

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA.

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA.

VEXΔKIN®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA.

Abacavir/Lamivudina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN.

Forma farmacéutica:

Tableta.

Formulación:

Cada tableta contiene:

Sulfato de Abacavir equivalente a de Abacavir	600 mg
Lamivudina	300 mg
Excipiente cbp	1 tableta.

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS.

Abacavir/ Lamivudina es una combinación de dos análogos nucleósidos (abacavir y lamivudina). Está indicado en la terapia anti-retroviral combinada, para el tratamiento de la infección causada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos y niños con un peso de por lo menos 25 kg.

5. CONTRAINDICACIONES.

Abacavir/Lamivudina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al abacavir o lamivudina o a cualquiera de los excipientes.

Abacavir/Lamivudina está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa. *Niños con un peso menor de 25 kg.*

6. PRECAUCIONES GENERALES.

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

Oficinas: Pico de Verapaz, No. 435, Oficina. 320, Col. Jardines en la Montaña, C.P. 14210, Deleg. Tlalpan, Ciudad de México. RFC: MPH090807FU2, Tel: 3089 2729 Establecimiento: Calle Rancho 4 milpas Km 1 módulo 10 carretera Tepotzotlan La Aurora MDC Fase II Sección "I" de Indio C.P. 54715, Cuautitlan Izcalli, Estado de México, Tel: 58999702.



Tercero Autorizado en Evaluación
Técnica Sanitaria, S.C.
Med. Cir. Part. Victoria Aideé Sánchez Ayala
Dictaminador Médico



Tercero Autorizado en Evaluación
Técnica Sanitaria, S.C.
Q.F.B. María del Mar de la Cruz Pérez
Dictaminador Químico



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

Se debería cumplir con lo siguiente:

- La evaluación del estado de HLA-B*5701 debería considerarse antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado HLA-B*5701 desconocido que toleraron el abacavir previamente.
- Abacavir/Lamivudina no se recomienda para su uso en pacientes con el alelo HLA- B*5701 ni es pacientes con sospecha previa de RHS por abacavir mientras tomaban cualquier otro medicamento con abacavir (e.g. Trizivir, Triumeq) sin importar la condición de HLA-B*5701.
(p.ej. Abacavir/Lamivudina/Zidovudina o Abacavir/Lamivudina/Dolutegravir)
- Se le deberá recordar a cada paciente leer la información para el paciente incluida en el empaque de Abacavir/Lamivudina. Se les debería recordar la importancia de tomar la Tarjeta de alerta incluida en el empaque y conservarla en todo momento.
- Se les deberá indicar a los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad, eliminar sus tabletas restantes de Abacavir/Lamivudina con el fin de evitar reiniciar el abacavir.
- Reiniciar productos que contienen abacavir después de RHS por abacavir puede resultar en un reinicio rápido de los síntomas en horas y podría incluir hipotensión de riesgo para la vida y muerte.
- Sin importar el estado de HLA-B*5701 del paciente, si se ha descontinuado el tratamiento con cualquier producto que contiene abacavir por cualquier razón y reiniciar el tratamiento con abacavir está en consideración, la razón para descontinuar debe establecerse. Si RHS no puede descartarse, Abacavir/Lamivudina o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Trizivir, Triumeq) no debe reiniciarse.
(p.ej. Abacavir/Lamivudina/Zidovudina o Abacavir/Lamivudina/Dolutegravir)
- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar el tratamiento con Abacavir/Lamivudina. Pocas veces, los pacientes que detuvieron el tratamiento con abacavir por otras razones además de los síntomas de RHS también experimentaron reacciones que ponen en peligro su vida a horas de reiniciar el tratamiento con abacavir (ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Los pacientes deben estar conscientes de que RHS puede ocurrir al reiniciar Abacavir/Lamivudina o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g. Trizivir, Triumeq) y que reiniciar el Abacavir/Lamivudina o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (e.g., Trizivir, Triumeq) debería asumirse sólo si puede accederse rápidamente a la atención médica.
(p.ej. Abacavir/Lamivudina/Zidovudina o Abacavir/Lamivudina/Dolutegravir)

20 SEP 2019

Dr. [Firma]
Técnica Sanitaria, S.C.
Med. Cir. Trau. y Rehabilitación
Determinador Médico



- **Descripción Clínica del RHS por abacavir:**

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

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de la RHS del abacavir son los síntomas respiratorios y gastrointestinales, que pueden conducir a un diagnóstico erróneo de RHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis (ver Reacciones secundarias y adversas). Los síntomas relacionados con RHS empeoran con la continuación del tratamiento y pueden ser potencialmente mortales. Estos síntomas generalmente remiten con la discontinuación del abacavir.

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

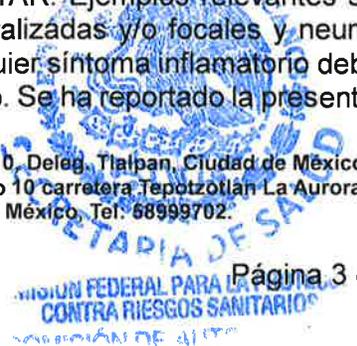
Entre las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica se incluyen: debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso corporal repentina e inexplicable, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

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

Lípidos en el suero y glucosa en sangre: Los niveles séricos de lípidos y de glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral.

El control de enfermedades y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos y la glucemia. Los trastornos de lípidos deben ser manejados como clínicamente apropiados.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica: En pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunológica severa al momento de iniciar la terapia antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y causar condiciones clínicas serias, o agravar los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado en el lapso de las primeras semanas o meses de haber iniciado la TAR. Ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo referido como PCP). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin retraso e iniciar el tratamiento cuando sea necesario. Se ha reportado la presentación



de enfermedades autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y el síndrome de Guillain-Barre) durante las fases iniciales de la reconstitución inmunitaria, sin embargo, el tiempo de aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces pueden ser de presentación atípica.

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

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

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

Infarto del Miocardio: Varios estudios epidemiológicos de carácter observacionales han informado de una asociación con el uso de abacavir y el riesgo de infarto de miocardio. Los metaanálisis de ensayos controlados aleatorios no han observado ningún exceso de riesgo de infarto de miocardio con el uso de abacavir. Hasta ahora no existe un mecanismo biológico establecido para explicar un incremento potencial del riesgo. Todos los datos disponibles a partir de estudios observacionales y estudios clínicos controlados muestran inconsistencia y por lo tanto la evidencia de una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto de miocardio no es concluyente.

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

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

Handwritten signature

20 DE JUN 2019

Tercera Autorizado en Evaluación
Técnica Sanitaria, S.C.
Med. Cir. Fisi. Victoria Arce Sánchez Ayala
Dictaminador Médico



7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

Embarazo: No se ha establecido la seguridad del uso de Abacavir/Lamivudina durante el embarazo humano. La lamivudina y el abacavir han estado asociados con hallazgos en los estudios de reproducción animal. Por lo tanto, la administración de Abacavir/Lamivudina durante el embarazo sólo debería considerarse si el beneficio para la madre es más importante que el posible riesgo para el feto.

Abacavir ha sido evaluado en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo en más de 2,000 mujeres durante el embarazo y postparto. La información sobre su uso en humanos disponible en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo no demuestra un aumento en el riesgo de defectos mayores, de defectos al nacimiento para abacavir comparado con el índice considerado normal (véase Estudios Clínicos). Se ha evaluado la lamivudina en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo en más de 11,000 mujeres durante el embarazo y postparto. La información sobre su uso en humanos disponible en el Registro de Antirretrovirales durante el Embarazo no demuestra un incremento del riesgo de defectos mayores al nacimiento para lamivudina comparado con el índice considerado normal (véase Estudios Clínicos).

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

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

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

En un estudio después de dosis repetidas administradas por vía oral tanto de 150 mg dos veces al día (dado en combinación con 300 mg de zidovudina dos veces al día) ó 300 mg de lamivudina dos veces al día, la lamivudina se excretó en la leche materna (0.5 a 8.2 microgramos/ml) a concentraciones similares a las encontradas en el suero. En otros estudios después de la administración oral repetida de 150 mg de lamivudina dos veces al día (dada tanto en combinación con 300 mg de zidovudina o como en ~~Combivir~~ o Trizivir), la relación leche materna:plasma materno fue 0.6 y 3.3. En un estudio después de la administración oral repetida de 300 mg abacavir dos veces al día (dado como Trizivir), la relación leche materna:plasma materno fue 0.9. No se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos con abacavir administrado una vez al día por vía oral. La media de las concentraciones séricas de lamivudina en el lactante varió entre 18 y 28 ng/mL y

Abacavir/Lamivudina/Zidovudina.

la combinación Lamivudina/Zidovudina o Abacavir/Lamivudina/Zidovudina

TAES
20 SEP 2019



no fue detectable en uno de los estudios (sensibilidad de la prueba 7 ng/mL). La mayoría de los lactantes (8 de 9) tuvieron niveles de abacavir no detectables (sensibilidad de la prueba 16 ng/mL). Los niveles intracelulares de trifosfato de carbovir y lamivudina (metabolitos activos de abacavir y lamivudina) en infantes en lactancia no se midieron por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas de los compuestos originales.

20 SEP 2019

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

~~Abacavir/Lamivudina contiene abacavir y lamivudina, por lo tanto, podrían esperarse los eventos adversos asociados con estos fármacos.~~

Tercero Autorizado en Evaluación
Med. Cir. Paul Victoria Aidee Sánchez Ayala
Dietaminador Médico

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

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

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

Piel: Erupción (usualmente maculopapular o urticaria).

Tracto gastrointestinal: Náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, úlceras bucales.
negritas

Vías respiratorias: Disnea, tos, garganta irritada, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, falla respiratoria.
negritas

Misceláneos: Fiebre, fatiga, malestar, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia.

Neurológico/psiquiátrico: Dolor de cabeza, parestesias.

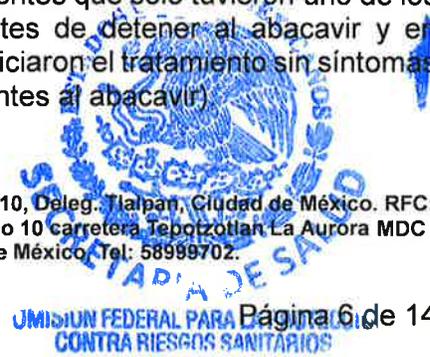
Hematológico: Linfopenia.
negritas

Hígado/páncreas: Elevación en las pruebas de funcionamiento hepático, insuficiencia hepática.

Músculo esquelético: Mialgia, miólisis (raramente), artralgias, elevación de creatina fosfoquinasa (CPK).

Urología: Creatinina elevada, insuficiencia renal.

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

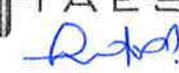


Para obtener los detalles de la gestión clínica en el caso de una RHS sospechosa por abacavir ver ~~Advertencias y~~ precauciones generales.

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

Muchos de los eventos adversos listados se presentan comúnmente (náuseas, vómito, diarrea, fiebre, somnolencia, erupción cutánea) en pacientes con hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, los pacientes con cualquiera de estos síntomas deberían ser evaluados cuidadosamente para determinar la posible presencia de esta reacción de hipersensibilidad.

Si Abacavir/Lamivudina ha sido interrumpido en pacientes debido a que experimentaron uno de estos síntomas y se decide reinstaurar el abacavir, esto sólo debe hacerse bajo supervisión médica directa (ver Consideraciones especiales después de una interrupción del tratamiento con Abacavir/Lamivudina, en ~~Advertencias y~~ Precauciones generales).


 20 SEP 2019

Datos de los Estudios Clínicos:

Frecuencia	Abacavir	Lamivudina
Comunes (> 1/100, < 1/10)	Hipersensibilidad al fármaco, anorexia, cefalea, náuseas, vómito, diarrea, fiebre, somnolencia, fatiga	Cefalea, náuseas, vómito, dolor abdominal superior, diarrea, erupción, cutánea, fatiga, malestar general, fiebre.
Poco comunes (> 1/1,000, < 1/100)		Neutropenia, anemia, trombocitopenia, elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas (AST, ALT).

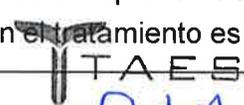
Tercero Autorizado en Evaluación Sanitaria, S.C.
 Med. Cir. Part. Victoria Aidee Sánchez Ayala
 Dra. en Medicina

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

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



Frecuencia	Abacavir	Lamivudina
Comunes (> 1/100, < 1/10)	Erupción cutánea (sin síntomas sistémicos) hiperlactatemia	Alopecia, artralgia, miopatías, hiperlactatemia.
Raros (> 1/10,000, < 1/1,000)	Pancreatitis, pero la relación causal con el abacavir es incierta, acidosis láctica ¹	Rabdomiólisis, elevaciones de la amilasa sérica, pancreatitis, aunque la relación causal con la lamivudina es incierta, acidosis láctica ¹ .
Muy raros (< 1/10,000)	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	Aplasia eritrocítica pura, parestias, se ha reportado neuropatía periférica aunque la relación causal con el tratamiento es incierta.


 2.0 SEP 2019

¹Acidosis láctica (ver Advertencias y Precauciones generales).

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Tercero Autorizado en Evaluación
Técnica Sanitaria, S.C.

Med. Cir. Part. Victoria Aides Sánchez Ayala

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

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

Efecto del abacavir sobre la farmacocinética de otros agentes: Abacavir in vitro, muestra una inhibición nula o débil del transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) o P-glicoproteína (Pgp), y la mínima inhibición del transportador de catión orgánico 1 (OCT1) OCT2 y la proteína de extrusión de multifármacos y toxinas 2-K (MATE2- K). Por lo tanto, no se espera que abacavir afecte las concentraciones plasmáticas de fármacos que son sustratos de estos transportadores de fármacos.



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

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de abacavir: Abacavir in vitro no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2) o MRP4, por lo que no se espera que los fármacos que modulan estos transportadores afecten las concentraciones plasmáticas de abacavir.

Aunque abacavir es un sustrato de BCRP y Pgp in vitro, los estudios clínicos no muestran cambios clínicamente significativos en la farmacocinética del abacavir cuando se coadministran con lopinavir/ritonavir (inhibidores de Pgp y BCRP).

TAE
20 SEP 2019

Interacciones aplicables al abacavir:

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

Tercero Autorizado en Evaluación
de la Comisión de Estudios de Seguridad y Eficacia
de los Productos Farmacéuticos
Dictaminador Médico

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

Efecto de la lamivudina en la farmacocinética de otros agentes: Lamivudina in vitro muestra una inhibición nula o débil de los transportadores de fármacos OATP1B1, OATP1B3, BCRP o Pgp, MATE1, MATE2-K u OCT3. Por lo tanto, no se espera que la lamivudina afecte las concentraciones plasmáticas de fármacos que son sustratos de estos transportadores de fármacos.

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

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de la lamivudina: Lamivudina es un sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2 in vitro. Se ha demostrado que el trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores de fármacos) aumenta las concentraciones plasmáticas de lamivudina, pero esta interacción no se considera clínicamente significativa, ya que no se necesita ajustar la dosis de lamivudina.

La lamivudina es un sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Dado que la eliminación hepática juega un papel menor en el aclaramiento de la lamivudina, es improbable



que las interacciones medicamentosas debidas a la inhibición de OCT1 tengan importancia clínica.

Lamivudina es un sustrato de Pgp y BCRP, sin embargo, debido a su alta biodisponibilidad es poco probable que estos transportadores desempeñen un papel significativo en la absorción de lamivudina. Por lo tanto, la coadministración de fármacos que son inhibidores de estos transportadores de eflujo es poco probable que afecte la disposición y la eliminación de la lamivudina.

Interacciones aplicables a la lamivudina:

Sorbitol: La coadministración de la solución de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) con una dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral resultó en disminuciones del 14%, 32% y 36% en la exposición a la lamivudina (AUC) 28%, 52% y 55% en la Cmax de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, evite el uso de lamivudina con medicamentos que contengan sorbitol o considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la coadministración crónica.

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

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

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TAES
[Handwritten signature]
20 SEP 2019

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Vía de administración: Oral.

Tercero Autorizado en Evaluación
Técnica Sanitaria, S.C.
Med. Cir. Part. Victoria Aidee Sánchez Ayala
Dictaminador Médico

La terapia la debe iniciar un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH/SIDA.

Abacavir/lamivudina no deberá administrarse a pacientes que pesen menos de 25 kg porque es una tableta con concentraciones fijas de los ingredientes y en consecuencia no puede reducirse la dosis de alguno de ellos.

Abacavir y Lamivudina

Preparaciones separadas de ~~Ziagenavir®~~ y ~~3TC®~~ deberían ser administradas a pacientes con un peso de menos de 25 kg. Abacavir/Lamivudina puede tomarse con o sin alimentos.

Abacavir/Lamivudina se presenta en tabletas con ambos ingredientes y por lo tanto no debe prescribirse para pacientes que requieran ajuste de la dosis de alguno de ellos, tales como aquellos con depuración de creatinina de menos de 50 mL/minuto o con deterioro hepático leve. En los casos en que se requiera retiro o ajuste de la dosis, se deberán administrar los medicamentos separados de abacavir (~~Ziagenavir®~~) o lamivudina (~~3TC®~~). En estos casos el médico deberá consultar la información para prescribir cada uno de estos medicamentos.

- Adultos y niños con un peso de por lo menos 25 kg: La dosis recomendada de Abacavir/Lamivudina en adultos y niños con un peso de 25 kg o más es de una tableta una vez al día.
- Niños con un peso de menos de 25 kg:

Abacavir/Lamivudina no se recomienda para el tratamiento de niños con un peso de menos de 25 kg pues no puede hacerse el ajuste necesario de la dosis. Los médicos deberán consultar la información para prescribir de la lamivudina y del abacavir.

- Pacientes de edad avanzada:

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



- Insuficiencia renal:

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

- Insuficiencia hepática:

Es probable que se requiera una reducción de la dosis de abacavir para los pacientes con deterioro hepático leve (grado A de Child-Pugh). Como no es posible reducir la dosis con Abacavir/Lamivudina, cuando esto se considere necesario, deberá usarse la formulación individual de Ziagenavir y 3TC. Se enfatiza que Abacavir/Lamivudina está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado y grave (grados B o C de Child-Pugh). (ver Farmacocinética y farmacodinamia).



12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.

No hay síntomas o señales específicos que hayan sido identificados después de una sobredosificación aguda con abacavir o lamivudina, además de los efectos secundarios listados.

Sí una sobredosis ocurre, el paciente deberá ser monitoreado por evidencia de toxicidad y para aplicar el tratamiento de soporte estándar si es necesario. Como lamivudina es dializable, ^{la} hemodiálisis continua podrá ser usada como tratamiento de una sobredosis, aunque esto no ha sido estudiado. No es conocido sí abacavir puede ser removido por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

anteriormente

13. PRESENTACIONES.

^{de cartón.}
Caja con frasco con 30 tabletas.



14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN.

Literatura exclusiva para médicos. ~~Lea el instructivo anexo.~~ No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. Este medicamento sólo debe administrarse bajo estricta prescripción médica por un especialista en terapia antirretroviral. Este medicamento contiene amarillo No. 6 / amarillo sunet Laca de aluminio FCF que puede producir reacciones de hipersensibilidad. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: ProductSafety.Mx@mylan.com, y farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

No se use durante el embarazo y la lactancia.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.

Hecho en India por:
MYLAN LABORATORIES LIMITED.
Plot No. 11, 12 & 13, Indore Sez, Pharma
Zone, Phase II, Sector III, District Dhar,
Pithampur, Madhya Pradesh, 454775,
India.

Para:
MADAUS GMBH.
Lütticher Straße 5, 53842 Troisdorf,
Alemania.

Importado, distribuido y representante legal:
MEDA PHARMA S. DE R.L. DE C.V.
Rancho 4 Milpas Km 1 Módulo 10
Carretera Tepetzotlán La Aurora MDC Fase II,
Sección "I" de Indio Col. Ex Hacienda de San Miguel
C.P. 54715; Cuautitlán Izcalli, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARIA DE SALUD.

No. Reg. 13042021 SSA IV

Tercero Autorizado en Evaluación
Técnica Sanitaria, S.C.
Med. Cir. Part. Victoria Aideé Sánchez Ayala
Dictaminador Médico

Tercero Autorizado en Evaluación
Técnica Sanitaria, S.C.
Q.F.B. María del Mar de la Cruz Pérez
Dictaminador Químico

