición del RHS suele ser más grave que en la presentación inicial y podría incluir hipotensión que pone en peligro la vida y muerte. Además, las acciones no han ocurrido con frecuencia después de reiniciar el abacavir en pacientes que sólo tuvieron uno de los síntomas claves de la hipersensibilidad (ver previamente) antes de detener al abacavir y en ocasiones inusuales también se ha notado en pacientes que reiniciaron el tratamiento sin síntomas anteriores de RHS (i.e., pacientes ya considerados como tolerantes al abacavir)

Para obtener los detalles de la gestión clínica en el caso de una RHS sospechosa por abacavir ver Advertencias y precauciones.

Sobredosificación

Síntomas y Signos

Aparte de los mencionados como efectos adversos, no se han identificado síntomas o signos específicos después de la sobredosificación aguda con abacavir o lamivudina.

Tratamiento

En caso de sobredosis el paciente debe ser monitoreado para determinar la posible evidencia de toxicidad, y deben aplicarse las medidas convencionales de apoyo que sean necesarias. Como la lamivudina es dializable, podría usarse hemodiálisis continua en el tratamiento de la sobredosis, aunque esto no se ha estudiado. No se sabe si el abacavir puede ser eliminado por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinamia

Código de Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC)

Grupo farmacoterapéutico - inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa (INTI) - Código de la ATC: J05A R02

Mecanismo de Acción

El abacavir y la lamivudina son INTIs, y son inhibidores potentes y selectivos del virus de la inmunodeficiencia humana del tipo 1 (VIH-1) y del tipo 2 (VIH-2). Tanto el abacavir como la lamivudina son metabolizados secuencialmente por las cinasas intracelulares a los trifosfatos respectivos (TFs) que son las partes activas. El TF de lamivudina y el TF de carbovir (la forma trifosfato activa del abacavir) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa (TI) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, su principal actividad antiviral la ejerce mediante la incorporación de la forma monofosfato en la cadena del ácido desoxirribonucleico (ADN) viral, lo cual resulta en terminación de la cadena. Los trifosfatos de abacavir y lamivudina exhiben significativamente menos afinidad por las ADN-polimerasas de las células huésped.

En un estudio de 200 pacientes infectados con VIH que recibían 300 mg de abacavir, dos veces al día, con sólo una dosis de 300 mg tomada antes del periodo de muestreo de las 24 horas, la media geométrica de la vida media intracelular del trifosfato de carbovir en estado estable fue de 20.6 horas, en comparación con la media geométrica de la vida media plasmática del abacavir en este estudio de 2.6 horas. Se realizó una comparación entre las propiedades farmacocinéticas en estado estacionario de una dosis de 600 mg de abacavir, administrados una vez al día, y una dosis de 300 mg de abacavir, administrados dos veces al día, en un estudio entrecruzado que se realizó en 27 pacientes infectados con el VIH. En células sanguíneas mononucleares periféricas, el grado de exposición intracelular al trifosfato de carbovir fue mayor en los pacientes que recibieron tratamiento con 600 mg de abacavir, administrados una vez al día, con respecto a los valores de ABC24, ss (32 % mayor), C_{max} 24, ss (99% mayor) y concentraciones mínimas (18% mayores), en comparación con el régimen terapéutico de 300 mg administrados dos veces al día. En los pacientes que estaban recibiendo 300 mg de lamivudina una vez al día, la vida media intracelular terminal del TF de lamivudina exhibió una prolongación de 16-19 horas, en comparación con la vida media de la lamivudina plasmática de 5-7 horas. Se realizó una comparación entre las propiedades farmacocinéticas en estado estacionario de una dosis de 300 mg de lamivudina, administrados una vez al día durante 7 días, y una dosis de 150 mg de lamivudina, administrados dos veces al día durante 7 días, en un estudio entrecruzado que se realizó en 60 voluntarios sanos. En células sanguíneas mononucleares periféricas, el grado de exposición intracelular al trifosfato de lamivudina fue similar en lo concerniente al ABC24, ss y C_{max} 24, ss; sin embargo, las concentraciones mínimas fueron menores en comparación con el régimen terapéutico de 150 mg administrados dos veces al día. Las concentraciones intracelulares de trifosfato de lamivudina exhibieron una mayor variabilidad, en comparación con las concentraciones plasmáticas mínimas de lamivudina. Estos datos apoyan el uso de 300 mg de lamivudina y 600 mg de abacavir, una vez al día, para el tratamiento de los pacientes infectados con el VIH. Además, la eficacia y la seguridad de esta combinación administrada una vez al día ha sido demostrada en un estudio clínico cardinal (CNA30021 - ver Estudios Clínicos).

Efectos Farmacodinámicos

La actividad antiviral de abacavir en cultivos celulares no fue antagonizada cuando se combina con los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTIs) didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, zalcitabina o zidovudina, los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTI) nevirapina, o el inhibidor de la proteasa (PI) atazanavir. No se observaron efectos antagonísticos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, y zidovudina).

La resistencia del VIH-1 a la lamivudina entraña el desarrollo de un cambio del aminoácido M184V cercano al sitio de actividad de la TI viral. Esta variante surge tanto *in vitro* como en los pacientes infectados con el VIH-1 tratados con terapia antirretroviral que contenga lamivudina. Las mutaciones M184V exhiben susceptibilidad considerablemente disminuida a la lamivudina, así como decremento de su capacidad replicativa *in vitro*. Los estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a la zidovudina pueden volverse sensibles a este antirretroviral cuando adquieren simultáneamente resistencia a la lamivudina. Sin embargo, la relevancia clínica de esos hallazgos todavía no ha sido bien definida.

Se han seleccionado *in vitro* aislados del VIH-1 resistentes al abacavir y están asociados con cambios genotípicos específicos en la región de los codones M184V, K65R, L74V y Y115F de la transcriptasa inversa (TI). La resistencia viral al abacavir se desarrolla en forma relativamente lenta *in vitro* e *in vivo*, y requiere varias mutaciones para alcanzar un aumento de ocho veces de la concentración inhibitoria 50% (CSI 50%) sobre el virus de tipo silvestre, el cual podría ser un nivel clínicamente relevante. Los aislados resistentes al abacavir también pueden exhibir susceptibilidad disminuida a la lamivudina, la zalcitabina, el tenofovir, la emtricitabina y/o la didanosina, pero siguen siendo sensibles a la zidovudina y la estavudina.

Es improbable que llegue a presentarse resistencia cruzada entre el abacavir o la lamivudina y los antirretrovirales de otras clases; por ejemplo, inhibidores de la proteasa (IPs) o inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs). Se ha demostrado decremento de la susceptibilidad al abacavir en los aislados clínicos de pacientes con replicación viral no controlada, que habían sido tratados previamente con otros inhibidores nucleosídicos y eran resistentes a los mismos.

Es improbable que los aislados clínicos con tres o más mutaciones asociadas con los INTIs sean susceptibles al abacavir. La resistencia cruzada conferida por la mutación M184V de la TI está limitada a la clase de agentes antirretrovirales designados como inhibidores nucleosídicos. La zidovudina, la estavudina, el abacavir y el tenofovir mantienen sus actividades antirretrovirales contra el VIH-1 resistente a la lamivudina que sólo alberga la mutación M184V.

Farmacocinética

Se ha demostrado que la tableta de KIVEXA es bioequivalente al abacavir y la lamivudina administrados por separado. Esto fue demostrado en un estudio de bioequivalencia de dosis únicas, con intercambio cruzado trilateral de grupos, de KIVEXA (en ayunas) contra 2 x tabletas de 300 mg de abacavir, más 2 x tabletas de 150 mg de lamivudina (en ayunas) contra KIVEXA administrada con una comida con alto contenido de grasa, en voluntarios sanos (n = 30).

En el estado de ayuno no hubo diferencias significativas en el grado de absorción de cada componente, determinado por medio de la curva del área de la concentración plasmática-tiempo (ABC) y la concentración máxima (C_{max}). Tampoco se observaron efectos clínicamente significativos de los alimentos entre la administración de KIVEXA en estado de ayuno o en estado postprandial. Estos resultados indican que KIVEXA puede tomarse con o sin alimentos.

A continuación, se describen las propiedades farmacocinéticas de la lamivudina y el abacavir.

Absorción

Después de la administración oral, el abacavir y la lamivudina son absorbidos en forma rápida y satisfactoria. La biodisponibilidad absoluta del abacavir y de la lamivudina orales, en los adultos, es de 83 y 80-85%, respectivamente. El tiempo medio hasta las máximas concentraciones séricas (t_{max}) es de aproximadamente 1.5 y 1.0 horas para el abacavir y la lamivudina, respectivamente. Después de una sola dosis oral de 600 mg

de abacavir, la C_{max} media es de 4.26 mcg/mL y el área bajo la curva del tiempo 0 extrapolado al infinito (ABC_∞) es de 11.95 mcg.h/mL. Después de la administración de dosis orales repetidas de 300 mg de lamivudina una vez al día durante siete días, los valores de las medias de la C_{max} en estado estable son de 2.04 mcg/mL y los del área bajo la curva de 24 horas (media ABC₂₄) son de 8.87 mcg.h/mL.

Distribución

Los estudios de administración intravenosa con abacavir y lamivudina demostraron que el volumen aparente de distribución medio es de 0.8 y 1.3 L/kg, respectivamente. Los estudios de fijación a las proteínas plasmáticas *in vitro* indican que el abacavir sólo se fija en un grado bajo a moderado (~49%) a las proteínas plasmáticas humanas, cuando se encuentra en concentraciones terapéuticas. La lamivudina exhibe una farmacocinética lineal en el intervalo posológico terapéutico, así como un bajo grado de fijación a las proteínas plasmáticas (menos de 36%). Esto indica una baja probabilidad de interacciones con otros productos medicinales por desplazamiento de la fijación a las proteínas plasmáticas.

Los datos demuestran que el abacavir y la lamivudina penetran el sistema nervioso central (SNC) e llegan al líquido cefalorraquídeo (LCR). Los estudios con abacavir demuestran una relación de las ABCs de las concentraciones en el LCR/plasma de entre 30 y 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas son 9 veces mayores que la concentración inhibitoria de 50% (CI₅₀) del abacavir, de 0.08 mcg/mL o 0.26 micromol, cuando este antirretroviral se administra en dosis de 600 mg, dos veces al día. La relación media de las concentraciones de lamivudina en el LCR/suero, 2 a 4 horas después de la administración oral, fue de aproximadamente 12%. Se desconoce el grado verdadero de la penetración de la lamivudina en el SNC y su relación con cualquier eficacia clínica.

Metabolismo

El abacavir es metabolizado principalmente por el hígado y menos de 2% de la dosis administrada es excretado por la ruta renal, como el compuesto intacto. Las principales rutas de metabolismo en el hombre son por la ruta del alcohol deshidrogenasa y por glucuronidación para producir el ácido 5'-carboxílico y 5'-glucurónido los cuales representan alrededor de 66% de la dosis administrada. Estos metabolitos son excretados en la orina.

El metabolismo de la lamivudina es una ruta de eliminación poco importante. La lamivudina es eliminada predominantemente en forma intacta por excreción renal. La probabilidad de interacciones metabólicas con la lamivudina es baja, debido a que sólo un pequeño porcentaje (menos de 10%) experimenta metabolismo hepático.

Eliminación

La vida media promedio del abacavir es de aproximadamente 1.5 horas. Después de la administración de dosis orales repetidas de 300 mg de abacavir dos veces al día, no hay acumulación significativa del abacavir. La eliminación del abacavir tiene lugar por metabolismo hepático con excreción subsecuente de sus metabolitos principalmente en la orina. Los metabolitos y el abacavir intacto representan alrededor de 83% de la dosis eliminado en la orina. El resto es eliminado en las heces.

La vida media de eliminación observada de la lamivudina es de 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de la lamivudina es de aproximadamente 0.32 L/h/kg, predominantemente por aclaramiento renal (más de 70%) a través del sistema de transporte catiónico orgánico.

Poblaciones Especiales de Pacientes

Niños - El abacavir se absorbe óptima y rápidamente a partir de formulaciones en solución oral y de tableta administrada a niños. Se ha demostrado que la exposición de abacavir en plasma es la misma para ambas formulaciones cuando se administran a la misma dosis. A los niños a los que se les administra abacavir en solución oral conforme al régimen de dosificación recomendado alcanzan una exposición a abacavir en plasma semejante a la de los adultos. A los niños a los que se les administra abacavir en tabletas orales conforme al régimen de dosificación recomendado alcanzan una exposición a abacavir en plasma mayor que la de los niños a los que se les administra solución oral debido a que se administran dosis mayores en mg/kg con la formulación en tableta. Estudios de farmacocinética pediátrica demostraron que una dosis al día provee el equivalente ABC₀₋₂₄ de la dosis dos veces al día de la misma dosis total diaria para ambas formulaciones (solución oral y tabletas).

La biodisponibilidad absoluta de lamivudina (aproximadamente 58 a 66%) fue más baja y más variable en pacientes pediátricos menores a 12 años de edad. En niños, la administración de tabletas produce valores plasmáticos más altos en el AUC_∞ y la C_{max} de lamivudina que la solución oral. En niños recibiendo la solución oral de lamivudina de acuerdo al régimen de dosificación recomendado logran una exposición en plasma a lamivudina dentro del rango de valores observados en adultos. En niños recibiendo las tabletas orales de lamivudina siguiendo el régimen de dosificación recomendado logran una exposición más alta de lamivudina en plasma que los niños recibiendo la solución oral debido a que se administran dosis mg/kg más altas con la formulación con tabletas y a que la formulación con tabletas tiene una mayor biodisponibilidad (véase *Dosificación y Administración*). Estudios pediátricos farmacocinéticos tanto con las formulaciones de solución oral como de tabletas han demostrado que la dosificación una vez al día proporciona valores de AUC₂₄ equivalentes a una dosificación dos veces al día de la misma dosis total diaria.

Pacientes con Deterioro Hepático

Se han obtenido datos farmacocinéticos del abacavir y la lamivudina en forma individual. El abacavir es metabolizado principalmente por el hígado. Los parámetros farmacocinéticos del abacavir han sido estudiados en pacientes con deterioro hepático leve (calificación de Child-Pugh de 5 a 6). Los resultados demostraron que hubo un aumento medio de 1.89 veces en el ABC de abacavir y de 1.58 veces en la vida media del abacavir. Las ABC de los metabolitos no fueron modificadas por la enfermedad hepática. Sin embargo, las velocidades de formación y eliminación de los metabolitos disminuyeron.

Es probable que se requiera reducir la dosis de abacavir en los pacientes con deterioro hepático leve. Por lo tanto, para tratar a estos pacientes debería usarse la preparación separada de abacavir (**ZIAGEN**). Los parámetros farmacocinéticos del abacavir no han sido estudiados en pacientes con deterioro hepático moderado o severo. Se espera que las concentraciones plasmáticas del abacavir sean variables y con aumentos sustanciales en estos pacientes. Por lo tanto, **KIVEXA** no se recomienda en pacientes con deterioro hepático moderado y severo.

Los datos obtenidos acerca de la lamivudina en pacientes con deterioro hepático moderado a severo demuestran que los parámetros farmacocinéticos no son afectados significativamente por la disfunción hepática.

Pacientes con Deterioro Renal

Se han obtenido datos farmacocinéticos del abacavir y la lamivudina en forma individual. El abacavir es metabolizado principalmente por el hígado y alrededor de 2% del abacavir es excretado en forma intacta en la orina. La farmacocinética del abacavir en los pacientes con enfermedad renal es semejante a la de los pacientes con función renal normal. Los estudios con lamivudina demuestran que las concentraciones plasmáticas (ABC) son más altas en los pacientes con disfunción renal, debido al aclaramiento disminuido. Es necesario reducir la dosis para los pacientes con una depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto; por lo tanto, para tratar a estos pacientes debería usarse la preparación separada de lamivudina (**EPIVIR**).

Estudios Clínicos

El abacavir y la lamivudina han sido utilizados como componentes de la terapia antirretroviral de combinación en pacientes sin y con exposición previa a terapia antirretroviral. La terapia de combinación ha consistido en otros agentes antirretrovirales de la misma clase o de diferentes clases, tales como IPs y INNTIs. Se ha demostrado que el abacavir y la lamivudina de la tableta **KIVEXA** son bioequivalentes al abacavir y la lamivudina cuando se administran por separado (ver *Farmacocinética*). La eficacia clínica de la terapia antirretroviral de combinación que contiene abacavir más lamivudina, administrada una o dos veces al día, ha sido confirmada en los estudios que se describen a continuación.

En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado (CNA30024), 654 pacientes infectados con el VIH, sin exposición previa a la terapia antirretroviral, fueron aleatorizados a recibir ya fuesen 300 mg de abacavir dos veces al día o 300 mg de zidovudina dos veces al día, en combinación con 150 mg de lamivudina dos veces al día y 600 mg de efavirenz una vez al día. La duración del tratamiento doble ciego fue de por lo menos 48 semanas.

En la población de Intención de Tratar (IDT), 70% de los pacientes en el grupo de abacavir, en comparación con 69% de los del grupo de zidovudina, obtuvieron una respuesta virológica en la Semana 48 con concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1 de 50 o menos copias/mL. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con las concentraciones plasmáticas en la evaluación basal de ARN del VIH-1 de 100000 copias o menos/mL o más de 100000 copias/mL. Se demostró que el grupo de abacavir fue no inferior en comparación con el grupo de zidovudina en el grupo total y en los subgrupos de carga viral basal. Este estudio confirma la no inferioridad de un régimen que contiene abacavir más lamivudina, en comparación con un régimen utilizado más extensamente de zidovudina más lamivudina.

Un régimen de abacavir y lamivudina una vez al día fue investigado en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado (CNA30021) de 770 adultos infectados con el VIH sin exposición previa a terapia antirretroviral. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ya fuesen 600 mg de abacavir una vez al día o 300 mg 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 pacientes fueron estratificados en la evaluación basal de acuerdo con las concentraciones plasmáticas menores que o iguales a 100000 ó mayores de 100000 copias de ARN del VIH-1/mL. La duración del tratamiento doble ciego fue de por lo menos 48 semanas. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Respuesta Viroológica Basada en las Concentraciones Plasmáticas de < 50 copias de ARN del VIH-1/mL en la Semana 48. Población Expuesta de Intención de Tratar (IDT)

Poblaciones	ABC una vez/día + 3TC + EFV, (N = 384)	ABC dos veces/día + 3TC + EFV, (N = 386)
Subgrupo de acuerdo con el ARN de la evaluación basal		
≤100000 copias/mL	141/217 (65%)	145/217 (67%)
>100000 copias/mL	112/167 (67%)	116/169 (69%)
Población total	253/384 (66%)	261/386 (68%)

Se demostró que el grupo de abacavir una vez al día fue no inferior cuando se comparó con el grupo de dos veces al día en el grupo total y en los subgrupos de carga viral basal. Las frecuencias de los eventos adversos reportados fueron semejantes en los dos grupos de tratamiento.

Se intentó hacer un análisis genotípico de todos los sujetos con fracaso virológico (concentraciones confirmadas de ARN del VIH/mayores de 50 copias/mL). Hubo una baja frecuencia global de fracaso virológico tanto en el grupo de tratamiento de una vez al día como en el de dos veces al día (10 y 8%, respectivamente). Además, por razones técnicas, la genotipificación estuvo restringida a las muestras con concentraciones plasmáticas de ARN del VIH-1/mayores de 500 copias/mL. Estos factores resultaron en un tamaño de muestra reducido. Por lo tanto, no pudieron inferirse conclusiones firmes acerca de las diferencias en las mutaciones surgidas durante el tratamiento entre los dos grupos. El residuo aminocidico de la transcriptasa inversa 184 fue consistentemente la posición más frecuente para las mutaciones asociadas con la resistencia a los INTI (M184V o M184I). La segunda mutación más frecuente fue la L74V. Las mutaciones Y115F y K65R fueron poco comunes.

Se estableció una comparación de asignación aleatoria de un régimen que incluía dosificación una versus dos veces al día de abacavir y lamivudina dentro de un estudio controlado de asignación aleatoria y multicéntrico de pacientes pediátricos infectados con VIH. Se reclutaron 1206 pacientes pediátricos con edades entre 3 meses y 17 años en el Ensayo ARROW (COL105677) y se les dosificó de conformidad con las recomendaciones de rango de peso en los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (Terapia antirretroviral de la infección por VIH en infantes y niños, 2006). Después de 36 semanas en un régimen que incluyó abacavir y lamivudina dos veces al día, 669 sujetos elegibles fueron asignados de manera aleatoria a una dosificación continua dos veces al día o se les cambió a abacavir y lamivudina por al menos 96 semanas. Los resultados se resumen en la tabla a continuación:

Respuesta viral basada en ARN de VIH-1 en plasma menor que 80 copias/ml en la semana 48 y semana 96 en la asignación aleatoria a abacavir + lamivudina una vez al día versus dos veces al día de ARROW (Análisis observado)

	Dos veces al día N (%)	Una vez al día N (%)
Semana 0 (después de ≥36 semanas en tratamiento)		
ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-4.8% (IC de 95% -11.5% a +1.9%), p=0.16	
Semana 48		
ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-1.6% (IC de 95% -8.4% a +5.2%), p=0.65	
Semana 96		
ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-2.3% (IC de 95% -9.3% a +4.7%), p=0.52	

Se demostró que el grupo de dosificación de abacavir/lamivudina una vez al día no era inferior al grupo de dos veces al día de conformidad con el margen de no inferioridad previamente especificado de -12%, para el criterio de valoración principal de <80 c/ml en la Semana 48 así como en la Semana 96 (criterio de valoración secundario) y todos los demás límites evaluados (<200c/ml, <400c/ml, <1000c/ml), los cuales se ubicaron claramente dentro de este margen de no inferioridad. Las pruebas de análisis de subgrupo en cuanto a heterogeneidad de una versus dos veces al día no demostraron efecto significativo del sexo, la edad

o la carga viral en la asignación aleatoria. Las conclusiones respaldaron la no inferioridad indistintamente del método de análisis.

Registro de Antirretrovirales Durante el Embarazo

El Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo ha recibido reportes prospectivos de más de 2000 exposiciones al abacavir durante el embarazo que resultaron en nacimientos vivos. Estos consistieron de más de 800 exposiciones durante el primer trimestre, más de 1100 exposiciones durante el segundo/tercer trimestre e incluyeron 27 y 32 defectos al nacimiento respectivamente. La prevalencia (95% IC) de defectos en el primer trimestre fue 3.1% (2.0, 4.4%) y en el segundo/tercer trimestre, 2.7% (1.9, 3.9%). Entre las mujeres embarazadas de la población de referencia, el índice normal de defectos es 2.7%. No hubo asociación entre abacavir y los defectos al nacimiento totales observados en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo.

El Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo ha recibido reportes prospectivos de más de 11000 exposiciones a lamivudina durante el embarazo que resultaron en nacimientos vivos. Estos consistieron de más de 4200 exposiciones durante el primer trimestre, + de 6900 exposiciones durante el segundo/tercer trimestre e incluyeron 135 y 198 defectos al nacimiento respectivamente. La prevalencia (95% IC) de defectos en el primer trimestre fue 3.2% (2.6, 3.7%) y en el segundo/tercer trimestre, 2.8% (2.4, 3.2%). Entre las mujeres embarazadas de la población de referencia, el índice normal de defectos es 2.7%. El Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo no demostró un mayor riesgo de defectos mayores al nacimiento para lamivudina en comparación con los defectos al nacimiento totales observados en la población de referencia.

Datos de Seguridad Preclínica

Con la excepción de un resultado negativo en una prueba de micronúcleos en rata, no hay datos disponibles sobre los efectos de la combinación de abacavir y lamivudina en animales.

Mutagenicidad y Carcinogenicidad

Ni el abacavir ni la lamivudina fueron mutagénicos en las pruebas bacterianas, pero como varios análogos nucleosídicos exhiben actividad en las pruebas de células de mamífero *in vitro* tales como en ensayo en el linfoma de ratón. Esto concuerda con la actividad conocida de otros análogos nucleosídicos. Los resultados de una prueba de micronúcleos *in vivo* con ratas con abacavir y lamivudine en combinación fueron negativos.

Los estudios de carcinogenicidad con administración oral de abacavir en ratones y ratas mostraron un aumento en la frecuencia de los tumores malignos y no malignos. Los tumores malignos se presentaron en la glándula preputial de los machos y la glándula clitoral de las hembras de ambas especies, y en el hígado, la vejiga urinaria, los ganglios linfáticos y el subcutis de las ratas hembras.

La mayoría de estos tumores se presentaron con la dosis más alta de abacavir de 330 mg/kg/día en los ratones y 600 mg/kg/día en las ratas. Estos niveles posológicos fueron equivalentes a 24 a 33 veces la exposición sistémica prevista en los humanos. La excepción fue el tumor de la glándula preputial que se presentó con una dosis de 110 mg/kg. Ésta equivale a seis veces la exposición sistémica prevista en los humanos. No hay una contraparte estructural de esta glándula en los humanos. Aunque se desconoce el potencial carcinogénico en los humanos, estos datos sugieren que el beneficio clínico potencial es más importante que el riesgo carcinogénico para los humanos.

La lamivudina no ha demostrado actividad genotóxica en los estudios *in vivo* con dosis que produjeron concentraciones plasmáticas hasta de 30 a 40 veces más altas que las concentraciones plasmáticas clínicas. Los resultados de los estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas y ratones no mostraron ningún potencial carcinogénico.

Toxicidad de Dosis Repetidas

Después de la administración de abacavir durante dos años en ratones y ratas se observó degeneración miocárdica leve en el corazón. Las exposiciones sistémicas fueron equivalentes a 7-24 veces la exposición sistémica prevista en los humanos. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.

Toxicología Reproductiva

En los estudios de toxicidad reproductiva en animales, se demostró que el abacavir y la lamivudina atraviesan la placenta.

El abacavir sólo demostró toxicidad para los embriones y fetos en desarrollo en ratas tratadas con dosis maternas tóxicas de 500 mg/kg/día y mayores. Esta dosis equivale a 33 veces la exposición terapéutica humana basada en el ABC. Los hallazgos consistieron en edema fetal, variaciones y malformaciones fetales, resorciones, disminución del peso corporal fetal y aumento de los alumbramientos de productos mortinatos. La dosis con la que no hubo efectos sobre el desarrollo pre o postnatal fue de 160 mg/kg/día. Esta dosis equivale a una exposición aproximadamente 10 veces mayor que la de los humanos. No se observaron hallazgos semejantes en conejos.

La lamivudina no fue teratogénica en los estudios en animales, pero hubo indicaciones de un aumento de las muertes embrionarias en una fase temprana de la gestación en conejas en las que el tratamiento produjo niveles de exposición comparables a los alcanzados en el hombre. Sin embargo, no hubo evidencia de pérdida embrionaria en las ratas en las que el tratamiento produjo niveles de exposición aproximadamente 33 veces la exposición clínica (con base en la C_{max}).

Los estudios de fertilidad en ratas han demostrado que ni el abacavir ni la lamivudina tuvieron efectos sobre la fertilidad de los machos o de las hembras.

Detalles Farmacéuticos

Lista de Excipientes

Núcleo

Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina
Glicolato sódico de almidón.

Recubrimiento

Color Anaranjado Opadry YS-1-13065-A que contiene:
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Polietilenglicol 400
Polisorbato 80 (E433)
Laca aluminizada color amarillo crepuscular (E110).

Incompatibilidades

No aplicable.

Vida de Anaquel

La fecha de caducidad está indicada en el empaque.

Precauciones Especiales de Almacenamiento

No almacenar a más de 30°C.

Naturaleza y Contenido del Envase

Las tabletas **KIVEXA** se presentan en empaques de burbujas (blíster) o frascos, cada uno de los cuales contienen 30 tabletas.

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

Instrucciones de Uso/Manejo

Ningunos requerimientos especiales.

COMPONENTES GLOBALES DEL EMPAQUE

Tarjeta de Alerta

INFORMACIÓN OBLIGATORIA PARA EL EMPAQUE

IMPORTANTE: TARJETA DE ALERTA
Tabletas KIVEXA (sulfato de abacavir/lamivudina)
Lleve siempre consigo esta tarjeta

Como **KIVEXA** contiene abacavir, algunos pacientes que toman **KIVEXA** pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica seria) la cual **puede ser potencialmente mortal** si se continúa el tratamiento con **KIVEXA**. **PÓNGASE EN CONTACTO INMEDIATAMENTE CON SU MEDICO para obtener asesoramiento acerca de dejar de tomar KIVEXA si:**

1. experimenta alguna erupción de la piel, Ó
 2. tiene uno o más síntomas de cuando menos DOS de los siguientes grupos
- fiebre
 - falta del aire (disnea), dolor de garganta o tos
 - náuseas o vómito o diarrea o dolor abdominal
 - fatiga intensa o sensación adolorida en todo el cuerpo o sensación de malestar general.

Si usted ha discontinuado **KIVEXA** a causa de esta reacción, **NUNCA DEBE** tomar otra vez **KIVEXA** o cualquier otra medicina que contenga abacavir (**ZIAGEN**, **TRIZIVIR** o **TRIUMEQ**), pues **en cuestión de horas** podría experimentar una reducción de su presión arterial, potencialmente mortal, o incluso la muerte.

División De La Caja

El siguiente texto debe incluirse en una de las divisiones de la caja:

La Tarjeta de Alerta adjunta contiene información importante de seguridad.
¡ADVERTENCIA! En caso de que experimente uno o más síntomas que sugieran
reacción de hipersensibilidad, póngase en contacto con su médico
INMEDIATAMENTE.

Versión: GDS20/IP17 Fecha de emisión: 10 de noviembre 2016

KIVEXA, EPIVIR, TRIZIVIR, ZIAGEN y TRIUMEQ son marcas registradas del grupo de compañías Viiv Healthcare.