Abacavir y Lamivudina
Tabletas, USP
600mg/300mg

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

POM	Schedule: S2	NS2	PP

Prescription only medicine-List I

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar ABACAVIR y LAMIVUDINA TABLETAS de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para ABACAVIR y LAMIVUDINA TABLETAS.

ABACAVIR y LAMIVUDINA tabletas, para uso oral
Aprobación inicial en EE.UU.: 2004

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 a veces mortales con productos que contienen abacavir. (5.1)**
- **La hipersensibilidad al 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 al abacavir. (5.1)**
- **Abacavir y lamivudina tabletas está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa al abacavir y en pacientes HLA-B*5701 positivos. (4)**
- **Interrumpa el tratamiento con abacavir y lamivudina en cuanto sospeche una reacción de hipersensibilidad. Independientemente del estado de HLA-B*5701, suspenda permanentemente el tratamiento con abacavir y lamivudina si no se puede descartar la hipersensibilidad, incluso cuando sean posibles otros diagnósticos. (5.1)**
- **Después de una reacción de hipersensibilidad a abacavir y lamivudina tabletas, no reinicie NUNCA el tratamiento con abacavir y lamivudina tabletas ni con ningún otro producto que contenga abacavir. (5.1)**

Exacerbaciones de Hepatitis B
- **Se han notificado casos de exacerbaciones agudas graves de hepatitis B en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) que han interrumpido el tratamiento con lamivudina, un componente de los comprimidos de abacavir y lamivudina. Se debe controlar de cerca la función hepática en estos pacientes y, si procede, iniciar un tratamiento contra la hepatitis B. (5.2)**

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Posología y forma de administración, no recomendada por falta de ajuste de dosis (2.4) 12/2021

INDICACIONES Y USO

Abacavir y lamivudina tabletas, una combinación de abacavir y lamivudina, ambos inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1 análogos de nucleósidos, está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- Antes de iniciar el tratamiento con abacavir y lamivudina tabletas, realice una prueba de detección del alelo HLA-B*5701, ya que abacavir y lamivudina tabletas contiene abacavir. (2.1)
- Adultos: una tableta por vía oral una vez al día. (2.2)
  Pacientes pediátricos que pesen al menos 25 kg; Una tableta al día. (2.3)
- Debido a que la tableta de abacavir y lamivudina es un comprimido de dosis fija y no se puede ajustar la dosis, no se recomienda el uso de abacavir y lamivudina tabletas en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL por minuto o en pacientes con insuficiencia hepática. (2.4, 4)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

Tabletas: 600 mg de abacavir de 300 mg de lamivudina. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Presencia del alelo HLA-B*5701. (4)
- Reacción de hipersensibilidad previa a abacavir o lamivudina. (4)
- Insuficiencia hepática moderada o grave. (4, 8.7)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se han descrito casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos. (5.3)
- Se ha informado de síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada. (5.4)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, de intensidad al menos moderada (incidencia superior al 5 %) en un ensayo clínico sobre el VIH-1 en adultos, fueron hipersensibilidad al medicamento, insomnio, depresión/estado de ánimo deprimido, dolor de cabeza/migraña, fatiga/malestar general, mareos/vértigo, náuseas y diarrea. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHOSAS, comuníquese con Hetero Labs Limited al 1-866-495-1995 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Metadona: Es posible que se requiera una dosis mayor de metadona en un pequeño número de pacientes. (7.1)
- Sorbitol: La coadministración de lamivudina y sorbitol puede disminuir las concentraciones de lamivudina; cuando sea posible, evite la coadministración crónica. (7.2)
- Riociguat: Puede ser necesario reducir la dosis de riociguat. (7.3)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: A las mujeres infectadas con VIH se les debe indicar que no amamanten debido al potencial riesgo de transmisión del VIH. (8.2)

Consulte 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y la Guía de medicamentos.

Revisado: 01/2022

INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD y EXACERBACIONES DE HEPATITIS B
1 INDICACIONES Y USO
2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Detección del alelo HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento Abacavir y Lamivudina Tabletas
2.2 Dosis recomendada para pacientes adultos
2.3 Dosis recomendada para pacientes pediátricos
2.4 No recomendado por falta de ajuste de dosis
3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Reacciones de hipersensibilidad
5.2 Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B
5.3 Acidosis láctica y Hepatomegalia grave con Esteatosis
5.4 Síndrome de reconstitución inmunitaria
5.5 Infarto del miocardio
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos en sujetos adultos
6.2 Experiencia en ensayos clínicos en sujetos pediátricos
6.3 Experiencia postcomercialización
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1 Metadona
7.2 Sorbitol
7.3 Riociguat
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
8.6 Pacientes con función renal alterada
8.7 Pacientes con función hepática alterada
10 SOBREDOSIS
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.3 Farmacocinética
12.4 Microbiología
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
13.2 Toxicología y/o farmacología animal
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 Adultos
14.2 Sujetos pediátricos
16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANEJO
17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD y EXACERBACIONES DE LA HEPATITIS B

Reacciones de hipersensibilidad

Se han producido reacciones de hipersensibilidad graves y a veces mortales, con afectación de múltiples órganos, con abacavir, un componente de abacavir y lamivudina tabletas. Los pacientes portadores del alelo HLA-B*5701 tienen un mayor riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad al abacavir; aunque se han producido reacciones de hipersensibilidad en pacientes que no son portadores del alelo HLA-B*5701. *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]*.

Abacavir y lamivudina tabletas está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa al abacavir y en pacientes HLA-B*5701 positivos. *[consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.1)]*. Todos los pacientes deben someterse a una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento con abacavir y lamivudina tabletas o de reiniciar el tratamiento con abacavir y lamivudina tabletas, a menos que los pacientes tengan una evaluación del alelo HLA-B*5701 documentada previamente. Interrumpa el tratamiento con abacavir y lamivudina tabletas inmediatamente si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, independientemente del estado de HLA-B*5701 e incluso cuando sean posibles otros diagnósticos *[consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.1)]*.

Después de una reacción de hipersensibilidad a abacavir y lamivudina tabletas, NUNCA vuelva a tomar abacavir y lamivudina tabletas ni ningún otro producto que contenga abacavir, ya que pueden aparecer síntomas más graves, incluyendo la muerte, en cuestión de horas. También se han producido reacciones graves similares en raras ocasiones después de la reintroducción de productos que contienen abacavir en pacientes que no tenían antecedentes de hipersensibilidad al abacavir *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]*.

Exacerbaciones de la Hepatitis B

Se han notificado exacerbaciones agudas graves de hepatitis B en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) que han interrumpido el tratamiento con lamivudina, que es un componente de abacavir y lamivudina tabletas. Se debe controlar estrechamente la función hepática con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses en pacientes que interrumpen el tratamiento con abacavir y lamivudina tabletas y que están coinfectados con VIH-1 y VHB. Si corresponde, puede estar justificado el inicio de un tratamiento contra la hepatitis B *[consulte Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

1 INDICACIONES Y USO

Abacavir y lamivudina tabletas, en combinación con otros agentes antirretrovirales, están indicados para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Detección del alelo HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento con Abacavir y Lamivudina Tabletas

Realice una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 antes de iniciar la terapia con abacavir y lamivudina tabletas *[Ver Advertencia en recuadro, Advertencias y Precauciones (5.1)]*.

2.2 Dosis recomendada para pacientes adultos

La dosis recomendada de abacavir y lamivudina tabletas para adultos es de una tableta tomada por vía oral una vez al día, en combinación con otros agentes antirretrovirales, con o sin alimentos.

2.3 Dosis recomendada para pacientes pediátricos

La dosis oral recomendada de abacavir y lamivudina para pacientes pediátricos que pesen al menos 25 kg es de una tableta al día en combinación con otros agentes antirretrovirales *[consulte Estudios Clínicos (14.2)]*. Antes de prescribir abacavir y lamivudina tabletas, se debe evaluar la capacidad de los pacientes pediátricos para tragar comprimidos.

2.4 No recomendado por falta de ajuste de dosis

Debido a que abacavir y lamivudina son comprimidos de dosis fija y no se puede ajustar la dosis, abacavir y lamivudina tabletas no se recomiendan para:
- Pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL por minuto *[consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.6)]*.
- Pacientes con insuficiencia hepática leve. Abacavir y lamivudina tabletas está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave *[consulte Contraindicaciones (4), Uso en Poblaciones Específicas (8.7)]*.

Se puede considerar el uso de solución oral o comprimidos de EPIVIR (lamivudina) y solución oral de ZIAGEN (abacavir).

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y POTENCIAS

Abacavir y Lamivudina Tabletas, USP, contiene 600 mg de abacavir como sulfato de abacavir USP y 300 mg de lamivudina USP. Las tabletas son de color naranja, con forma de cápsula modificada, biconvexas, recubiertas con película y marcadas con una "H" en un lado y "A1" en el otro.

4 CONTRAINDICACIONES

Abacavir y Lamivudina Tabletas está contraindicado en pacientes:
- que tienen el alelo HLA-B*5701 *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]*.
- con reacción de hipersensibilidad previa al abacavir *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]* o lamivudina.
- con insuficiencia hepática moderada o grave *[consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.7)]*.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Se han producido reacciones de hipersensibilidad graves y a veces mortales con abacavir, un componente de abacavir y lamivudina. Estas reacciones de hipersensibilidad han incluido fallo multiorgánico y anafilaxia y, por lo general, se produjeron en las primeras 6 semanas de tratamiento con abacavir (la mediana de tiempo hasta su aparición fue de 9 días); aunque se han producido reacciones de hipersensibilidad al abacavir en cualquier momento durante el tratamiento *[consulte Reacciones Adversas (6.1)]*. Los pacientes portadores del alelo HLA-B*5701 tienen un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad al abacavir; aunque los pacientes que no portan el alelo HLA-B*5701 han desarrollado reacciones de hipersensibilidad. Se notificó hipersensibilidad al abacavir en aproximadamente 206 (8%) de 2,670 pacientes en 9 ensayos clínicos con productos que contenían abacavir en los que no se realizó la detección del HLA-B*5701. La incidencia de sospechas de reacciones de hipersensibilidad al abacavir en los 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 seguir siendo la base de 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 la terapia con abacavir y lamivudina o reiniciar la terapia con abacavir y lamivudina, a menos que los pacientes tengan una evaluación del alelo HLA-B*5701 previamente documentada.
- Abacavir y lamivudina está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa al abacavir y en pacientes HLA-B*5701 positivos.
- Antes de comenzar a tomar abacavir y lamivudina, revise su historial médico para determinar si ha estado expuesto a algún producto que contenga abacavir. NUNCA reinicie el tratamiento con abacavir y lamivudina ni ningún otro producto que contenga abacavir después de una reacción de hipersensibilidad al abacavir, independientemente del estado de HLA-B*5701.
- Para reducir el riesgo de una reacción de hipersensibilidad potencialmente mortal, independientemente del estado de HLA-B*5701, suspenda abacavir y lamivudina inmediatamente si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, incluso cuando sean posibles otros diagnósticos (por ejemplo, enfermedades respiratorias de aparición aguda como neumonía, bronquitis, faringitis o gripe; gastroenteritis; o reacciones a otros medicamentos).
- Si no se puede descartar una reacción de hipersensibilidad, no reinicie el tratamiento con abacavir y lamivudina ni ningún otro producto que contenga abacavir porque pueden aparecer síntomas más graves, que pueden incluir hipotensión potencialmente mortal y muerte, en cuestión de horas.
- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el tratamiento con abacavir y lamivudina. En raras ocasiones, los pacientes que han dejado de tomar abacavir por motivos distintos a los síntomas de hipersensibilidad también han experimentado reacciones potencialmente mortales a las pocas horas de reiniciar el tratamiento con abacavir.
  Por lo tanto, se recomienda la reintroducción de abacavir y lamivudina o cualquier otro producto que contenga abacavir sólo si se puede acceder fácilmente a atención médica.
- Junto con cada nueva receta y recarga se debe entregar una Guía del medicamento y una tarjeta de advertencias que brinden información sobre cómo reconocer las reacciones de hipersensibilidad.

5.2 Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B

Exacerbaciones de la hepatitis posteriores al tratamiento

Se han observado signos clínicos y de laboratorio de exacerbaciones de hepatitis tras la interrupción del tratamiento con lamivudina. Consulte la información de prescripción completa de EPIVIR (lamivudina). Los pacientes deben ser controlados de cerca mediante seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses después de interrumpir el tratamiento.

Aparición de VHB resistente a lamivudina

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lamivudina para el tratamiento de la hepatitis B crónica en sujetos infectados con VIH-1 y VHB. Se ha informado de la aparición de variantes del virus de la hepatitis B asociadas con resistencia a lamivudina en sujetos infectados con VIH-1 que han recibido regímenes antirretrovirales que contenían lamivudina en presencia de infección concurrente con el virus de la hepatitis B. Consulte la información de prescripción completa de EPIVIR (lamivudina).

5.3 Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Se han notificado casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos mortales, con el uso de análogos de nucleósidos, incluyendo abacavir y lamivudina. La mayoría de estos casos se han producido 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 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.

5.4 Síndrome de reconstitución inmunitaria

Se ha informado de síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes tratados con terapia antirretroviral combinada, incluyendo abacavir y lamivudina. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmunitario responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indolentes o residuales (como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [PCP] o tuberculosis), que puede requerir evaluación y tratamiento adicionales.

También se ha informado que ocurren trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves, la polimiositis y el síndrome de Guillain-Barré) en el contexto de la reconstitución inmunitaria; sin embargo, el tiempo de aparición es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

5.5 Infarto del miocardio

Varios estudios epidemiológicos prospectivos y observacionales han informado de 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 los sujetos tratados con abacavir en comparación con los sujetos de control. Hasta la fecha, no se ha establecido ningún mecanismo biológico que explique el posible aumento del riesgo. En conjunto, los datos disponibles de los estudios observacionales y de los ensayos clínicos controlados muestran inconsistencias; por lo tanto, la evidencia de una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de IM no es concluyente.

Como medida de precaución, se debe considerar 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:
- Reacciones de hipersensibilidad graves y a veces fatales *[consulte Advertencia en recuadro, Advertencias y Precauciones (5.1)]*.
- Exacerbaciones de hepatitis B *[consulte Advertencia en recuadro, Advertencias y Precauciones (5.2)]*.
- Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis *[consulte Advertencias y Precauciones (5.3)]*.
- Síndrome de reconstitución inmunitaria *[consulte Advertencias y Precauciones (5.4)]*.
- Infarto del miocardio *[consulte Advertencias y Precauciones (5.5)]*.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos en sujetos adultos

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.

Reacciones de hipersensibilidad graves y fatales asociadas con abacavir

En ensayos clínicos, se han producido reacciones de hipersensibilidad graves y a veces mortales con abacavir, un componente de abacavir y lamivudina *[consulte Advertencia en recuadro, Advertencias y Precauciones (5.1)]*. Estas reacciones se han caracterizado por 2 o más de los siguientes signos o síntomas: (1) fiebre; (2) sarpullido; (3) síntomas gastrointestinales (incluyendo náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal); (4) síntomas constitucionales (incluyendo malestar generalizado, fatiga o dolores); (5) síntomas respiratorios (incluyendo disnea, tos o faringitis). Casi todas las reacciones de hipersensibilidad al abacavir incluyen fiebre y/o sarpullido como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas han incluido letargo, dolor de cabeza, mialgia, edema, artralgia y parestesia. Se han producido anafilaxia, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hipotensión, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, insuficiencia respiratoria, miólisis y muerte en asociación con estas reacciones de hipersensibilidad. Los hallazgos físicos han incluido linfadenopatía, lesiones de las membranas mucosas (conjuntivitis y ulceraciones en la boca) y erupción maculopapular o urticarial (aunque algunos pacientes tuvieron otros tipos de erupciones y otros no tuvieron erupción). Hubo informes de eritema multiforme. Las anomalías de laboratorio incluyeron química hepática elevada, creatina fosfoquinasa elevada, creatinina elevada y linfopenia y hallazgos anormales en la radiografía de tórax (predominantemente infiltrados, que fueron localizados).

Reacciones adversas adicionales con el uso de abacavir y lamivudina

Adultos que no han recibido tratamiento: Las reacciones adversas clínicas emergentes del tratamiento (calificadas por el investigador como moderadas o graves) con una frecuencia mayor o igual al 5% durante el tratamiento con ZIAGEN 600 mg una vez al día o ZIAGEN 300 mg dos veces al día, ambos en combinación con lamivudina 300 mg una vez al día y efavirenz 600 mg una vez al día, se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1. Reacciones adversas emergentes del tratamiento (todas las causas) de intensidad al menos moderada (grados 2 a 4, frecuencia mayor o igual al 5 %) en adultos sin tratamiento previo (CNA30021) durante 48 semanas de tratamiento

Evento Adverso	ZIAGEN 600 mg q.d. más EPIVIR más Efavirenz (n = 384)	ZIAGEN 300 mg b.i.d. más EPIVIR más Efavirenz (n = 386)
Hipersensibilidad a medicamentos[a,b]	9%	7%
Insomnio	7%	9%
Depresión/Estado de ánimo deprimido	7%	7%
Dolor de cabeza/Migraña	7%	6%
Fatiga/Malestar	6%	8%
Mareos/Vértigo	6%	6%
Náuseas	5%	6%
Diarrea[a]	5%	6%
Erupción	5%	5%
Pirexia	5%	3%
Dolor abdominal/gastritis	4%	5%
Sueños anormales	4%	5%
Ansiedad	3%	5%

[a] Los sujetos que recibieron ZIAGEN 600 mg una vez al día experimentaron una incidencia significativamente mayor de reacciones graves de hipersensibilidad al medicamento y diarrea grave en comparación con los sujetos que recibieron ZIAGEN 300 mg dos veces al día. El cinco por ciento (5%) de los sujetos que recibieron ZIAGEN 600 mg una vez al día tuvieron reacciones graves de hipersensibilidad al fármaco en comparación con el 2% de los sujetos que recibieron ZIAGEN 300 mg dos veces al día. El dos por ciento (2%) de los sujetos que recibieron ZIAGEN 600 mg una vez al día tuvieron diarrea grave, mientras que ninguno de los sujetos que recibieron ZIAGEN 300 mg dos veces al día tuvo este evento.

[b] El ensayo CNA30024 fue un ensayo controlado, doble ciego, multicéntrico en el que 649 adultos infectados por VIH-1 que no habían recibido tratamiento fueron asignados al azar y recibieron ZIAGEN (300 mg dos veces al día), EPIVIR (150 mg dos veces al día) y efavirenz (600 mg una vez al día); o zidovudina (300 mg dos veces al día), EPIVIR (150 mg dos veces al día) y efavirenz (600 mg una vez al día). El ensayo CNA30024 utilizó un método doble ciego para determinar las reacciones de hipersensibilidad sospechadas. Durante la parte ciega del ensayo, los investigadores informaron de una hipersensibilidad sospechada al abacavir en el 9% de los 324 sujetos del grupo de abacavir y en el 3% de los 325 sujetos del grupo de la zidovudina.

Anormalidades de laboratorio: Las anomalías de laboratorio observadas en los ensayos clínicos de ZIAGEN fueron anemia, neutropenia, anomalías en las pruebas de la función hepática y elevaciones de CPK, glucosa en sangre y triglicéridos. Otras anomalías de laboratorio observadas en los ensayos clínicos de EPIVIR fueron trombocitopenia y niveles elevados de bilirrubina, amilasa y lipasa.

Las frecuencias de anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento fueron comparables entre los grupos de tratamiento en CNA30021.

Otros eventos adversos: Además de las reacciones adversas enumeradas anteriormente, otros eventos adversos observados en el programa de acceso ampliado para abacavir fueron pancreatitis y aumento de GGT.

6.2 Experiencia en ensayos clínicos en sujetos pediátricos

En el ensayo ARROW (n = 336) se evaluó la seguridad de la administración de abacavir y lamivudina una vez al día en comparación con la administración de dos dosis diarias, ya sea como productos individuales o como abacavir y lamivudina. La evaluación de seguridad primaria en el ensayo ARROW (COL105677) se basó en eventos adversos de grado 3 y grado 4. La frecuencia de eventos adversos de grado 3 y 4 fue similar entre los sujetos aleatorizados a la administración de una dosis diaria en comparación con los sujetos aleatorizados a la administración de dos dosis diarias. El investigador consideró que un evento de hepatitis de grado 4 en la cohorte de administración de una dosis diaria era de causalidad incierta y que todos los demás eventos adversos de grado 3 o 4 no estaban relacionados. No se identificaron problemas de seguridad adicionales en los sujetos pediátricos que recibieron abacavir y lamivudina una vez al día en comparación con los datos históricos en adultos. *[consulte Reacciones Adversas (6.1)]*.

6.3Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso postcomercialización. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Abacavir

Cardiovasculares: Infarto del miocardio.
Piel: Se han notificado casos sospechosos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes que recibieron abacavir principalmente en combinación con medicamentos que se sabe que están asociados con SSJ y NET, respectivamente. Debido a la superposición de signos y síntomas clínicos entre la hipersensibilidad al abacavir y el SSJ y la NET, y la posibilidad de sensibilidad a múltiples fármacos en algunos pacientes, se debe suspender el tratamiento con abacavir y no reiniciarlo en tales casos. También se han notificado casos de eritema multiforme con el uso de abacavir. *[consulte Reacciones Adversas (6.1)]*.

Abacavir y Lamivudina

Cuerpo en su conjunto: Redistribución/acumulación de grasa corporal.
Digestivos: Estomatitis.
Endocrinos y Metabólicos: Hiperglucemia.
Generales: Debilidad.
Hemáticos y Linfáticos: Anemia aplásica, anemia (incluyendo aplasia pura de glóbulos rojos y anemias graves que progresan con el tratamiento), linfadenopatía, esplenomegalia.
Hepáticos: Acidosis láctica y esteatosis hepática *[consulte Advertencias y Precauciones (5.3)]*, exacerbaciones post tratamiento de la hepatitis B *[consulte Advertencias y Precauciones (5.2)]*.
Hipersensibilidad: Reacciones de sensibilización (incluyendo anafilaxia), urticaria.
Musculoesqueléticos: Debilidad muscular, elevación de la creatinina fosfoquinasa (CPK), rabdomiólisis.
Nerviosos: Parestesia, neuropatía periférica, convulsiones.
Respiratorios: Ruidos respiratorios anormales/sibilancias.
Piel: Alopecia, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Metadona

En un ensayo con 11 sujetos infectados por VIH-1 que recibieron terapia de mantenimiento con metadona con 600 mg de ZIAGEN dos veces al día (el doble de la dosis recomendada actualmente), el aclaramiento de metadona oral aumentó *[consulte Farmacología Clínica (12.3)]*. Esta alteración no dará lugar a una modificación de la dosis de metadona en la mayoría de los pacientes; sin embargo, puede ser necesario aumentar la dosis de metadona en un pequeño número de pacientes.

7.2 Sorbitol

La administración conjunta de dosis únicas de lamivudina y sorbitol dio lugar a una reducción dependiente de la dosis de sorbitol en la exposición a lamivudina. Siempre que sea posible, evite el uso de medicamentos que contengan sorbitol junto con medicamentos que contengan lamivudina. *[consulte Farmacología Clínica (12.3)]*.

7.3 Riociguat

La coadministración con dosis fijas de abacavir/dolutegravir/lamivudina resultó en una mayor exposición a riociguat, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a riociguat. *[consulte Farmacología Clínica (12.3)]*. Es posible que sea necesario reducir la dosis de riociguat. Consulte la información de prescripción completa de ADEMPAS (riociguat).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a abacavir y lamivudina durante el embarazo. Se recomienda a los proveedores de atención médica que registren a las pacientes llamando al Registro de Embarazos con Antirretrovirales (APR) al 1-800-258-4263.

Resumen del riesgo

Los datos disponibles del APR no muestran ninguna diferencia en el riesgo general de defectos congénitos para abacavir o lamivudina en comparación con la tasa de base para defectos congénitos del 2.7% en la población de referencia del Programa de Defectos Congénitos del Área Metropolitana de Atlanta (MACDP) (*consulte Datos*). El APR utiliza el MACDP como la población de referencia de los EE. UU. para defectos congénitos en la población general. El MACDP evalúa a mujeres y bebés de un área geográfica limitada y no incluye los resultados de los nacimientos que ocurrieron antes de las 20 semanas de gestación. La tasa de aborto espontáneo no se informa en el APR. La tasa de base estimada de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos en la población general de los EE. UU. es del 15% al 20%. Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada.

En estudios de reproducción animal, la administración oral de abacavir a ratas preñadas durante la organogénesis resultó en malformaciones fetales y otras toxicidades embrionarias y fetales a exposiciones 35 veces superiores a la exposición humana (AUC) a la dosis clínica diaria recomendada. Sin embargo, no se observaron efectos adversos en el desarrollo después de la administración oral de abacavir a conejas preñadas durante la organogénesis, a exposiciones aproximadamente 9 veces superiores a la exposición humana (AUC) a la dosis clínica recomendada. La administración oral de lamivudina a conejas preñadas durante la organogénesis resultó en embrioletalidad a una exposición sistémica (AUC) similar a la dosis clínica recomendada; sin embargo, no se observaron efectos adversos en el desarrollo con la administración oral de lamivudina a ratas preñadas durante la organogénesis a concentraciones plasmáticas (C_{max}) 35 veces superiores a la dosis clínica recomendada (*ver Datos*).

Datos

Datos en humanos: Abacavir: Según informes prospectivos a la APR sobre exposiciones a abacavir durante el embarazo que dieron lugar a nacimientos vivos (incluidos más de 1,300 expuestos en el primer trimestre y más de 1,300 expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo diferencia entre el riesgo general de defectos congénitos para abacavir en comparación con la tasa de defectos congénitos de base del 2.7% en la población de referencia estadounidense del MACDP. La prevalencia de defectos en los nacidos vivos fue del 3.2% (IC del 95%: 2.3% a 4.3%) tras la exposición en el primer trimestre a regímenes que contenían abacavir y del 2.9% (IC del 95%: 2.1% a 4.0%) tras la exposición en el segundo/tercer trimestre a regímenes que contenían abacavir.

Se ha demostrado que abacavir atraviesa la placenta y las concentraciones en el plasma neonatal al nacer fueron esencialmente iguales a las del plasma materno al momento del parto *[consulte Farmacología Clínica (12.3)]*.

Lamivudina: Según informes prospectivos a la APR sobre exposiciones a lamivudina durante el embarazo que dieron lugar a nacimientos vivos (incluidos más de 5,300 expuestos en el primer trimestre y más de 7,400 expuestos en el segundo/tercer trimestre), no hubo diferencia entre el riesgo general de defectos congénitos para lamivudina en comparación con la tasa de defectos congénitos de base del 2.7% en la población de referencia estadounidense del MACDP. La prevalencia de defectos congénitos en los nacidos vivos fue del 3.1% (IC del 95%: 2.7% a 3.6%) tras la exposición en el primer trimestre a regímenes que contenían lamivudina y del 2.9% (IC del 95%: 2.5%, 3.3%) tras la exposición en el segundo/tercer trimestre a regímenes que contenían lamivudina.

Se estudió la farmacocinética de lamivudina en mujeres embarazadas durante 2 ensayos clínicos realizados en Sudáfrica. Los ensayos evaluaron la farmacocinética en 16 mujeres de 36 semanas de gestación que usaron 150 mg de lamivudina dos veces al día con zidovudina, 10 mujeres de 38 semanas de gestación que usaron 150 mg de lamivudina dos veces al día con zidovudina y 10 mujeres de 38 semanas de gestación que usaron 300 mg de lamivudina dos veces al día sin otros antirretrovirales. Estos ensayos no fueron diseñados ni potenciados para proporcionar información sobre la eficacia. Las concentraciones de lamivudina fueron generalmente similares en muestras de suero materno, neonatal y del cordón umbilical. En un subconjunto de sujetos, se recogieron muestras de líquido amniótico después de la ruptura natural de membranas y se confirmó que lamivudina atraviesa la placenta en humanos. Con base en datos limitados en el momento del parto, las concentraciones medianas (rango) de lamivudina en el líquido amniótico fueron 3.9 (1.2 a 12.8) veces mayores en comparación con la concentración sérica materna emparejada (n = 8).

Datos en animales: Abacavir: Se administró abacavir por vía oral a ratas preñadas (a dosis de 100, 300 y 1000 mg por kg por día) y conejas (a dosis de 125, 350 o 700 mg por kg por día) durante la organogénesis (en los días de gestación 6 a 17 y 6 a 20, respectivamente). Se observaron malformaciones fetales (mayor incidencia de anasarca fetal y malformaciones esqueléticas) o toxicidad para el desarrollo (disminución del peso corporal fetal y de la longitud cráneo-rabadilla) en ratas con dosis de hasta 1000 mg por kg por día, lo que resultó en exposiciones aproximadamente 35 veces la exposición humana (AUC) a la dosis diaria recomendada. No se observaron efectos en el desarrollo en ratas con 100 mg por kg por día, lo que resultó en exposiciones (AUC) 3.5 veces la exposición humana a la dosis diaria recomendada. En un estudio de fertilidad y desarrollo embriofetal temprano realizado en ratas (a 60, 160 o 500 mg por kg por día), se produjeron toxicidades embrionarias y fetales (aumento de las reabsorciones, disminución del peso corporal fetal) o toxicidades para la descendencia (aumento de la incidencia de muerte fetal y menor peso corporal) con dosis de hasta 500 mg por kg por día. No se observaron efectos en el desarrollo en ratas a 60 mg por kg por día, lo que resultó en exposiciones (AUC) aproximadamente 4 veces la exposición humana a la dosis diaria recomendada. Los estudios en ratas preñadas mostraron que abacavir se transfiere al feto a través de la placenta. En conejas preñadas, no se produjeron toxicidades en el desarrollo ni aumentos en las malformaciones fetales hasta la dosis más alta evaluada, lo que resultó en exposiciones (AUC) aproximadamente 9 veces la exposición humana a la dosis recomendada.

Lamivudina: Se administró lamivudina por vía oral a ratas preñadas (a 90, 600 y 4000 mg por kg por día) y conejas (a 90, 300 y 1000 mg por kg por día y a 15, 40 y 90 mg por kg por día) durante la organogénesis (en los días de gestación 7 a 16 [rata] y 8 a 20 [conejo]). No se observó evidencia de malformaciones fetales debido a lamivudina en ratas y conejos a dosis que produjeron concentraciones plasmáticas (C_{max}) aproximadamente 35 veces mayores que la exposición humana a la dosis diaria recomendada. Se observó evidencia de embrioletalidad temprana en el conejo a exposiciones sistémicas (AUC) similares a las observadas en humanos, pero no hubo indicación de este efecto en la rata a concentraciones plasmáticas (C_{max}) 35 veces mayores que la exposición humana a la dosis diaria recomendada. Los estudios en ratas preñadas mostraron que lamivudina se transfiere al feto a través de la placenta. En el estudio de fertilidad/desarrollo pre y posnatal en ratas, se administró lamivudina por vía oral en dosis de 180, 900 y 4000 mg por kg por día desde antes del apareamiento hasta el día 20 posnatal. En el estudio, el desarrollo de la descendencia, incluida la fertilidad y el rendimiento reproductivo, no se vieron afectados por la administración materna de lamivudina.

8.2 Lactancia

Resumen del riesgo

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas con el VIH-1 en los Estados Unidos no amamanten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión posnatal de la infección por VIH-1. Abacavir y lamivudina están presentes en la leche materna. No hay información sobre los efectos de abacavir y lamivudina en el bebé amamantado ni sobre los efectos del fármaco en la producción de leche. Debido al potencial de (1) transmisión del VIH-1 (en bebés VIH negativos), (2) desarrollo de resistencia viral (en bebés VIH positivos) y (3) reacciones adversas en un bebé amamantado similares a las observadas en adultos, se recomienda a las madres que no amamanten a sus hijos si están recibiendo abacavir y lamivudina.

8.4 Uso pediátrico

Las recomendaciones de dosificación en esta población se basan en la seguridad y eficacia establecidas en un ensayo controlado realizado utilizando la combinación de EPIVIR y ZIAGEN o abacavir y lamivudina. *[Consulte Posología y Administración (2.3), Reacciones adversas (6.2), Estudios clínicos (14.2)]*.

En pacientes pediátricos que pesan menos de 25 kg, se recomienda el uso de abacavir y lamivudina como productos únicos para lograr una dosificación adecuada.

8.5 Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de abacavir y lamivudina no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En general, se debe tener precaución en la administración de abacavir y lamivudina en pacientes de edad avanzada, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos. *[Consulte Posología y Administración (2.4), Uso en Poblaciones Específicas (8.6, 8.7)]*.

8.6 Pacientes con función renal alterada

No se recomienda abacavir y lamivudina en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL por minuto, ya que abacavir y lamivudina son combinaciones de dosis fijas y no se puede ajustar la dosis de los componentes individuales. Si se requiere una reducción de la dosis de lamivudina, un componente de abacavir y lamivudina, en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL por minuto, se deben utilizar los componentes individuales. *[consulte Farmacología Clínica (12.3)]*.

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 mL por minuto que reciben abacavir y lamivudina pueden experimentar una exposición a lamivudina (AUC) de 1.6 a 3.3 veces mayor que los pacientes con un aclaramiento de creatinina ≥ 50 mL por minuto. No existen datos de seguridad de ensayos controlados aleatorizados que comparen abacavir y lamivudina con los componentes individuales en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 mL por minuto que recibieron lamivudina con dosis ajustada. En los ensayos de registro originales de lamivudina en combinación con zidovudina, las exposiciones más altas a lamivudina se asociaron con tasas más altas de toxicidades hematológicas (neutropenia y anemia), aunque las interrupciones debido a neutropenia o anemia ocurrieron en < 1% de los sujetos. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina sostenido entre 30 y 49 mL por minuto que reciben abacavir y lamivudina deben ser monitoreados para detectar toxicidades hematológicas. Si se desarrolla neutropenia o anemia nueva o empeora, se recomienda ajustar la dosis de lamivudina, según la información de prescripción de lamivudina. Si está indicado ajustar la dosis de lamivudina, se debe suspender el tratamiento con abacavir y lamivudina y se deben utilizar los componentes individuales para elaborar el régimen de tratamiento.

8.7 Pacientes con función hepática alterada

Abacavir y lamivudina son una combinación de dosis fija y no se puede ajustar la dosis de los componentes individuales. Si se requiere una reducción de la dosis de abacavir, un componente de abacavir y lamivudina, para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A), se deben utilizar los componentes individuales *[consulte Farmacología Clínica (12.3)]*.

No se han establecido la seguridad, eficacia ni propiedades farmacocinéticas de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) o grave (Child-Pugh clase C); por lo tanto, abacavir y lamivudina están contraindicados en estos pacientes *[consulte Contraindicaciones (4)]*.

10 SOBREDOSIS

No se conoce ningún tratamiento específico para la sobredosis con abacavir y lamivudina. Si se produce una sobredosis, se debe vigilar al paciente y aplicar el tratamiento de apoyo estándar según sea necesario.

Abacavir: Se desconoce si abacavir puede eliminarse mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Lamivudina: Debido a que se eliminó una cantidad insignificante de lamivudina mediante hemodiálisis (de 4 horas), diálisis peritoneal ambulatoria continua y diálisis peritoneal automatizada, se desconoce si la hemodiálisis continua proporcionaría un beneficio clínico en un evento de sobredosis con lamivudina.

11 DESCRIPCIÓN

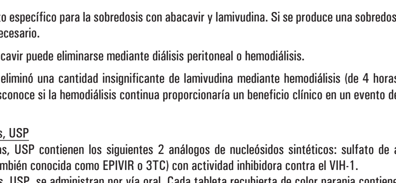
Abacavir y Lamivudina Tabletas, USP

Abacavir y Lamivudina Tabletas, USP contienen los siguientes 2 análogos de nucleósidos sintéticos: sulfato de abacavir USP (ZIAGEN, también un componente de TRIZIVIR) y lamivudina USP (también conocida como EPIVIR o 3TC) con actividad inhibidora contra el VIH-1.

Abacavir y Lamivudina Tabletas, USP, se administran por vía oral. Cada tableta recubierta de color naranja contiene 600 mg de abacavir como sulfato de abacavir USP y 300 mg de lamivudina USP. Los ingredientes inactivos son dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y glicolato de almidón sódico. Las tabletas están recubiertas con opadry naranja que contiene laca de aluminio FD&C Amarillo #6/Amarillo Atardecer FCF, hipromelosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y dióxido de titanio.

Sulfato de abacavir

El nombre químico del sulfato de abacavir es (1S, 4R)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol sal sulfato (2:1). El sulfato de abacavir es el enantiómero con configuración absoluta *1S, 4R* en el anillo de ciclopenteno. Tiene una fórmula molecular de $(C_{14}H_{18}N_6O)_2 \cdot H_2SO_4$ y un peso molecular de 670.74. Tiene la siguiente fórmula estructural:

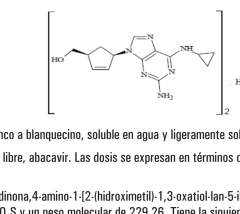


El sulfato de abacavir USP es un polvo de color blanco a blanquecino, soluble en agua y ligeramente soluble en metanol.

In vivo, El sulfato de abacavir se disocia en su base libre, abacavir. Las dosis se expresan en términos de abacavir.

Lamivudina

El nombre químico de lamivudina es 2(1H)-pirimidinona,4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiol-lan-5-il],(2R-cis). Lamivudina también se conoce como (-)-2′-desoxi-3′-tiacitidina. Tiene una fórmula molecular de $C_8H_{11}N_3O_3S$ y un peso molecular de 229.26. Tiene la siguiente fórmula estructural:



Lamivudina USP es un sólido de color blanco a blanquecino, soluble en agua, escasamente soluble en metanol y ligeramente soluble en etanol.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Abacavir y lamivudina es un agente antirretroviral con actividad contra el VIH-1 *[consulte Microbiología (12.4)]*.

12.3 Farmacocinética

Farmacocinética en adultos

En un ensayo de biodisponibilidad cruzado de 3 vías, de dosis única, de 1 comprimido de abacavir y lamivudina versus 2 comprimidos de ZIAGEN (2 x 300 mg) y 2 comprimidos de EPIVIR (2 x 150 mg) administrados simultáneamente en sujetos sanos (n = 25), no hubo diferencias en el grado de absorción, medido por el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) y la concentración máxima pico (C_{max}), de cada componente.

Abacavir: Tras la administración oral, abacavir se absorbe rápidamente y se distribuye ampliamente. Tras la administración oral de una dosis única de 600 mg de abacavir en 20 sujetos, la C_{max} fue de 4.26 ± 1.19 mcg por mL (media ± SD) y el AUC_{∞} fue de 11.95 ± 2.51 mcg·hora por mL. La unión de abacavir a las proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente el 50% y fue independiente de la concentración. Las concentraciones totales de radioactividad relacionada con el fármaco en sangre y plasma son idénticas, lo que demuestra que abacavir se distribuye fácilmente en los eritrocitos. Las principales vías de eliminación de abacavir son el metabolismo por alcohol deshidrogenasa para formar el ácido 5′-carboxílico y glucuronil transferasa para formar el 5′-glucurónido.

Lamivudina: Tras la administración oral, lamivudina se absorbe rápidamente y se distribuye ampliamente. Tras la administración oral de dosis múltiples de 300 mg de lamivudina una vez al día durante 7 días a 60 sujetos sanos, la C_{max} en estado estacionario ($C_{max,ss}$) fue de 2.04 ± 0.54 mcg por mL (media ± SD) y el AUC en estado estacionario de 24 horas ($AUC_{24,ss}$) fue de 8.87 ± 1.83 mcg·hora por mL. La unión a las proteínas plasmáticas es baja. Aproximadamente el 70% de una dosis intravenosa de lamivudina se recupera como fármaco inalterado en la orina. El metabolismo de lamivudina es una vía de eliminación menor. En humanos, el único metabolito conocido es el metabolito trans-sulfóxido (aproximadamente el 5% de una dosis oral después de 12 horas).

En los seres humanos, abacavir y lamivudina no son metabolizados significativamente por las enzimas del citocromo P450 (CYP).

Las propiedades farmacocinéticas de abacavir y lamivudina en sujetos en ayunas se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos[a] para Abacavir y Lamivudina en adultos

Parámetro	Abacavir		Lamivudina	
Biodisponibilidad oral (%)	86 ± 25	n = 6	86 ± 16	n = 12
Volumen de distribución aparente (L/kg)	0.86 ± 0.15	n = 6	1.3 ± 0.4	n = 20
Aclaramiento sistémico (L/h/kg)	0.80 ± 0.24	n = 6	0.33 ± 0.06	n = 20
Aclaramiento renal (L/h/kg)	0.007 ± 0.008	n = 6	0.22 ± 0.06	n = 20
Vida media de eliminación (h)	1.45 ± 0.32	n = 20	13 a 19[b]	

[a] Los datos se presentan como media ± desviación estándar excepto donde se indique lo contrario.
[b] Rango aproximado.

Efecto de los alimentos sobre la absorción de abacavir y lamivudina

Abacavir y lamivudina pueden administrarse con o sin alimentos. La administración con una comida rica en grasas en un ensayo de biodisponibilidad de dosis única no produjo cambios en el $AUC_{último}$, el AUC_{∞} ni la C_{max} de lamivudina. Los alimentos no alteraron el grado de exposición sistémica al abacavir (AUC_{∞}), pero la tasa de absorción (C_{max}) disminuyó aproximadamente un 24% en comparación con las condiciones de ayuno (n = 25). Estos resultados son similares a los de ensayos anteriores sobre el efecto de los alimentos en Abacavir y Lamivudina Tabletas administrados por separado.

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal: Se ha evaluado la farmacocinética del componente individual de lamivudina de abacavir y lamivudina en pacientes con insuficiencia renal (consulte la información para prescripción de EE. UU. para el componente individual de lamivudina).

Pacientes con insuficiencia hepática: Se ha evaluado la farmacocinética de los componentes individuales de abacavir y lamivudina en pacientes con distintos grados de insuficiencia hepática (consulte la información para prescripción de EE. UU. para los componentes individuales de abacavir y lamivudina).

Mujeres embarazadas: Abacavir: Se estudió la farmacocinética de abacavir en 25 mujeres embarazadas durante el último trimestre del embarazo que recibieron abacavir 300 mg dos veces al día. La exposición al abacavir (AUC) durante el embarazo fue similar a la observada en el posparto y en controles históricos no embarazadas infectadas por el VIH. En consonancia con la difusión pasiva de abacavir a través de la placenta, las concentraciones de abacavir en muestras de plasma del cordón umbilical neonatal al nacer fueron esencialmente iguales a las del plasma materno al momento del parto.

Lamivudina: Se estudió la farmacocinética de lamivudina en 36 mujeres embarazadas durante dos ensayos clínicos realizados en Sudáfrica. La farmacocinética de lamivudina en mujeres embarazadas fue similar a la observada en mujeres adultas no embarazadas y en mujeres en posparto. Las concentraciones de lamivudina fueron generalmente similares en muestras de suero materno, neonatal y del cordón umbilical.

Pacientes pediátricos: Abacavir y Lamivudina: Los datos farmacocinéticos de abacavir y lamivudina tras la administración de abacavir y lamivudina en sujetos pediátricos que pesan 25 kg o más son limitados. Las recomendaciones de dosificación en esta población se basan en la seguridad y eficacia establecidas en un ensayo controlado realizado utilizando la combinación de EPIVIR y ZIAGEN o abacavir y lamivudina. Consulte las instrucciones de uso de EPIVIR y ZIAGEN para obtener información farmacocinética sobre los productos individuales en pacientes pediátricos. *[Consulte Posología y Administración (2.3), Reacciones adversas (6.2), Estudios clínicos (14.2)]*.

Pacientes geriátricos: No se ha estudiado la farmacocinética de abacavir y lamivudina en sujetos mayores de 65 años.

Pacientes hombres y mujeres: No existen diferencias de género significativas o clínicamente relevantes en la farmacocinética de los componentes individuales (abacavir o lamivudina) según la información disponible que se analizó para cada uno de los componentes individuales.

Grupos raciales: No existen diferencias raciales significativas o clínicamente relevantes en la farmacocinética de los componentes individuales (abacavir o lamivudina) según la información disponible que se analizó para cada uno de los componentes individuales.

Estudios de interacción farmacológica

Las interacciones farmacológicas descritas se basan en ensayos realizados con abacavir o lamivudina como entidades individuales; no se han realizado ensayos de interacción farmacológica con abacavir y lamivudina.

Efecto de abacavir y lamivudina en la farmacocinética de otros agentes: Los estudios in vitro han demostrado que abacavir tiene potencial para inhibir el CYP1A1 y un potencial limitado para inhibir el metabolismo mediado por el CYP3A4. Lamivudina no inhibe ni induce el CYP3A4. Abacavir y lamivudina no inhiben ni inducen otras enzimas CYP (como CYP2C9 o CYP2D6). Según los resultados de los estudios *in vitro*, no se espera que abacavir y lamivudina, en exposiciones terapéuticas al fármaco, afecten la farmacocinética de fármacos que son sustratos de los siguientes transportadores: polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1/3, proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o glucoproteína P (P-gp), transportador de cationes orgánicos (OCT)1, OCT2, OCT3 (sólo lamivudina), o proteína de extrusión tóxica y de múltiples fármacos (MATE)1 y MATE2-K.

Riociguat: Se ha informado que la administración conjunta de una dosis única de riociguat (0.5 mg) a sujetos infectados por el VIH-1 que reciben una dosis fija de abacavir/dolutegravir/lamivudina aumenta el AUC(∞) de riociguat en comparación con el AUC(∞) de riociguat notificado en sujetos sanos debido a la inhibición de CYP1A1 por abacavir. La magnitud exacta del aumento de la exposición a riociguat no se ha caracterizado por completo en función de los hallazgos de dos estudios. *[consulte Interacciones farmacológicas (7.3)]*.

Efecto de otros agentes en la farmacocinética de abacavir o lamivudina: Abacavir y lamivudina no son metabolizados significativamente por las enzimas CYP; por lo tanto, no se espera que los inhibidores o inductores de las enzimas CYP afecten sus concentraciones. *In vitro*, abacavir no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2) o MRP4; por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan estos transportadores afecten las concentraciones plasmáticas de abacavir. Abacavir es un sustrato de BCRP y P-gp *in vitro*; sin embargo, considerando su biodisponibilidad absoluta (83%), es poco probable que los moduladores de estos transportadores resulten en un impacto clínicamente relevante en las concentraciones de abacavir.

Lamivudina es un substrato de MATE1, MATE2-K, and OCT2 *in vitro*. Se ha demostrado que la trimetoprima (un inhibidor de estos transportadores de fármacos) aumenta las concentraciones plasmáticas de lamivudina. Esta interacción no se considera clínicamente significativa, ya que no es necesario ajustar la dosis de lamivudina.

Lamivudina es un sustrato de la P-gp y de la BCRP; sin embargo, considerando su biodisponibilidad absoluta (87%), es poco probable que estos transportadores desempeñen un papel significativo en la absorción de lamivudina. Por lo tanto, es poco probable que la administración conjunta de fármacos que son inhibidores de estos transportadores de eflujo afecte la disposición y eliminación de lamivudina.

Abacavir: Lamivudina y/o Zidovudina: Quince sujetos infectados por VIH-1 participaron en un ensayo de interacción farmacológica de diseño cruzado que evaluó dosis únicas de abacavir (600 mg), lamivudina (150 mg) y zidovudina (300 mg) solos o en combinación. El análisis no mostró cambios clínicamente relevantes en la farmacocinética de abacavir con la adición de lamivudina o zidovudina o la combinación de lamivudina y zidovudina. La exposición a lamivudina (AUC disminuyó un 15%) y la exposición a zidovudina (AUC aumentó un 10%) no mostraron cambios clínicamente relevantes con abacavir concomitante.

Lamivudina: Zidovudina: No se observaron alteraciones clínicamente significativas en la farmacocinética de lamivudina o zidovudina en 12 sujetos adultos asintomáticos infectados por VIH-1 que recibieron una dosis única de zidovudina (200 mg) en combinación con dosis múltiples de lamivudina (300 mg cada 12 h).

Otras interacciones

Etanol: Abacavir no tiene efecto sobre las propiedades farmacocinéticas del etanol. El etanol disminuye la eliminación de abacavir, lo que provoca un aumento de la exposición general.

Interferón Alfa: No hubo interacción farmacocinética significativa entre lamivudina e interferón alfa en un ensayo con 19 sujetos varones sanos.

Metadona: En un ensayo con 11 sujetos infectados por VIH-1 que recibieron terapia de mantenimiento con metadona (40 mg y 90 mg diarios), con 600 mg de ZIAGEN dos veces al día (el doble de la dosis recomendada actualmente), el aclaramiento de metadona oral aumentó un 22% (IC del 90%: 6% a 42%). *[consulte Interacciones Farmacológicas (7)]*. La adición de metadona no tiene un efecto clínicamente significativo sobre las propiedades farmacocinéticas de abacavir.

Ribavirina: Los datos *in vitro* indican que ribavirina reduce la fosforilación de lamivudina, estavudina y zidovudina. Sin embargo, no se observó interacción farmacocinética (p. ej., concentraciones plasmáticas o concentraciones intracelulares de metabolitos activos trifosforilados) ni farmacodinámica (p. ej., pérdida de la supresión virológica del VIH-1/VHC) cuando se coadministraron ribavirina y lamivudina (n = 18), estavudina (n = 10) o zidovudina (n = 6) como parte de un régimen de múltiples fármacos a sujetos coinfectados con VIH-1/VHC.

Sorbitol (Excipiente): Se coadministraron soluciones de lamivudina y sorbitol a 16 sujetos adultos sanos en un ensayo abierto, aleatorizado, de secuencia cruzada, de 4 períodos. Cada sujeto recibió una dosis única de 300 mg de solución oral de lamivudina sola o coadministrada con una dosis única de 3.2 gramos, 10.2 gramos o 13.4 gramos de sorbitol en solución. La coadministración de lamivudina con sorbitol resultó en disminuciones dependientes de la dosis de 20%, 39% y 44% en el $AUC_{(0\ a\ 24)}$, 14%, 32% y 36% en el $AUC_{(\infty)}$; y 28%, 52% y 55% en la C_{max} de lamivudina, respectivamente.

En la Tabla 3 se presentan los efectos de otros fármacos coadministrados en abacavir o lamivudina.

Tabla 3. Efecto de fármacos coadministrados en Abacavir o Lamivudina

Fármaco coadministrado y dosis	Fármaco y dosis	n	Concentraciones de Abacavir o Lamivudina		Concentración del fármaco coadministrado
			AUC	Variabilidad	
Etanol 0.7 g/kg	Abacavir única 600 mg	24	↑41%	IC 90%: 35% a 48%	↔[a]
Nelfinavir 750 mg cada 8 h x 7 a 10 días	Lamivudina única 150 mg	11	↑10%	IC 95%: 1% a 20%	↔
Trimetoprima 160 mg/ Sulfametoxazol 800 mg al día x 5 días	Lamivudina única 300 mg	14	↑43%	IC 90%: 32% a 55%	↔

↑ = Aumento; ↔ = Sin cambios significativos; AUC = Área bajo la curva de concentración versus tiempo; IC = Intervalo de confianza.
[a] La interacción fármaco-fármaco sólo se evaluó en hombres.

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

Abacavir: Abacavir es un análogo sintético de nucleósido carbocíclico. Las enzimas celulares convierten el abacavir en el metabolito activo, el trifosfato de carbovir (CBV-TP), un análogo del desoxiguanosín-5′-trifosfato (dGTP). El CBV-TP inhibe la actividad de la transcriptasa inversa (RT) del VIH-1 tanto al competir con el sustrato natural dGTP como por su incorporación al ADN viral.

Lamivudina: Lamivudina es un análogo sintético de nucleósido. Lamivudina se fosforila intracelularmente a su metabolito activo 5′-trifosfato, el trifosfato de lamivudina (3TC-TP). El principal modo de acción del 3TC-TP es la inhibición de la RT a través de la terminación de la cadena de ADN después de la incorporación del análogo de nucleótido.

Actividad antiviral

Abacavir: Se evaluó la actividad antiviral de abacavir contra el VIH-1 en varias líneas celulares, incluyendo monocitos/macrófagos primarios y células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Los valores de EC50 oscilaron entre 3700 y 5800 nM (1 nM = 0.28 ng por mL) y entre 70 y 1000 nM contra el $VIH\text{-}1_{IIIB}$ y el $VIH\text{-}1_{BaL}$, respectivamente, y el valor medio de EC_{50} fue de 260 ± 180 nM contra 8 aislados clínicos. Los valores medianos de EC_{50} de abacavir fueron 344 nM (rango: 14.8 a 676 nM), 16.9 nM (rango: 5.9 a 27.9 nM), 8,1 nM (rango: 1.5 a 16.7 nM), 356 nM (rango: 35.7 a 396 nM), 105 nM (rango: 28.1 a 168 nM), 47.6 nM (rango: 5.2 a 200 nM), 51.4 nM (rango: 7.1 a 177 nM) y 282 nM (rango: 22.4 a 598 nM) contra los clados A-G del VIH-1 y los virus del grupo O (n = 3 excepto n = 2 para el clado B), respectivamente. Los valores de EC_{50} frente a aislamientos de VIH-2 (n = 4) variaron de 24 a 490 nM.

Lamivudina: Se evaluó la actividad antiviral de lamivudina contra el VIH-1 en varias líneas celulares, incluyendo monocitos y PBMC, mediante ensayos de susceptibilidad estándar. Los valores de EC_{50} oscilaron entre 3 y 15 000 nM (1 nM = 0.23 ng por mL). Los valores medianos de EC_{50} de lamivudina fueron 60 nM (rango: 20 a 70 nM), 35 nM (rango: 30 a 40 nM), 30 nM (rango: 20 a 90 nM), 20 nM (rango: 3 a 40 nM), 30 nM (rango: 1 a 60 nM), 30 nM (rango: 20 a 70 nM), 30 nM (rango: 3 a 70 nM) y 30 nM (rango: 20 a 90 nM) contra los clados A-G del VIH-1 y los virus del grupo O (n = 3 excepto n = 2 para el clado B), respectivamente. Los valores de EC_{50} contra los aislados del VIH-2 (n = 4) variaron de 3 a 120 nM en PBMC. La ribavirina (50,000 nM) utilizada en el tratamiento de la infección crónica por VHC redujo la actividad anti-VIH-1 de la lamivudina en 3.5 veces en las células MT-4.

La combinación de abacavir y lamivudina ha demostrado una actividad antiviral en cultivos celulares contra cepas que no pertenecen al subtipo B y cepas del VIH-2 con una actividad antiviral equivalente a la de las cepas del subtipo B. Ni abacavir ni lamivudina fueron antagonistas de todos los agentes anti-VIH probados. Consulte la información de prescripción completa de ZIAGEN (abacavir) y EPIVIR (lamivudina). Ribavirina, utilizada en el tratamiento de la infección por VHC, redujo la potencia anti-VIH-1 de abacavir/lamivudina de manera reproducible de 2 a 6 veces en cultivos celulares.

Resistencia

Se seleccionaron aislados del VIH-1 con una susceptibilidad reducida a la combinación de abacavir y lamivudina en cultivos celulares con sustituciones de aminoácidos K65R, L74V, Y115F y M184V/I emergentes en la RT del VIH-1. Las sustituciones M184V o I resultaron en una resistencia de alto nivel a la lamivudina y una disminución de aproximadamente el doble en la susceptibilidad al abacavir. Las sustituciones K65R, L74M o Y115F con M184V o I confirieron una reducción de 7 a 8 veces en la susceptibilidad al abacavir, y se requirieron combinaciones de tres sustituciones para conferir una reducción de más de 8 veces en la susceptibilidad.

Resistencia cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTI). La combinación de abacavir/lamivudina ha demostrado una menor susceptibilidad a los virus con una sustitución K65R con o sin una sustitución M184V/I, virus con L74V más la sustitución M184V/I y virus con sustituciones de mutaciones análogas a la timidina (TAM: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219E/R/H/Q/N) más M184V. Un número creciente de TAM se asocia con una reducción progresiva de la susceptibilidad al abacavir.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Carcinogenicidad

Abacavir: Se administró abacavir por vía oral en tres dosis a grupos separados de ratones y ratas en estudios de carcinogenicidad de dos años de duración. Los resultados mostraron un aumento en la incidencia de tumores malignos y no malignos. Los tumores malignos aparecieron en la glándula prepucial de los machos y en la glándula del clítoris de las hembras de ambas especies, y en el hígado de las ratas hembras. Además, también aparecieron tumores no malignos en el hígado y la glándula tiroides de las ratas hembras. Estas observaciones se realizaron con exposiciones sistémicas en el rango de 6 a 32 veces la exposición humana a la dosis recomendada de 600 mg.

Lamivudina: Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo con lamivudina en ratones y ratas no mostraron evidencia de potencial carcinogénico en exposiciones de hasta 10 veces (ratones) y 58 veces (ratas) las exposiciones humanas a la dosis recomendada de 300 mg.

Mutagenicidad

Abacavir: Abacavir indujo aberraciones cromosómicas tanto en presencia como en ausencia de activación metabólica en un estudio citogenético *in vitro* en linfocitos humanos. Abacavir fue mutagénico en ausencia de activación metabólica, aunque no fue mutagénico en presencia de activación metabólica en un ensayo de linfoma de ratón L5178Y. Abacavir fue clastogénico en machos y no clastogénico en hembras en un ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratón *in vivo*. Abacavir no fue mutagénico en ensayos de mutagenicidad bacteriana en presencia y ausencia de activación metabólica.

Lamivudina: Lamivudina fue mutagénica en un ensayo de linfoma de ratón L5178Y y clastogénica en un ensayo citogenético con linfocitos humanos cultivados. Lamivudina no fue mutagénica en un ensayo de mutagenicidad microbiana, en un ensayo de transformación celular *in vitro*, en una prueba de micronúcleos en ratas, en un ensayo citogenético de médula ósea de ratas y en un ensayo de síntesis de ADN no programada en hígado de ratas.

Alteración de la fertilidad

Abacavir: Abacavir no afectó la fertilidad masculina ni femenina en ratas a una dosis asociada con exposiciones (AUC) aproximadamente 3.3 veces (machos) o 4.1 veces (hembras) aquellas en humanos a la dosis clínicamente recomendada.

Lamivudina: Lamivudina no afectó la fertilidad masculina ni femenina en ratas a dosis de hasta 4,000 mg por kg por día, asociadas a concentraciones aproximadamente 42 veces (machos) o 63 veces (hembras) mayores que las concentraciones (C_{max}) en humanos a la dosis de 300 mg.

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

Se observó degeneración miocárdica en ratones y ratas tras la administración de abacavir durante 2 años. Las exposiciones sistémicas fueron equivalentes a entre 7 y 24 veces la exposición sistémica esperada en humanos con una dosis de 600 mg. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Adultos

Una tableta de abacavir y lamivudina administrada una vez al día es un régimen alternativo a EPIVIR Tabletas 300 mg una vez al día más ZIAGEN Tabletas 2 x 300 mg una vez al día como componente de la terapia antirretroviral.

El siguiente ensayo se realizó con los componentes individuales de abacavir y lamivudina.

Adultos sin tratamiento previo

CNA30021 fue un ensayo internacional, multicéntrico, doble ciego y controlado en el que 770 adultos infectados por VIH-1 que no habían recibido tratamiento fueron aleatorizados y recibieron ZIAGEN 600 mg una vez al día o ZIAGEN 300 mg dos veces al día, ambos en combinación con EPIVIR 300 mg una vez al día y efavirenz 600 mg una vez al día. La duración del tratamiento doble ciego fue de al menos 48 semanas. Los participantes del ensayo tenían una edad media de 37 años; eran hombres (81%), blancos (54%), negros (27%) e hispanoamericanos (15%). El recuento basal medio de células CD4+ fue de 262 células por mm^3 (rango: 21 a 918 células por mm^3) y el ARN plasmático basal medio del VIH-1 fue de 4.89 log10 copias por mL (rango: 2.60 a 6.99 log_{10} copias por mL).

Los resultados del tratamiento aleatorio se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados del tratamiento aleatorizado hasta la semana 48 (CNA30021)

Resultado	ZIAGEN 600 mg q.d. más EPIVIR más Efavirenz (n = 384)	ZIAGEN 300 mg b.i.d. más EPIVIR más Efavirenz (n = 386)
Respondedor[a]	64% (71%)	65% (72%)
Falla virológica[b]	11% (5%)	11% (5%)
Suspendido debido a reacciones adversas	13%	11%
Suspendido debido a otros motivos[c]	11%	13%

[a] Los sujetos lograron y mantuvieron un ARN del VIH-1 confirmado inferior a 50 copias por mL (menos de 400 copias por mL) hasta la semana 48 (prueba estándar Roche AMPLICOR Ultrasensitive HIV-1 MONITOR versión 1.0).
[b] Incluye rebote viral, imposibilidad de lograr una carga viral confirmada de menos de 50 copias por mL (menos de 400 copias por mL) en la semana 48 y respuesta de carga viral insuficiente.
[c] Incluye consentimiento retirado, pérdida de seguimiento, violaciones del protocolo, progresión clínica y otros.

Después de 48 semanas de terapia, el aumento medio del recuento de células CD4+ con respecto al valor inicial fue de 188 células por mm^3 en el grupo que recibió ZIAGEN 600 mg una vez al día y de 200 células por mm^3 en el grupo que recibió ZIAGEN 300 mg dos veces al día. Hasta la semana 48, 6 sujetos (2%) del grupo que recibió ZIAGEN 600 mg una vez al día (4 eventos de clasificación C del CDC y 2 muertes) y 10 sujetos (3%) del grupo que recibió ZIAGEN 300 mg dos veces al día (7 eventos de clasificación C del CDC y 3 muertes) experimentaron progresión clínica de la enfermedad. Ninguna de las muertes se atribuyó a los medicamentos del ensayo.

14.2 Sujetos pediátricos

ARROW (COL105677) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de 5 años de duración, que evaluó múltiples aspectos del tratamiento clínico de la infección por VIH-1 en sujetos pediátricos. Se inscribieron sujetos infectados por VIH-1, sin tratamiento previo, de entre 3 meses y 17 años de edad, que fueron tratados con un régimen de primera línea que contenía abacavir y lamivudina, administrados dos veces al día según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. Después de un mínimo de 36 semanas de tratamiento, se les dio a los sujetos la opción de participar en la Aleatorización 3 del ensayo ARROW, que comparaba la seguridad y eficacia de la dosificación una vez al día con la dosificación dos veces al día de abacavir y lamivudina, en combinación con un tercer fármaco antirretroviral, durante 96 semanas adicionales. La supresión virológica no fue un requisito para participar al inicio del estudio para la aleatorización 3. Al inicio del estudio para la aleatorización 3 (luego de un mínimo de 36 semanas de tratamiento dos veces al día), el 75% de los sujetos en la cohorte de dos veces al día estaban virológicamente suprimidos, en comparación con el 71% de los sujetos en la cohorte de una vez al día.

De los 1,206 sujetos originales de ARROW, 669 participaron en la aleatorización 3. Los sujetos aleatorizados para recibir una dosis una vez al día (n = 336) y que pesaban al menos 25 kg recibieron abacavir 600 mg y lamivudina 300 mg, ya sea como entidades individuales o como abacavir y lamivudina.

Las proporciones de sujetos con ARN del VIH-1 inferior a 80 copias por mL a lo largo de 96 semanas se muestran en la Tabla 5. Las diferencias entre las respuestas virológicas en los dos brazos de tratamiento fueron comparables en las características iniciales de género y edad.

Tabla 5. Resultado virológico del tratamiento aleatorizado en la semana 96[a] (Aleatorización ARROW 3)

Resultado	Abacavir más Lamivudina Dosificación dos veces al día (n = 333)	Abacavir más Lamivudina Dosificación una vez al día (n = 336)
ARN de VIH-1 < 80 copias/mL[b]	70%	67%
ARN de VIH-1 ≥ 80 copias/mL[c]	28%	31%
Sin datos virológicos		
Suspendido debido a evento adverso o muerte	1%	<1%
Estudio suspendido por otros motivos[d]	0%	<1%
Datos faltantes durante la ventana pero en estudio	1%	1%

[a] Los análisis se basaron en los últimos datos de carga viral observados dentro de la ventana de la semana 96.
[b] La diferencia de riesgo (IC del 95%) de la tasa de respuesta es de -2.4% (-9% a 5%) en la semana 96.
[c] Incluye sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a falta o pérdida de eficacia o por razones distintas a un evento adverso o muerte, y que tenían un valor de carga viral mayor o igual a 80 copias por mL, o sujetos que tuvieron un cambio en el régimen de base que no estaba permitido por el protocolo.
[d] Otros incluyen motivos como retiro del consentimiento, pérdida de seguimiento, etc. y el último ARN del VIH-1 disponible menor a 80 copias por mL (o faltante).

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

Abacavir y Lamivudina se comercializa en forma de tabletas. Cada tableta recubierta con película contiene 600 mg de abacavir como sulfato de abacavir USP y 300 mg de lamivudina USP. Abacavir y Lamivudina Tabletas USP son tabletas recubiertas con película, biconvexas, de color naranja, con forma de cápsula modificada, marcadas con una «H» en un lado y «A1» en el otro. Se presentan en el siguiente envase:

Frascos de 30 Tabletas NDC 68554-5138-0

Almacenar por debajo de 30 °C.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Se recomienda al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes:
- que el farmacéutico entregará una Guía del medicamento y una Tarjeta de advertencias que resume los síntomas de la reacción de hipersensibilidad al abacavir y otra información del producto con cada nueva receta y reposición de abacavir y lamivudina tabletas, y que indicará al paciente que lea la Guía del medicamento y la Tarjeta de advertencias cada vez para obtener cualquier información nueva que pueda estar presente sobre abacavir y lamivudina tabletas. El texto completo de la Guía del medicamento se reproduce al final de este documento.
- Llevar la Tarjeta de Advertencia con ellos.
- cómo identificar una reacción de hipersensibilidad *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1), Guía del medicamento]*.
- que si desarrollan síntomas consistentes con una reacción de hipersensibilidad deben llamar a su proveedor de atención médica de inmediato para determinar si deben dejar de tomar abacavir y lamivudina tabletas.
- que una reacción de hipersensibilidad puede empeorar y provocar hospitalización o muerte si no se suspende inmediatamente abacavir y lamivudina tabletas.
- no reiniciar el tratamiento con abacavir y lamivudina tabletas ni ningún otro producto que contenga abacavir después de una reacción de hipersensibilidad porque pueden aparecer síntomas más graves en cuestión de horas y pueden incluir hipotensión potencialmente mortal y muerte.
- que si tienen una reacción de hipersensibilidad, deben desechar cualquier comprimido de abacavir y lamivudina no utilizado para evitar reiniciar el tratamiento con abacavir.
- que una reacción de hipersensibilidad suele ser reversible si se detecta rápidamente y se suspende inmediatamente el tratamiento con abacavir y lamivudina tabletas.
- que si han interrumpido el tratamiento con abacavir y lamivudina tabletas por razones distintas a los síntomas de hipersensibilidad (por ejemplo, aquellos que tienen una interrupción en el suministro del medicamento), puede ocurrir una reacción de hipersensibilidad grave o fatal con la reintroducción de abacavir.
- no reiniciar el tratamiento con abacavir y lamivudina tabletas ni ningún otro producto que contenga abacavir sin consulta médica y solo si el paciente u otras personas pueden acceder fácilmente a la atención médica.

Pacientes con coinfección por hepatitis B o C

Se debe informar a los pacientes coinfectados con VIH-1 y VHB que en algunos casos se ha producido un empeoramiento de la enfermedad hepática al interrumpir el tratamiento con lamivudina. Se debe recomendar a los pacientes que consulten con su médico cualquier cambio en el régimen de tratamiento. *[consulte Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

Acidosis láctica/Hepatomegalia con esteatosis

Se debe informar a los pacientes que se han descrito casos de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis con el uso de análogos de nucleósidos y otros antirretrovirales. Se debe informar a los pacientes que deben dejar de tomar abacavir y lamivudina tabletas si presentan síntomas clínicos que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada *[consulte Advertencias y Precauciones (5.3)]*.

Síndrome de reconstitución inmunitaria

Se recomienda a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica de inmediato sobre cualquier signo o síntoma de infección, ya que la inflamación de una infección previa puede ocurrir poco después de la terapia antirretroviral combinada, incluso cuando se inicia el tratamiento con abacavir y lamivudina tabletas *[consulte Advertencias y Precauciones (5.4)]*.

Registro de embarazos

Informe a las pacientes que existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a abacavir y lamivudina tabletas durante el embarazo *[consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.1)]*.

Lactancia

Instruya a las mujeres infectadas con VIH-1 a no amamantar porque el VIH-1 puede transmitirse al bebé a través de la leche materna *[consulte Uso en Poblaciones Específicas (8.2)]*.

Dosis olvidada

Indique a los pacientes que, si olvidan tomar una dosis de abacavir y lamivudina tabletas, la tomen tan pronto como se acuerden. Indique a los pacientes que no dupliquen la dosis siguiente ni tomen más de la dosis prescrita. *[Consulte Posología y Administración (2)]*.

Disponibilidad de la Guía del medicamento

Indique a los pacientes que lean la Guía del medicamento antes de comenzar a tomar abacavir y lamivudina tabletas y que la vuelvan a leer cada vez que renueven la receta. Indique a los pacientes que informen a su médico o farmacéutico si presentan algún síntoma inusual o si algún síntoma conocido persiste o empeora.

EPIVIR, TRIZIVIR y ZIAGEN son marcas comerciales propiedad del grupo de empresas ViiV Healthcare o bajo su licencia.

Las demás marcas mencionadas son marcas comerciales propiedad de sus respectivos propietarios o bajo licencia de estos, y no son propiedad de Hetero Labs Limited ni tienen licencia de Hetero Labs Limited. Los fabricantes de estas marcas no están afiliados a Hetero Labs Limited ni a sus productos ni los respaldan.

Fabricado por:
HETERO™
HETERO LABS LIMITED
Unit V, Polepally, Jadcherla,
Mahabubnagar-509 301, India.

Revisado: 01/2022

GUÍA DEL MEDICAMENTO
Abacavir y Lamivudina
(a bak′ a vir / la miv′ ue deen)
Tabletas, USP

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre de abacavir y lamivudina tabletas?

Abacavir y lamivudina tabletas puede provocar efectos secundarios graves, entre ellos:
- Se han producido **reacciones alérgicas graves (reacción de hipersensibilidad)** que pueden causar la muerte con el uso de abacavir y lamivudina tabletas y otros productos que contienen abacavir. El riesgo de sufrir esta reacción alérgica es mucho mayor si tiene una variación genética llamada HLA-B*5701. Su médico puede determinar con un análisis de sangre si tiene esta variación genética.

Si presenta un síntoma de 2 o más de los siguientes grupos mientras toma abacavir y lamivudina tabletas, llame a su proveedor de atención médica de inmediato para averiguar si debe dejar de tomar abacavir y lamivudina tabletas.

	Síntoma(s)
Grupo 1	**Fiebre**
Grupo 2	**Erupción**
Grupo 3	**Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal (área estomacal)**
Grupo 4	**Sensación general de malestar, cansancio extremo o dolor**
Grupo 5	**Dificultad para respirar, tos, dolor de garganta**

Encontrará una lista de estos síntomas en la Tarjeta de Advertencia que le entrega su farmacéutico. **Lleve esta Tarjeta de Advertencia consigo en todo momento. Si deja de tomar abacavir y lamivudina tabletas debido a una reacción alérgica, nunca vuelva a tomar abacavir y lamivudina tabletas ni ningún otro medicamento que contenga abacavir (TRIUMEQ, TRIZIVIR o ZIAGEN).**

- Si tiene una reacción alérgica, deseche los comprimidos de abacavir y lamivudina que no haya utilizado. Pregúntele a su farmacéutico sobre cómo desechar correctamente los medicamentos.
- Si vuelve a tomar abacavir y lamivudina tabletas o cualquier otro medicamento que contenga abacavir después de haber tenido una reacción alérgica, **en cuestión de horas** puede presentar síntomas potencialmente mortales que pueden incluir **presión arterial muy baja o la muerte**.
- Si deja de tomar abacavir y lamivudina tabletas por cualquier otro motivo, incluso por unos días, y no es alérgico a estas tabletas, consulte a su médico antes de volver a tomarlos. Volver a tomar abacavir y lamivudina tabletas puede provocar una reacción alérgica grave o potencialmente mortal, incluso si nunca antes ha tenido una reacción alérgica a estas tabletas.

Si su proveedor de atención médica le dice que puede volver a tomar abacavir y lamivudina tabletas, comience a tomarlo cuando esté cerca de ayuda médica o de personas que puedan llamar a un proveedor de atención médica si lo necesita.

- **Empeoramiento de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB).** Si tiene una infección por VHB y toma abacavir y lamivudina tabletas, su infección por VHB puede empeorar (exacerbación) si deja de tomarlos. Una "exacerbación" es cuando su infección por VHB regresa repentinamente de una forma peor que antes.
  - No se quede sin abacavir y lamivudina tabletas. Vuelva a surtir su receta o hable con su proveedor de atención médica antes de que se acaben todas las tabletas de abacavir y lamivudina.
  - No deje de tomar abacavir y lamivudina tabletas sin consultar primero con su proveedor de atención médica.
  - Si deja de tomar abacavir y lamivudina tabletas, su proveedor de atención médica deberá controlar su salud con frecuencia y realizarle análisis de sangre regularmente durante varios meses para controlar su función hepática y controlar su infección por VHB. Es posible que sea necesario administrarle un medicamento para tratar el VHB. Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier síntoma nuevo o inusual que pueda tener después de dejar de tomar abacavir y lamivudina tabletas.
- **VHB resistente.** Si tiene el virus de inmunodeficiencia humana-1 (VIH-1) y VHB, el VHB puede cambiar (mutar) durante su tratamiento con abacavir y lamivudina tabletas y volverse más difícil de tratar (resistente).
- **Para obtener más información sobre los efectos secundarios, consulte "¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de abacavir y lamivudina tabletas?"**

¿Qué es abacavir y lamivudina tabletas?

Abacavir y lamivudina tabletas son un medicamento de venta con receta que se utiliza junto con otros medicamentos contra el VIH-1 para tratar la infección por VIH-1.
El VIH-1 es el virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
Abacavir y lamivudina tabletas contiene los medicamentos recetados abacavir y lamivudina. Abacavir y lamivudina tabletas no debe utilizarse en niños que pesen menos de 55 libras (25 kg).

No tome abacavir y lamivudina tabletas si usted:
- tiene un tipo de variación genética denominada alelo HLA-B*5701. Su médico le realizará pruebas para detectar esta afección antes de recetarle un tratamiento con abacavir y lamivudina tabletas.
- es alérgico a abacavir, lamivudina o a cualquiera de los ingredientes de abacavir y lamivudina tabletas. Consulte el final de esta Guía del medicamento para obtener una lista completa de los ingredientes de abacavir y lamivudina tabletas.
- tiene ciertos problemas hepáticos.

Antes de tomar abacavir y lamivudina tabletas, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluyendo si usted:
- se ha realizado la prueba y sabe si tiene o no una variación genética particular llamada HLA-B*5701.
- tiene o ha tenido problemas hepáticos, incluyendo la infección por el virus de la hepatitis B o C.
- tiene problemas renales.
- tiene problemas cardíacos, fuma o tiene enfermedades que aumentan el riesgo de sufrir enfermedades cardíacas, como presión arterial alta, colesterol alto o diabetes.
- está embarazada o planea quedar embarazada.

  Registro de embarazos. Existe un registro de embarazo para mujeres que toman medicamentos contra el VIH-1 durante el embarazo. El objetivo de este registro es recopilar información sobre la salud de usted y su bebé. Hable con su proveedor de atención médica sobre cómo puede participar en este registro.
- está amamantando o planea amamantar. **No amamante si toma abacavir y lamivudina tabletas.**
- No debe amamantar si tiene VIH-1 debido al riesgo de transmitirle el VIH-1 a su bebé.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluyendo los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbales.
Algunos medicamentos interactúan con abacavir y lamivudina tabletas. **Mantenga una lista de sus medicamentos para mostrarle a su proveedor de atención médica y farmacéutico cuando obtenga un medicamento nuevo.**
- Puede pedirle a su proveedor de atención médica o farmacéutico una lista de medicamentos que interactúan con abacavir y lamivudina tabletas.

No comience a tomar un medicamento nuevo sin consultar antes con su proveedor de atención médica. Su proveedor de atención médica puede decirle si es seguro tomar abacavir y lamivudina tabletas con otros medicamentos.

¿Cómo debo tomar abacavir y lamivudina tabletas?
- **Tome abacavir y lamivudina tabletas exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.**
- No cambie su dosis ni deje de tomar abacavir y lamivudina tabletas sin consultar antes con su proveedor de atención médica.
- Si olvida tomar una dosis de abacavir y lamivudina tabletas, tómela tan pronto como se acuerde. No tome 2 dosis al mismo tiempo ni tome más de lo que le indique su médico.
- Manténgase bajo el cuidado de un médico durante el tratamiento con abacavir y lamivudina tabletas.
- Abacavir y lamivudina tabletas se puede tomar con o sin alimentos.
- Informe a su médico si su hijo tiene problemas para tragar abacavir y lamivudina tabletas.
- No se quede sin abacavir y lamivudina tabletas. El virus en su sangre puede aumentar y puede volverse más difícil de tratar. Cuando su suministro comience a escasear, obtenga más a través de su proveedor de atención médica o farmacia.
- Si toma demasiadas tabletas de abacavir y lamivudina, llame a su proveedor de atención médica o vaya a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de abacavir y lamivudina tabletas?
- **Abacavir y lamivudina tabletas puede provocar efectos secundarios graves, entre ellos:**
- **Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre abacavir y lamivudina tabletas?"**
- **Demasiado ácido láctico en la sangre (acidosis láctica).** La acidosis láctica es una emergencia médica grave que puede causar la muerte. **Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas que podrían ser signos de acidosis láctica:**
  - se siente muy débil o cansado
  - siente frío, especialmente en los brazos y las piernas
  - dolor muscular inusual (no normal)
  - se siente mareado o aturdido
  - dificultad para respirar
  - tiene un ritmo cardíaco rápido o irregular
  - dolor estomacal con náuseas y vómitos

Problemas hepáticos graves. En algunos casos, los problemas hepáticos graves pueden provocar la muerte. El hígado puede aumentar de tamaño (hepatomegalia) y se puede formar grasa en el hígado (esteatosis). **Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas de problemas hepáticos:**
- su piel o la parte blanca de sus ojos se vuelve amarilla (ictericia)
- pérdida de apetito durante varios días o más
- náuseas
- orina oscura o de color "té"
- dolor, molestias o sensibilidad en el lado derecho del área del estómago.
- heces de color claro (evacuaciones intestinales)

Es más probable que usted sufra acidosis láctica o problemas hepáticos graves si es mujer o tiene mucho sobrepeso (obesidad).

- Pueden producirse **cambios en el sistema inmunitario (síndrome de reconstitución inmunitaria)** cuando comience a tomar medicamentos contra el VIH-1. Su sistema inmunitario puede fortalecerse y comenzar a combatir infecciones que han estado ocultas en su cuerpo durante mucho tiempo. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si comienza a tener síntomas nuevos después de comenzar a tomar abacavir y lamivudina tabletas.
- **Ataque cardíaco.** Algunos medicamentos contra el VIH-1, incluyendo abacavir y lamivudina tabletas, pueden aumentar el riesgo de sufrir un ataque cardíaco.

Los efectos secundarios más comunes de abacavir y lamivudina tabletas incluyen:
- reacciones alérgicas
- cansancio o debilidad
- problemas para dormir
- mareos
- depresión
- náuseas
- dolor de cabeza o migraña
- diarrea

Informe a su proveedor de atención médica si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de abacavir y lamivudina tabletas. Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

Cómo debo almacenar abacavir y lamivudina tabletas?
- Almacene abacavir y lamivudina tabletas a temperatura ambiente.

Mantenga abacavir y lamivudina tabletas y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.
Información general para el uso seguro y efectivo de abacavir y lamivudina tabletas.

A veces, los medicamentos se recetan para fines distintos a los que se indican en la Guía del medicamento. No use abacavir y lamivudina tabletas para tratar una afección para la que no se haya recetado. No le dé abacavir y lamivudina tabletas a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño. Puede pedirle a su médico o farmacéutico la información sobre abacavir y lamivudina tabletas que está escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de abacavir y lamivudina tabletas?

Ingredientes activos: abacavir y lamivudina
Ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón. Las tabletas están recubiertas con opadry naranja que contiene laca de aluminio FD&C Amarillo #6/Amarillo Atardecer FCF, hipromelosa, polietilenglicol, polisorbato 80 y dióxido de titanio.

Fabricado por:
HETERO™
HETERO LABS LIMITED
Unit V, Polepally, Jadcherla,
Mahabubnagar-509 301, India.

TRIUMEQ, TRIZIVIR y ZIAGEN son marcas comerciales propiedad del grupo de empresas ViiV Healthcare o bajo su licencia.

Las demás marcas mencionadas son marcas comerciales propiedad de sus respectivos propietarios o bajo licencia de estos, y no son marcas comerciales propiedad de Hetero Labs Limited ni bajo licencia de Hetero Labs Limited. Los fabricantes de estas marcas no están afiliados a Hetero Labs Limited ni a sus productos ni los respaldan.

Para mayor información, llame al 1-866-495-1995

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.

Revisado: 01/2022

	ARTWORK SPECIFICATION			
Product Name	QR CODE Leaflet			
Component	Portuguese Leaflet			
Dimensions	500x760mm			
Colours 01	Black			
Initiator	Reviewer	Marketing	RA	RP
Somashekargoud.N 31-01-2025	Balram.N 31-01-2025			

VERSION No.	Artwork Change History	Date
00	New Artwork Prepared	27-12-2024
01	As per RA comments 09-01-2025 Text matter updated	09-01-2025
02	As per RA comments 16-01-2025 Text matter updated	16-01-2025
03	As per RA comments 24-01-2025 Text matter updated	24-01-2025
04	As per RA comments 25-01-2025 Text matter updated	28-01-2025
05	As per RA comments 31-01-2025 Text matter updated	31-01-2025

Note: Pharmacode position and orientation will be changed as per folding dimensions