Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina Tabletas
600mg/50mg/300mg

POM	Schedule: S2	NS2	PP

Medicamento de venta con receta- Lista I

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ABACAVIR, DOLUTEGRAVIR Y LAMIVUDINATABLETAS de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de ABACAVIR, DOLUTEGRAVIR Y LAMIVUDINATABLETAS.
ABACAVIR, DOLUTEGRAVIR, y LAMIVUDINA tablets, para uso oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2014

ADVERTENCIA: REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD Y EXACERBACIONES DE LA HEPATITIS B
Consulte la información de prescripción completa para ver la advertencia en recuadro completa.

Reacciones de Hipersensibilidad
- **Se han producido reacciones de hipersensibilidad graves y en ocasiones mortales con productos que contienen abacavir. (5.1)**
- **La hipersensibilidad a abacavir es un síndrome clínico multiorgánico. (5.1)**
- **Los pacientes portadores del alelo HLA-B*5701 tienen un mayor riesgo de experimentar una reacción de hipersensibilidad a abacavir. (5.1)**
- **Abacavir, dolutegravir y lamivudina están contraindicados en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa a abacavir y en pacientes HLA-B*5701 positivos. (4)**
- **Suspenda abacavir, dolutegravir y lamivudina ante la sospecha de una reacción de hipersensibilidad. Independientemente del estado HLA-B*5701, suspenda permanentemente abacavir, dolutegravir y lamivudina si no se puede descartar la hipersensibilidad, incluso si existen otros diagnósticos.(5.1)**
- **Después de una reacción de hipersensibilidad a abacavir, dolutegravir y lamivudina, NUNCA reinicie el tratamiento con abacavir, dolutegravir y lamivudina ni con ningún otro producto que contenga abacavir. 5.1)**

Exacerbaciones de la Hepatitis B
- **Todos los pacientes con VIH-1 deben someterse a una prueba para detectar la presencia del virus de la hepatitis B (VHB) antes o al iniciar el tratamiento con abacavir, dolutegravir y lamivudina. Se ha reportado la aparición de variantes del VHB resistentes a la lamivudina asociadas con regímenes antirretrovirales que contienen lamivudina. Si se utiliza abacavir, dolutegravir y lamivudina en pacientes coinfectados por VIH-1 y VHB, se debe considerar un tratamiento adicional para el tratamiento adecuado de la infección crónica por VHB; de lo contrario, se debe considerar un régimen alternativo.**
- **Se han reportado exacerbaciones agudas graves del VHB en pacientes coinfectados con el VHB y el VIH tipo 1 que han interrumpido el tratamiento con lamivudina (un componente de abacavir, dolutegravir y lamivudina. Se debe monitorizar estrechamente la función hepática en estos pacientes y, si corresponde, iniciar tratamiento anti-VHB. (5.2)**

CAMBIOS MAYORES RECIENTES

Dosis y Administración (2.2)	4/2024
Advertencias y Precauciones, Toxicidad Embriofetal (5.5)	Removed 4/2024

INDICACIONES Y USO

Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas son una combinación de dolutegravir (inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa [INSTI]), abacavir y lamivudina (análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa) indicados para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y en pacientes pediátricos de al menos 3 meses de edad y al menos 6 kg de peso. (1)

Limitaciones de Uso:
No se recomienda el uso de abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas por sí solas en pacientes con sustituciones de la integrasa asociadas a resistencia o con sospecha clínica de resistencia a INSTI; ya que la dosis de dolutegravir en estos comprimidos es insuficiente. Consulte la información de prescripción de dolutegravir. (1)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO *

ADVERTENCIA: REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD Y EXACERBACIONES DE LA HEPATITIS B
1 INDICACIONES Y USO
2 DOSISY ADMINISTRACIÓN
2.1 Detección del alelo HLA-B*5701 antes de iniciar Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina Tabletas
2.2 Pruebas antes o al inicio del tratamiento con abacavir, dolutegravir y Lamivudina Tabletas
2.3 Descripción general de las formas de dosificación de abacavir, dolutegravir y lamivudina
2.4 Dosis recomendada en adultos
2.5 Dosis recomendada e instrucciones de administración para pacientes pediátricos que pesen al menos 6 kg
2.6 Recomendación de dosis con ciertos medicamentos concomitantes
2.7 No recomendado por falta de ajuste de dosis
3 FORMAS DE DOSIFICACIÓNY CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Reacciones de Hipersensibilidad
5.2 Pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB: aparición de VHB resistente a lamivudina y riesgo de exacerbaciones del VHB postratamiento
5.3 Hepatotoxicidad
5.4 Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis
5.5 Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas
5.6 Síndrome de reconstitución inmunitaria
5.7 Las diferentes formulaciones no son sustituibles
5.8 Infarto de miocardio
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
6.2 Experiencia postcomercialización
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1 Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes
7.2 Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de Dolutegravir
7.3 Interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
8.6 Pacientes con deterioro de la función renal
8.7 Pacientes con deterioro de la función hepática
10 SOBREDOSIS
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
12.4 Microbiología
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad
13.2 Toxicología y/o farmacología animal
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 Sujetos adultos
14.2 Sujetos pediátricos
16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO MANEJO
17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran

Revisado: 03/2025

1 INDICACIONES Y USO

Abacavir, dolutegravir y lamivudina está indicado para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y en pacientes pediátricos de al menos 3 meses de edad y con un peso al menos 6 kg.

Limitaciones de uso:
No se recomienda el uso de abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas por sí solo en pacientes con sustituciones de la integrasa asociadas a resistencia o con sospecha clínica de resistencia a los inhibidores de la transferencia de la cadena de la integrasa (INSTI), ya que la dosis de dolutegravir en abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas es insuficiente en estas subpoblaciones. Consulte la información de prescripción completa de TIVICAY (dolutegravir).

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Detección del alelo HLA-B*5701 antes de iniciar Abacavir, Dolutegravir y LamivudinaTabletas

Realice pruebas de detección para el alelo HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento con Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas. Abacavir, dolutegravir y lamivudina está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivos (4). (5.1)

2.2 Pruebas previas o al inicio del tratamiento con Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas

Antes o al iniciar el tratamiento con Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas, realice pruebas a los pacientes para detectar la infección por VHB *(consulte Advertencias y Precauciones (5.2))*.

2.3 Descripción general de las formas farmacéuticas de Abacavir, Dolutegravir y Lamivudina

No sustituya Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas y TRIUMEQ PD tabletas por suspensión oral en una base de miligramo por miligramo debido a los diferentes perfiles farmacocinéticos del componente dolutegravir *(consulte Advertencias y Precauciones (5.7), Farmacología Clínica (12.3))*.

- Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas 600 mg de abacavir, 50 mg de dolutegravir y 300 mg de lamivudina. Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas se recomienda en adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 25 kg *(consulte Dosis y Administración (2.4, 2.5))*.

2.4 Dosis recomendada en adultos

Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas es un producto de combinación de dosis fija que contiene 600 mg de abacavir, 50 mg de dolutegravir y 300 mg de lamivudina. El régimen de dosificación recomendado para adultos es de una tableta una vez al día por vía oral, con o sin alimentos.

2.5 Dosis recomendada e instrucciones de administración para pacientes pediátricos que pesen al menos 6 kg

La dosis y la forma de dosificación recomendadas para pacientes pediátricos varían según el peso como se muestra en la Table 1 a continuación.

Tabla 1. Dosis recomendada de Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas en pacientes pediátricos

Peso corporal	Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas*	Dosis diaria total
6 kg a <10 kg	No recomendado	180 mg abacavir, 15 mg dolutegravir y 90 mg lamivudina una vez al día
10 kg a <14 kg	No recomendado	240 mg abacavir, 20 mg dolutegravir y 120 mg lamivudina una vez al día
14 kg a <20 kg	No recomendado	300 mg abacavir, 25 mg dolutegravir y 150 mg lamivudina una vez al día
20 kg a <25 kg	No recomendado	300 mg abacavir, 30 mg dolutegravir y 180 mg lamivudina una vez al día
≥25 kg	1 tableta una vez al día	600 mg de abacavir, 50 mg de dolutegravir y 300 mg de lamivudina

* Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas no se pueden combinado de dosis fija que contiene 600 mg de abacavir, 50 mg de dolutegravir y 300 mg de lamivudina.

Administre la tableta de abacavir, dolutegravir y lamivudina con o sin alimentos. No machacar, corte ni triture la tableta.

2.6 Recomendación de dosis con ciertos medicamentos concomitantes

La dosis de dolutegravir en Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas (50 mg) es insuficiente cuando se coadministra con los medicamentos enumerados en la Table 2 que pueden disminuir las concentraciones de dolutegravir; se recomienda el siguiente régimen de dosificación de dolutegravir.

Tabla 2. Recomendaciones de dosificación para Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas con medicamentos coadministrados:

Medicamento coadministrado	Recomendación de dosis
Etravirina; fosamprenavir/ritonavir; tipranavir/ritonavir; carbamazepina, o rifampicina	Es adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 25 kg, el régimen de dosificación recomendado de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día. Para pacientes pediátricos, se debe tomar una tableta adicional de TIVICAY 50 mg, con 12 horas de diferencia con dolutegravir. Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas.

2.7 No recomendado por falta de ajuste de dosis

Debido a que Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas son tabletas de dosis fija y no se puede ajustar la dosis, Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas no se recomiendan en:
- pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min y pacientes pediátricos con un grado similar de insuficiencia renal según una evaluación de la función renal apropiada para la edad. No existen datos disponibles sobre el uso de lamivudina, un componente de Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas, en pacientes pediátricos con insuficiencia renal *(consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.6), Farmacología Clínica (12.3))*.
- pacientes con insuficiencia hepática leve. Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave *(consulte Contraindicaciones (4), Uso en Poblaciones Específicas (8.7))*.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓNY CONCENTRACIONES

Las tabletas de abacavir, dolutegravir y lamivudina tienen un color beige, ovaladas, biconvexas y recubiertas con película, con la inscripción 'H' en una cara y 'A60' en la otra. Cada tableta recubierta con película contiene sulfato de abacavir equivalente a 600 mg de abacavir, dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de dolutegravir y 300 mg de lamivudina *(consulte Descripción (11))*.

4 CONTRAINDICACIONES

Abacavir, dolutegravir y lamivudina están contraindicados en pacientes:
- que tienen el alelo HLA-B*5701 *(consulte Advertencias y Precauciones (5.1))*.
- con reacción de hipersensibilidad previa a abacavir, dolutegravir *(consulte Advertencias y Precauciones (5.1))* o lamivudina.
- que reciben fedrilsilo debido al potencial aumento de las concentraciones plasmáticas de fedrilsilo y el riesgo de eventos graves ya potencialmente mortales con el uso concomitante de dolutegravir *(consulte Interacciones Farmacológicas (7))*.
- con insuficiencia hepática moderada o grave *(consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.7))*.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con el uso de abacavir o dolutegravir, componentes de abacavir, dolutegravir y lamivudina.

Abacavir
Se han producido reacciones de hipersensibilidad graves, y en ocasiones mortales, con hipersensibilidad a abacavir. Los síntomas de hipersensibilidad a abacavir incluyen insuficiencia multiorgánica y anafilaxia y, por lo general, ocurrieron dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento con abacavir (el tiempo medio hasta su aparición fue de 9 días); aunque se han producido reacciones de hipersensibilidad a abacavir en cualquier momento durante el tratamiento *(consulte Reacciones Adversas (6.1))*. Los pacientes portadores del alelo HLA-B*5701 presentan un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a abacavir; sin embargo, pacientes sin dicho alelo han desarrollado reacciones de hipersensibilidad. Se reportó hipersensibilidad a abacavir en aproximadamente 206 (8%) de 2670 pacientes en 8 ensayos clínicos con productos que contienen abacavir, en los que no se realizaron pruebas de HLA-B*5701. La mayoría de las sospechas de reacciones de hipersensibilidad a abacavir en ensayos clínicos fue del 1% cuando se excluyó a los sujetos portadores del alelo HLA-B*5701. En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de reacción de hipersensibilidad debe ser la base para la toma de decisiones clínicas.
Debido al potencial de reacciones de hipersensibilidad graves, serias y posiblemente fatales con abacavir:
- Todos los pacientes deben ser examinados para el alelo HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento con abacavir, dolutegravir y lamivudina o reiniciar el tratamiento con abacavir, dolutegravir y lamivudina, a menos que los pacientes tengan una evaluación del alelo HLA-B*5701 previamente documentada.
- Abacavir, dolutegravir y lamivudina están contraindicados en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa a abacavir y en pacientes HLA-B*5701 positivos.
- Antes de comenzar a tomar abacavir, dolutegravir y lamivudina, revise su historial médico para detectar exposición previa a cualquier producto que contenga abacavir. NUNCA reinicie el tratamiento con abacavir, dolutegravir y lamivudina o con ningún otro producto que contenga abacavir tras una sospecha de reacción de hipersensibilidad.
- Para reducir el riesgo de una reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal, independientemente del estado HLA-B*5701, suspenda inmediatamente el tratamiento con abacavir, dolutegravir y lamivudina si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, incluso si existen otros diagnósticos que pueden estar asociados con una reacción de hipersensibilidad, incluso si existen otros diagnósticos (p. ej., enfermedad respiratoria, síntomas gastrointestinales, o síntomas gastrointestinales) de inicio agudo como neumonía, broncoespasmo, faringitis, o grave gastroenteritis; o reacciones a otros medicamentos). Se debe monitorizar el estado clínico, incluyendo la bioquímica hepática, e iniciar el tratamiento adecuado.
- Si no se puede descartar una reacción de hipersensibilidad, no reinicie el tratamiento con abacavir, dolutegravir y lamivudina ni ningún otro producto que contenga abacavir porque pueden aparecer síntomas más graves, que pueden incluir hipotensión potencialmente mortal y muerte. Consulte a su médico inmediatamente.
- Ocasionalmente, no es posible determinar si una reacción de hipersensibilidad con abacavir, dolutegravir y lamivudina sería causada por abacavir o dolutegravir. Por lo tanto, nunca reinicie el tratamiento con abacavir, dolutegravir y lamivudina si con ningún otro producto que contenga abacavir o dolutegravir en pacientes que hayan interrumpido el tratamiento con abacavir, dolutegravir y lamivudina debido a una reacción de hipersensibilidad.

5.2 Pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB: aparición de VHB resistente a la lamivudina y riesgo de exacerbaciones del VHB postratamiento

A todos los pacientes con VIH-1 se les debe realizar la prueba de detección del virus de la hepatitis B (VHB) antes o al inicio del tratamiento con abacavir, dolutegravir y lamivudina.

Aparición del VHB resistente a lamivudina
No ha sido establecido la seguridad o la eficacia de la lamivudina para el tratamiento de la infección crónica por el VHB en sujetos con infección dual por VIH-1 y VHB. Se ha reportado la aparición de variantes del VHB asociadas con resistencia a la lamivudina en sujetos con infección por VIH-1 que recibieron regímenes antirretrovirales con lamivudina en presencia de infección concurrente por el VHB. Si se decide administrar abacavir, dolutegravir y lamivudina a pacientes coinfectados por VIH-1 y VHB, se debe considerar un tratamiento adicional para el tratamiento adecuado de la infección crónica por VHB; de lo contrario, se debe considerar un régimen alternativo.

Exacerbaciones agudas graves del VHB en pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB
Se han reportado exacerbaciones agudas graves del VHB en pacientes coinfectados por VIH-1 y VHB que han interrumpido el tratamiento con productos que contienen lamivudina. Estas exacerbaciones pueden ocurrir al suspender abacavir, dolutegravir y lamivudina. Los pacientes coinfectados por VIH-1 y VHB que interrumpan el tratamiento con abacavir, dolutegravir y lamivudina deben ser monitorizados estrechamente, con seguimiento clínico y de laboratorio, durante al menos varios meses tras la interrupción del tratamiento con abacavir, dolutegravir y lamivudina. Si corresponde, puede estar justificado el inicio de un tratamiento anti-VHB, especialmente en pacientes con hepatopatía avanzada o cirrosis, ya que la exacerbación de la hepatitis tras el tratamiento puede provocar descompensación hepática e insuficiencia hepática.

5.3 Hepatotoxicidad

Se han reportado eventos adversos hepáticos en pacientes que recibieron un régimen que contenía dolutegravir *(consulte Reacciones Adversas (6.1, 6.2))*. Los pacientes con hepatitis B o C subyacente pueden tener un mayor riesgo de empeoramiento o desarrollo de elevaciones de las transaminasas con el uso de abacavir, dolutegravir y lamivudina *(consulte Reacciones Adversas (6.1))*. En algunos casos, las elevaciones de las transaminasas fueron compatibles con el síndrome de reconstitución inmunitaria o la reactivación de la hepatitis B, especialmente en el contexto de la reducción de la carga de ARN del VHB después de la interrupción del tratamiento antihepático. También se han reportado casos de toxicidad hepática, incluyendo valores elevados de la bioquímica hepática sérica, hepatitis e insuficiencia hepática aguda, en pacientes, incluyendo pacientes pediátricos que recibían un régimen con dolutegravir y que no presentaban hepatopatía preexistente ni otros factores de riesgo identificables. Se ha reportado daño hepático inducido por fármacos que condujo a un trasplante de hígado con abacavir, dolutegravir y lamivudina. Se recomienda monitorizar la hepatotoxicidad.

5.4 Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Se han reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos, como abacavir y lamivudina (componentes de abacavir, dolutegravir y lamivudina). La mayoría de estos casos se han presentado en mujeres. El sexo femenino y la obesidad pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis en pacientes tratados con análogos de nucleósidos antirretrovirales. Consulte la información de prescripción completa de ZIAGEN (abacavir) y EPIVIR (lamivudina). El tratamiento con abacavir, dolutegravir y lamivudina debe suspenderse en cualquier paciente que presente hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada, que puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones marcadas de las transaminasas.

5.5 Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones farmacológicas

El uso concomitante de abacavir, dolutegravir y lamivudina con otros medicamentos puede dar lugar a interacciones farmacológicas conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden provocar *(consulte Contraindicaciones (4), Interacciones Farmacológicas (7.3))*:
- Pérdida del efecto terapéutico de abacavir, dolutegravir y lamivudina y posible desarrollo de resistencia.
- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas por mayores exposiciones a fármacos concomitantes.

Consulte la Table 6 para conocer los pasos para prevenir o controlar estas posibles interacciones medicamentosas significativas conocidas, incluyendo las recomendaciones de dosificación. Considere los posibles interacciones farmacológicas antes y durante el tratamiento con abacavir, dolutegravir y lamivudina; revise la medicación concomitante durante el tratamiento con abacavir, dolutegravir y lamivudina y vigile las reacciones adversas asociadas con estos medicamentos.

5.6 Síndrome de reconstitución inmunitaria

Se ha reportado síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, que incluye abacavir, dolutegravir y lamivudina. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes con respuesta inmunitaria pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como *micobacterios avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecii* (PCP) o tuberculosis), lo que puede requerir evaluación y tratamiento adicionales.
También se ha reportado que los trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis, el síndrome de Guillain-Barré) o la hepatitis autoinmunal ocurren en el contexto de la reconstitución inmunitaria; sin embargo, el tiempo hasta su aparición es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

5.7 Las diferentes formulaciones no son sustituibles

Abacavir, dolutegravir y lamivudina tabletas y TRIUMEQ PD son biodisponibles y no son sustituibles miligramo por miligramo *(consulte Farmacología Clínica (12.3))*. Se debe ajustar la dosis si un paciente pediátrico cambia de tabletas para suspensión oral a tabletas *(consulte Dosis y Administración (2.2, 2.5))*. La dosificación incorrecta de una formulación determinada puede provocar una dosificación insuficiente y una pérdida del efecto terapéutico, así como el posible desarrollo de resistencia o posibles reacciones adversas clínicamente significativas debido a una mayor exposición a los componentes individuales.

5.8 Infarto de miocardio

Varios estudios epidemiológicos prospectivos y observacionales han reportado una asociación entre el uso de abacavir y el riesgo de infarto de miocardio (IM). Los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados no han observado un riesgo excesivo de IM en sujetos tratados con abacavir en comparación con sujetos control. Hasta la fecha, no se ha establecido un mecanismo biológico que explique un posible aumento del riesgo. En general, los datos disponibles de los estudios observacionales y de los ensayos clínicos controlados muestran inconsistencia; por lo tanto, la evidencia de una relación causal entre abacavir y el riesgo de IM no es concluyente.
Como medida de precaución, se debe tener en cuenta el riesgo subyacente de enfermedad cardíaca coronaria al prescribir terapias antirretrovirales, incluyendo abacavir, y tomar medidas para minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en otras secciones del etiquetado:
- Reacción de hipersensibilidad grave y a veces mortal *(consulte Advertencia en Recuadro, Advertencias y Precauciones (5.1))*.
- Exacerbaciones de la hepatitis B *(consulte Advertencia en Recuadro, Advertencias y Precauciones (5.3))*.
- Hepatotoxicidad *(consulte Advertencias y Precauciones (5.3))*.
- Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis *(consulte Advertencias y Precauciones (5.4))*.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria *(consulte Advertencias y Precauciones (5.6))*.
- Infarto de miocardio *(consulte Advertencias y Precauciones (5.8))*.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Ensayos clínicos en adultos
Reacciones de hipersensibilidad graves y mortales asociadas con abacavir: En ensayos clínicos, se han producido reacciones de hipersensibilidad graves y, en ocasiones, mortales con abacavir, un componente de abacavir, dolutegravir y lamivudina *(consulte Advertencia en Recuadro, Advertencias y Precauciones (5.1))*. Estas reacciones se han caracterizado por dos o más de los siguientes signos o síntomas: (1) fiebre; (2) erupción cutánea; (3) síntomas gastrointestinales (como náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal); (4) síntomas generales (como malestar generalizado, fatiga o dolor muscular); (5) síntomas respiratorios (como disnea, tos o faringitis). Casi todas las reacciones de hipersensibilidad a abacavir incluyen fiebre o erupción cutánea como parte del síndrome.
Otros signos o síntomas han incluido letargo, cefalea, mialgia, edema, artralgia y parestesia. Se han producido anafilaxia, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hipotensión, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, insuficiencia respiratoria, mielitis y fallecimiento en asociación con estas reacciones de hipersensibilidad. Los hallazgos fúnicos han incluido linfadenopatía, lesiones en las mucosas (conjuntivitis y ulceraciones bucales) y exantema maculopapular o urticarial (aunque algunos pacientes presentaron otros tipos de exantema y otros no). Se han reportado casos de eritema multiforme. Las anomalías de laboratorio incluyeron valores elevados de la química hepática, creatinafosfoquinasa elevada, creatinina elevada y linfopenia, así como hallazgos anormales en la radiografía de tórax (predominantemente infiltrados, que estaban localizados).
Reacciones de hipersensibilidad graves a dolutegravir: En ensayos clínicos, se han producido reacciones de hipersensibilidad con dolutegravir, un componente de abacavir, dolutegravir y lamivudina *(consulte Advertencias y Precauciones (5.1))*. Estas reacciones de hipersensibilidad se han caracterizado por erupción cutánea, síntomas constitucionales y, a veces, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. *Reacciones adversas a medicamentos (ADR) adicionales emergentes del tratamiento con el uso de abacavir, dolutegravir y lamivudina:* La evaluación de la seguridad de abacavir, dolutegravir y lamivudina se basa principalmente en el análisis de datos de un ensayo clínico aleatorizado, internacional, multicéntrico, doble ciego y con control activo, SINGLE (NCT01446573), y está respaldada por datos de sujetos con tratamiento previo y sin tratamiento previo con INSTI del estudio SAILING (NCT01717822) y por datos de otros ensayos clínicos sin tratamiento previo. Consulte la información de prescripción completa de TIVICAY.
Sujetos sin tratamiento previo: En el estudio SINGLE, 833 sujetos adultos fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis diaria de dolutegravir (TIVICAY) 50 mg con abacavir y lamivudina (EPZICOM) en dosis fija (n = 414) o de efavirenz/emtricitabina/tenofovir (ATRIPLA) en dosis fija (n = 419) tal tratamiento del estudio fue cinco hasta la semana 96 y hasta la semana 144; A lo largo de 144 semanas, la tasa de eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento fue del 4% en los sujetos que recibieron TIVICAY + EPZICOM y del 14% en los que recibieron ATRIPLA una vez al día.
En la Table 3 se presentan las reacciones adversas al tratamiento de intensidad moderada a grave observadas en al menos el 2% de los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento de SINGLE.

Tabla 3. Reacciones adversas a medicamentos emergentes del tratamiento de intensidad al menos moderada (grados 2 a 4) y con una frecuencia de al menos el 2% en sujetos sin tratamiento previo en SINGLE (análisis de la semana 144)

Reacción Adversa	TIVICAY + EPZICOM Una vez al día (n = 414)	ATRIPLA Una vez al día (n = 419)
Psiquiátricas		
Insomnio	3%	3%
Depresión	1%	2%
Sueños anormales	< 1%	2%
Sistema nervioso		
Mareos	< 1%	5%
Cefalea	2%	2%
Gastrointestinales		
Náuseas	< 1%	3%
Diarrea	< 1%	2%
Trastornos generales		
Fatiga	2%	2%
Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos		
Erupción cutánea*	< 1%	6%
Oído y laberinto		
Vértigo	0	2%

* Incluye términos agrupados: erupción cutánea, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción pruriginosa y erupción medicamentosa.

Sujetos sin tratamiento previo: SARLING es un ensayo internacional doble ciego en sujetos adultos sin tratamiento antirretroviral previo con INSTI. Los sujetos fueron aleatorizados y recibieron TIVICAY 50 mg una vez al día o raltegravir 400 mg dos veces al día con un régimen de base seleccionado por el investigador, compuesto por hasta dos fármacos, incluyendo al menos un fármaco completamente activo. A las 48 semanas, la tasa de eventos adversos que llevaron a la interrupción fue consistente con la observada en la población general de pacientes sin tratamiento previo. Consulte la información de prescripción completa de TIVICAY.
Las reacciones adversas observadas en el subconjunto de sujetos que recibieron TIVICAY + EPZICOM fueron generalmente consistentes con las observadas en la población general de pacientes sin tratamiento previo.
Reacciones adversas menos frecuentes observadas en ensayos clínicos: Las siguientes reacciones adversas se presentaron en menos del 2% de los sujetos con o sin tratamiento previo en cualquier ensayo. Estos eventos se incluyeron debido a su gravedad o a la evaluación de su posible relación causal.
Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, distensión abdominal, malestar abdominal, dispepsia, flatulencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor abdominal superior, vómitos.
Trastornos generales: Fiebre, letargia.
Trastornos hepatobiliares: Hepatitis.
Trastornos del metabolismo y nutrición: Anorexia, hipertrigliceridemia.
Trastornos musculoesqueléticos: Artralgia, miositis.
Trastornos del sistema nervioso: Somnolencia.
Trastornos psiquiátricos: Ideación, intento, conducta o consumación suicida. Estos eventos se observaron principalmente en sujetos con antecedentes de depresión u otras enfermedades psiquiátricas.
Pesadillas y trastornos del sueño.
Trastornos renales y urinarios: Insuficiencia renal.
Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos: Prurito.
Anomalías de laboratorio: Sujetos sin tratamiento previo: En la Table 4 se presentan anomalías de laboratorio seleccionadas (grados 2 a 4) con un grado de empeoramiento desde el valor inicial y que representan la toxicidad de peor grado en al menos el 2% de los sujetos en SINGLE. El cambio medio desde el valor inicial observado para valores lipídicos seleccionados no presenta en la Table 5.

Tabla 4. Anomalía de laboratorio seleccionadas (grados 2 a 4) en sujetos sin tratamiento previo en SINGLE (análisis de la semana 144)

Anomalía de laboratorio	TIVICAY + EPZICOM Una vez al día (n = 414)	ATRIPLA Una vez al día (n = 419)
ALT		
Grado 2 (>2,5 a 5,0 x ULN)	3%	5%
Grado 3 a 4 (>5,0 x ULN)	1%	< 1%
AST		
Grado 2 (>2,5 a 5,0 x ULN)	3%	4%
Grado 3 a 4 (>5,0 x ULN)	1%	3%

Lípido	TIVICAY + EPZICOM Una vez al día (n = 414)	ATRIPLA Una vez al día (n = 419)
Colesterol (mg/dL)	24,0	26,7
Colesterol HDL (mg/dL)	5,4	7,2
Colesterol LDL (mg/dL)	16,0	14,6
Triglicéridos (mg/dL)	13,6	31,9

HDL = lipoproteína de baja densidad, LDL = lipoproteína de baja densidad.
* Se derivó de estos análisis a los sujetos que tomaban hipolipemiantes al inicio del estudio (TIVICAY + EPZICOM: n = 30 y ATRIPLA: n = 27). Sietenta y dos sujetos iniciaron un tratamiento con un agente reductor de lípidos después del inicio del estudio; se utilizaron los últimos valores de glucosa en ayunas durante el tratamiento (antes de iniciar el tratamiento) independientemente de si la suspendieron (TIVICAY + EPZICOM: n = 36 y ATRIPLA: n = 36).
Sujetos con tratamiento previo: Las anormalidades de laboratorio observadas en SAILING fueron generalmente similares en comparación con las observaciones vistas en los ensayos sin tratamiento previo.

Coinfección con el virus de la hepatitis C: En SINGLE, el ensayo experimental de fase 3, no permitió la adición de otros tratamientos contra el VHC, siempre que son pruebas bioquímicas hepáticas basales no superaran 5 veces el límite superior de normal; se excluyó a los sujetos coinfectados con el virus de la hepatitis B. En general, el perfil de seguridad en sujetos coinfectados con el virus de la hepatitis C fue similar al observado en sujetos sin coinfección, aunque las tasas de anomalías de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT) fueron mayores en el subgrupo coinfectado con el virus de la hepatitis C en ambos grupos de tratamiento. Se observaron anomalías de ALT de grados 2 a 4 en sujetos coinfectados con el virus de la hepatitis C, en comparación con los sujetos monoinfectados con el VIH que recibieron abacavir, dolutegravir y lamivudina, en el 15% y el 2% (frente al 24% y el 4% de los sujetos tratados con ATRIPLA) (análisis de la semana 96), respectivamente *(consulte Advertencias y Precauciones (5.2))*. Consulte también la información de prescripción completa de TIVICAY.
Cambios en la creatinina sérica: Se ha demostrado que dolutegravir aumenta la creatinina sérica debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función glomerular renal *(consulte Farmacología Clínica (12.2))*. Los aumentos de creatinina sérica se produjeron durante las primeras 4 semanas de tratamiento y se mantuvieron estables durante 144 semanas. En el estudio SINGLE, se observó un aumento, con respecto al valor inicial de 0,14 mg/dL (rango: -0,25 mg/dL a 0,81 mg/dL) tras la semana 144, cuyos valores fueron similares en los sujetos previamente tratados.
Abacavir y Lamivudina: Las anomalías de laboratorio observadas en los ensayos clínicos de ZIAGEN (en combinación con otros tratamientos antirretrovirales) fueron anemia, neutropenia, anomalías en las pruebas de función hepática y elevaciones de la creatina fosfoquinasa (CPK), la glucemia y los triglicéridos. Otras anomalías de laboratorio observadas en ensayos clínicos de EPIV