

INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

1. SOLICITUD DEL FÁRMACO

Persona que lo solicita: **Antonio Antela López.**

Servicio que lo solicita: **Servicio de Enfermedades Infecciosas.**

Principio activo solicitado: **Abacavir/Lamivudina**

Forma farmacéutica solicitada:

Comprimidos recubiertos de administración oral.

Cada comprimido contiene 600 mg de abacavir (como sulfato) y 300 mg de lamivudina.

Indicación para la que se solicita:

Terapia Atirretroviral en Pacientes Infeccionados por VIH.

Laboratorio Fabricante: **Glaxo Group Ltd. Greenford. Middlesex UB6 0NN. UK**

Vía de administración: **Oral**

Identificación del fármaco

Nombre comercial: **Kivexa®**

Medicamento de uso Hospitalario (H).

Presentación: ^{1,2}

Presentación	Vía	C.N
Kivexa® comprimidos caja de 30	Oral	6504031

Indicación para la que se solicita

Kivexa® es una combinación a dosis fija de dos análogos de nucleósido (abacavir y lamivudina). Está indicado en terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Fecha de elaboración del informe Noviembre 2005

2. INTRODUCCIÓN FARMACOLÓGICA Y CLÍNICA

Descripción sobre el grupo farmacológico, mecanismo de acción, dosis y farmacocinética.

Grupo terapéutico: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTI), código ATC: J05AF Nucleósidos y Nucleótidos Inhibidores de la Transcriptasa Inversa. ^{1,2}

Descripción farmacológica y resistencias: ^{1,2,3}

Son INTIs (inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa) inhibidores potentes del VIH-1 y del VIH-2. Abacavir (ABC) y Lamivudina (3TC) se metabolizan secuencialmente por kinasas intracelulares a los respectivos 5'-trifosfato (TP), que son el grupo activo. Lamivudina-TP y carbovir-TP (la forma trifosfato activa del abacavir) son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa del VIH. Sin embargo, su actividad antiviral principal tiene lugar mediante incorporación de la forma monofosfato en la cadena del ADN viral, terminando la cadena. Los trifosfatos de abacavir y lamivudina muestran una afinidad significativamente menor por las ADN polimerasas de la célula huésped.

Lamivudina ha mostrado un elevado sinergismo con zidovudina, inhibiendo la replicación del VIH en cultivos celulares. Abacavir muestra sinergia *in vitro* en combinación con amprenavir, nevirapina y zidovudina. Ha demostrado ser aditivo en combinación con didanosina, estavudina y lamivudina.

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de un cambio de aminoácido en M184V cerca del centro activo de la transcriptasa inversa viral (TI). Esta variante se produce tanto *in vitro* como en pacientes tratados con terapia antirretroviral que incluye lamivudina.

Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 resistentes a abacavir y se han relacionado con cambios genotípicos específicos en la región del codon (codones M184V, K65R, L74V y Y115F) de la (TI). La resistencia viral a abacavir se desarrolla relativamente despacio *in vitro* e *in vivo*, precisando múltiples mutaciones para alcanzar un incremento de ocho veces en la CI₅₀ sobre el virus de tipo salvaje, el cual puede ser un nivel clínicamente importante.

Los aislados resistentes a abacavir pueden mostrar también una sensibilidad reducida a lamivudina, zalcitabina, tenofovir, emtricitabina y/o didanosina, pero permanecen sensibles a zidovudina y estavudina.

No es probable la aparición de resistencias cruzadas entre abacavir o lamivudina y otras clases de fármacos antirretrovirales, por ej. IPs (inhibidores de la proteasa) o INNTI (inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa).

Se ha demostrado una sensibilidad reducida a abacavir en casos clínicos aislados de pacientes con replicación viral no controlada tratados previamente con otros inhibidores análogos de nucleósidos y resistentes a ellos.

No es probable que los aislados clínicos con tres o más mutaciones asociadas a INTI sean sensibles a abacavir. La resistencia cruzada conferida por la TI M184V es limitada dentro de la clase de fármacos antirretrovirales análogos de nucleósido. Zidovudina, estavudina, abacavir y tenofovir mantienen su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistentes a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistente a lamivudina únicamente con la mutación M184V.

Experiencia clínica: ^{1,3}

a/. Pacientes no tratados previamente: Se ha investigado el régimen de tratamiento de una vez al día de (ABC) y (3TC) en un estudio de 48 semanas, multicéntrico, doble-ciego, controlado (CNA30021) con 770 adultos infectados por el VIH, no tratados previamente. Estos fueron principalmente pacientes infectados por el VIH asintomáticos (CDC estado A). Fueron asignados aleatoriamente para recibir 600 mg de (ABC) una vez al día o 300 mg de (ABC) dos veces al día, ambos en combinación con 300 mg de (3TC) una vez al día y 600 mg de efavirenz una vez al día. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Respuesta Viroológica en base a ARN VIH-1 Plasmático < 50 copias/mL en la semana 48 Población Expuesta-ITT

Régimen de tratamiento	ABC una vez al día N(384)	ABC dos veces al día N(386)
Respuesta virológica	253 (66%)	261 (68%)

Se observó un éxito clínico similar en ambos regímenes (punto estimado para la diferencia de tratamiento: -1,7; 95% IC -8,4; 4,9). De estos resultados, se puede concluir con un 95% de confianza, que la diferencia real no es mayor de un 8,4% a favor del régimen de dos veces al día. Esta diferencia potencial es lo suficientemente pequeña para concluir la no-inferioridad del régimen de (ABC) una vez al día respecto régimen de (ABC) dos veces al día.

La incidencia total de fallo virológico (carga viral > 50 copias/mL) fue baja y similar en ambos grupos de tratamiento de una vez y de dos veces al día (10% y 8% respectivamente). En el pequeño tamaño de muestra utilizado para los análisis genotípicos, hubo una tendencia hacia mayor grado de mutaciones asociadas a INTI en el régimen de (ABC) una vez al día frente a dos veces al día. Debido a los limitados datos obtenidos de este estudio, no se pueden extraer conclusiones firmes. Actualmente los datos a largo plazo con (ABC) utilizado como régimen una vez al día (durante 48 semanas) son limitados.

b/. Pacientes tratados con anterioridad: En el estudio (CAL30001), 182 pacientes con fallo virológico tratados con anterioridad fueron asignados aleatoriamente para recibir Kivexa® o (ABC) 300 mg dos veces al día más (3TC) 300 mg una vez al día, ambos en combinación con tenofovir y un IP o un INNTI durante 48 semanas. Los datos preliminares a las 24 semanas indican que el grupo tratado con Kivexa fue no-inferior al grupo tratado con (ABC) dos veces al día, basado en reducciones similares del ARN del VIH-1 medido como el área bajo la curva medio menos el basal (AAUCMB, -1,6 versus -1,87 respectivamente, 95% IC -0,06; 0,37). Las proporciones de ARN del VIH-1 < 50 copias/mL (56% frente a 47%) y < 400 copias /mL (65% frente a 63%) fueron también similares en cada grupo. No obstante, estos resultados deben interpretarse con precaución ya que en este estudio sólo se incluyeron pacientes tratados previamente de forma moderada, con desequilibrio entre ambos grupos en relación con la carga viral basal y los abandonos del tratamiento.

En el estudio (ESS30008), 260 pacientes con supresión virológica en un régimen terapéutico de primera línea con (ABC) 300 mg más lamivudina 150 mg, ambos administrados dos veces al día y un IP o un INNTI, fueron asignados aleatoriamente para continuar este régimen o cambiar a Kivexa®, más un IP o un INNTI durante 48 semanas. Los datos preliminares a 24 semanas indicaron que el grupo tratado con Kivexa fue asociado con un similar resultado virológico (no-inferior) comparado con el grupo tratado con abacavir más lamivudina, basado en las proporciones de individuos con ARN del VIH-1 < 50 copias/mL (91% y 86% respectivamente, 95% IC -11,1, 1,9).

Posología:¹

La dosis recomendada de Kivexa® en adultos y adolescentes es un comprimido una vez al día.

Kivexa® no debe administrarse en adultos o adolescentes que pesen menos de 40Kg, debido a que el comprimido tiene una dosis fija que no puede reducirse. Kivexa® puede tomarse con o sin alimentos.

Farmacocinética:^{1,3,4}

Los comprimidos de combinación a dosis fija de abacavir/lamivudina han mostrado ser bioequivalentes a lamivudina y abacavir administrados por separado. Esto se demostró en un estudio de bioequivalencia, de dosis única, cruzado de 3 días, de FDC en ayunas, en comparación con la administración de dos comprimidos de abacavir 300 mg, más dos comprimidos de lamivudina 150 mg (en ayunas), y en comparación con FDC administrado con una comida rica en grasas, en voluntarios sanos (n=30). En el estado de ayuno, no hubo diferencias significativas entre los distintos componentes en cuanto a la cantidad absorbida medida como el área bajo la curva (AUC) y el pico de concentración máxima (C_{max}). El efecto de los alimentos no es clínicamente significativo. FDC puede tomarse con o sin alimentos. Las propiedades farmacocinéticas de lamivudina y abacavir están descritas a continuación:

Absorción:

Abacavir y lamivudina se absorben bien y rápidamente en el tracto gastrointestinal tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta de abacavir y lamivudina por vía oral en adultos es de, aproximadamente, el 83% y del 80-85% respectivamente. El tiempo medio hasta las concentraciones séricas máximas (t_{max}) es de aproximadamente 1,5 horas y 1 hora para abacavir y lamivudina respectivamente. Tras una dosis única de 600 mg de abacavir, la C_{max} media (CV) es 4,26 $\mu\text{g/mL}$ (28%) y el AUC_{∞} medio (CV) es 11,95 $\mu\text{g.h/mL}$ (21%). Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg/día de lamivudina por vía oral, durante 7 días, la C_{max} media (CV) en estado de equilibrio es 2,04 $\mu\text{g/mL}$ (26%) y el AUC medio (CV) es 8,87 $\mu\text{g.h/mL}$ (21%).

Distribución:

Los estudios realizados con abacavir y lamivudina administrados por vía intravenosa mostraron que el volumen aparente medio de distribución es 0,8 y 1,3 L/Kg, respectivamente. Los estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas indican que abacavir se une sólo en una proporción baja a moderada (~49%) a las proteínas del plasma humano a concentraciones terapéuticas y muestra *in vitro* una unión a proteínas plasmáticas limitada (< 36%). Esto indica una escasa probabilidad de interacciones con otros medicamentos por desplazamiento de la unión de la unión a proteínas plasmáticas.

Los datos muestran que abacavir y lamivudina penetran en el sistema nervioso central (SNC) y alcanzan el líquido cefalorraquídeo (LCR). Estudios realizados con abacavir muestran una relación LCR con respecto al AUC plasmática entre el 30 y el 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas son de 9 veces superiores a la CI_{50} de abacavir de 0,08 $\mu\text{g/mL}$ ó 0,26 μM cuando se administran 600 mg de abacavir dos veces al día. Las relaciones medias de concentración en LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2 – 4 horas de administración por vía oral fueron, aproximadamente, de 12%. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el SNC de lamivudina y su relación con la eficacia clínica.

Metabolismo:

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de la dosis administrada por vía renal, como compuesto inalterado. Las principales vías metabólicas en el hombre son mediante la alcohol deshidrogenasa y por glucuronidación para producir el ácido 5'-carboxílico y el 5'-glucorónido que representan alrededor de 66% de la dosis excretada en la orina.

El metabolismo de lamivudina constituye una vía menor de eliminación. El aclaramiento de lamivudina se realiza predominantemente mediante excreción renal del fármaco inalterado. La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5 – 10%).

Eliminación:

El valor medio de la semivida de abacavir es de , aproximadamente, 1,5 horas. Tras la administración de múltiples dosis de 300 mg de abacavir dos veces al día por vía oral, no se produce una acumulación significativa de abacavir. La eliminación de abacavir tiene lugar a través del metabolismo hepático con la posterior excreción de metabolitos principalmente en la orina. Los metabolitos y el abacavir inalterado representan un 83% de la dosis administrada de abacavir en la orina, siendo el resto eliminado en heces.

La semivida de eliminación de lamivudina observada es de 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 L/h/Kg, con un aclaramiento predominantemente renal (>70%) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Estudios realizados en pacientes con alteración renal, demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Se precisa reducción de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 mL/min.

Farmacocinética intracelular:

En un estudio con 20 pacientes infectados por el VIH que recibían 300 mg de abacavir dos veces al día, con una única toma de 300 mg en las 24 horas previas al período de muestreo, la media geométrica de la vida media terminal del carbovir-TP intracelular en el estado de equilibrio fue de 20,6 horas, en comparación con la media geométrica de la vida media plasmática de abacavir en este estudio de 2,6 horas. Se espera que la cinética intracelular de 600 mg de abacavir administrados una vez al día sea similar. Para pacientes que recibían 300 mg de lamivudina una vez al día, la media geométrica de la vida media terminal de lamivudina-TP se prolongó a 16-19 horas, en comparación con la media geométrica de la vida plasmática de lamivudina de 5 -7 horas. Estos datos apoyan el empleo de 300 mg de lamivudina y 600 mg de abacavir una vez al día para el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH. Adicionalmente, se ha demostrado la eficacia de esta combinación administrada una vez al día en un estudio clínico pivotal (CNA30021).

Poblaciones especiales:

Pacientes con alteración hepática: no se dispone de datos sobre el uso de Kivexa® en pacientes con alteración hepática. Se han obtenido datos farmacocinéticas para abacavir y lamivudina separadamente.

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. Se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con alteración hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) que recibieron una dosis única de 600 mg de abacavir. Los resultados indicaron que, por término medio, el AUC de abacavir aumentó 1,89 veces (1,32; 2,70) y que la semivida de abacavir aumentó 1,58 veces (1,22 ; 2,04). No es posible una recomendación acerca de la reducción de la dosis en pacientes con alteración hepática leve debido a la variabilidad sustancial de la exposición a abacavir.

Los datos obtenidos en pacientes con alteración hepática moderada a grave demuestra que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática.

Pacientes con alteración renal: se han obtenido datos farmacocinéticas para abacavir y lamivudina separadamente. Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de abacavir inalterado en orina. La farmacocinética de abacavir en pacientes con enfermedad en fase terminal es similar a la de pacientes con función renal normal. Estudios con lamivudina demuestran que las concentraciones plasmáticas (AUC) están aumentadas en pacientes con disfunción renal debido a la disminución del aclaramiento. Se requiere una reducción de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 50mL/min.

Ancianos: no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes mayores a 65 años.

Definición de los objetivos de tratamiento y variables de evaluación de respuestas empleadas en la investigación clínica.

Aspectos clínicos: ^{1,3,4}

Kivexa® pertenece al grupo de medicamentos antirretrovirales, usados para tratar la infección por VIH, denominados inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTI). Kivexa® reduce la carga viral, manteniéndola baja. También incrementa los recuentos de células CD4. Las células CD4 son importantes en el mantenimiento de un sistema inmunitario. La respuesta al tratamiento con Kivexa® varía entre pacientes.

Indicaciones: ^{1,2}

Kivexa® es una combinación a dosis fija de dos análogos de nucleósido (abacavir y lamivudina). En España está indicado en terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Contraindicaciones: ^{1,2}

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a abacavir y/o lamivudina o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes que pesen menos de 40 Kg.
- Pacientes con alteración hepática grave.
- Pacientes con alteración renal, y con aclaramiento de creatinina < 50 mL/min.
- Ancianos: precaución debido a cambios asociados con la edad, (un descenso en la función renal y alteraciones en los parámetros hematológicos).
- Niños: uso no recomendado en menores de 12 años.

Advertencias y precauciones especiales de empleo: ^{1,2,4}

Lipodistrofia: La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una lipodistrofia en pacientes con infección por VIH. Pero se desconocen sus consecuencias a largo plazo. Se ha relacionado con la edad avanzada, tratamiento a largo plazo y los trastornos metabólicos. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa, y tener en cuenta los niveles de lípidos y de glucosa en sangre, en ayuno.

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

Terapia triple con nucleósidos: Ha habido informes de una elevada tasa de fallo virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando abacavir/lamivudina se combinaron con tenofovir disoproxil fumarato en un régimen de una vez al día.

Disfunción mitocondrial: Se ha demostrado *in vitro e in vivo* que los análogos de nucleótido y nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Se ha notificado disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in útero* y/o post-parto a análogos de nucleósido. Los principales acontecimientos adversos detectados son hematológicos (anemia, neutropenia), y metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia), y suelen ser transitorios. Se han notificado trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal), pero se desconoce si son transitorios o permanentes. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada, en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Infecciones oportunistas: Los pacientes deben saber que Kivexa® o cualquier terapia antirretroviral no cura la infección por VIH, y que se pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados.

3. EFICACIA CLÍNICA ^{3,5,6,7,8}

La experiencia clínica abarca el empleo tanto de los comprimidos de Kivexa® con su doble actividad inhibidora de la transcriptasa inversa por análogos de los nucleósidos en dosis fija, como las fórmulas individuales de sus agentes componentes, abacavir y lamivudina. Kivexa® y la combinación de los dos agentes por separado han demostrado ser bioequivalentes.

En el estudio CNA30024 se comparó la seguridad y la eficacia de abacavir (ABC) y zidovudina (AZT) utilizados en combinación con lamivudina (3TC) y efavirenz (EFV, INNTI). En el análisis por intención de tratar (ITT) respecto al criterio de valoración principal, los resultados de ambos tratamientos fueron muy similares, con una carga de ARN del VIH-1 en plasma < 50 copias/mL alcanzadas por el 70% de los pacientes que recibieron abacavir y por el 69% de quienes recibieron AZT. El intervalo de confianza bilateral estratificado del 95% (-6,3%, 7,9%) demostró que la combinación de ABC, 3TC y EFV no era inferior a AZT, 3TC y EFV.

El análisis estratificado basado en la carga viral basal de los pacientes no presentó diferencias significativas en la respuesta entre los pacientes con una carga viral basal alta.

En el estudio CNA30021 se comparó la seguridad y la eficacia de ABC una vez al día y dos veces al día en combinación con 3TC una vez al día y EFV una vez al día. Con relación al criterio de valoración principal del análisis de la población expuesta con intención de tratar (ITT-E), la supresión virológica, ambos grupos obtuvieron unos resultados similares a lo largo de las 48 semanas de terapia: aproximadamente dos tercios de los pacientes de ambos grupos alcanzaron una carga viral < 50 copias/mL en 24 semanas, y el 66% de los pacientes QD y el 68% de los pacientes BID registraron < 50 copias/mL. Así mismo, el estudio CNA30021 demostró que ABC (600 mg) QD combinado con 3TC y EFV producía una respuesta antirretroviral e inmunológica equivalente a la de ABC (300 mg) BID, utilizado junto con 3TC y EFV en pacientes sin experiencia en TAR.

Eficacia de Kivexa® en pacientes pretratados (estudio CAL30001). Este estudio de fase III, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, internacional, multicéntrico fue diseñado para evaluar el tratamiento con Kivexa® QD frente a ABC (300 mg) BID y 3TC (300 mg) QD en combinación con tenofovir (TDF) QD y un nuevo (IP) o (INNTI) durante 48 semanas en adultos infectados por el VIH-1 con experiencia en tratamiento. La supresión viral fue superior en términos numéricos en el grupo de Kivexa®, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. El 57% (54/94) de los pacientes que recibieron Kivexa® QD alcanzó una carga viral < 50 copias/mL, en comparación con el 48% (42/88) de los pacientes que recibieron ABC más 3TC BID (población expuesta ITT). EL análisis intermedio a las 24 semanas de CAL30001 demostró que Kivexa® una vez al día constituye una combinación básica de (INTI) sencilla y eficaz para pacientes con experiencia en TAR.

Estudio	Tratamiento	
	ABC	AZT
CNA30024	ARN VIH-1 < 50 copias/mL en el 70 % de pacientes tratados.	ARN VIH-1 < 50 copias/mL en el 69 % de pacientes tratados.

Estudio	Tratamiento	
	ABC 600mg QD + 3TC QD + EFV QD.	ABC 300mg BID + 3TC QD + EFV QD.
CNA30021 a las 24 semanas	66% de pacientes con carga viral < 50 copias/mL.	68% de pacientes con carga viral < 50 copias/mL.

Estudio	Tratamiento	
CAL30001	Kivexa® QD	ABC 300mg BID + 3TC 300mg QD + TDF QD + nuevo (IP) o (INNTI)
	57% (54/94) de pacientes con carga viral < 50 copias/mL.	48% (42/88) de pacientes con carga viral < 50 copias/mL.

4. SEGURIDAD: 4,5,9

Evaluación de la seguridad:

En la combinación básica ABC/3TC, no se suelen observar toxicidades coincidentes y no existen signos de un aumento de la frecuencia o la magnitud de la toxicidad en comparación con cada uno por separado. Los efectos adversos habituales son las náuseas, vómitos, malestar general y fatiga, son transitorios y de grado leve a moderado, y rara vez suponen una limitación del tratamiento.

En el estudio piloto CNA30021 en el que se comparaba ABC (QD) y ABC (BID) combinados con 3TC (QD) y EFV (QD), el abanico de efectos adversos obtenidos fue el mismo con ambos regímenes de dosificación.

En el estudio ESS30009 se observó una incidencia de efectos adversos relacionados con el fármaco del 5% en cada grupo de tratamiento 7% de reacción de hipersensibilidad a abacavir, 5% rash y 4% de insomnio.

En el estudio ESS30008 se produjeron efectos adversos relacionados con el tratamiento en el 12% de los pacientes del grupo de dosis fija QD y en el 5% de los pacientes del grupo BID, aunque las cifras reales de los pacientes con efectos adversos (EA) relacionados con el tratamiento fueron bastante bajas. Los EA de grado 2-4 más habituales fueron similares en ambos grupos y entre ellos estaban los siguientes: infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, náuseas y cefaleas. No se observaron efectos adversos graves ni reacciones de hipersensibilidad relacionados con el fármaco en esta población con experiencia en ABC.

La tolerabilidad fue similar en todos los grupos de tratamiento del estudio CAL30001. Se observó una posible hipersensibilidad al fármaco en el 6,6% de los pacientes, sin diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento (9% en el grupo de Kivexa® y 4% en el grupo que recibió ABC más 3TC por separado).

Estudio ESS30009	EA relacionados con el Fármaco		
	7% de Hipersensibilidad a ABC	5% de Rash	4% de Insomnio

Estudio ESS30008	EA relacionados con el tratamiento: 12% de pacientes c/24h
	EA relacionados con el tratamiento: 5% de pacientes c/12 h
	En ambos casos : Infección vías respiratorias superiores, nasofaringitis, náuseas, y cefaleas

Estudio CAL30001	Kivexa® c/24h	ABC 300mg c/12 h + 3TC por separado
	Posible Hipersensibilidad en un 9%	Posible Hipersensibilidad en un 4%.

En los estudios clínicos, aproximadamente el 5% de los individuos que reciben abacavir desarrolló una reacción de hipersensibilidad. En algún caso supuso un riesgo para la vida y produjo la muerte a pesar de las precauciones tomadas. Casi todos los pacientes que desarrollen reacciones de hipersensibilidad presentarán fiebre y/o erupción como parte del síndrome, aunque no siempre. Los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad a abacavir se resumen a continuación:

Cutáneas	Erupción
Tracto gastrointestinal	Nauseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal
Tracto respiratorio	Disnea, tos , dolor de garganta, fallo respiratorio.
Otros	Fiebre, letargo , hipotensión, malestar, edema, linfadenopatía, anafilaxia, conjuntivitis.
Neurológicos/Psiquiátricos	Cefalea , parestesias
Hematológicos	Linfopenia
Hepáticos/Pancreáticos	Pruebas de función hepática elevadas
Musculoesqueléticos	Mialgia , artralgia, raramente miólisis.
Urológicos	Creatinina elevada, fracaso renal.

Mutagenicidad y carcinogenicidad:

Ni ABC, ni 3TC son mutagénicas en pruebas con bacterias pero, muestran actividad en pruebas *in vitro* en mamíferos. Esto concuerda con la actividad conocida de otros análogos de nucleósidos.

Lamivudina no ha demostrado actividad genotóxica en estudios *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas hasta 30 - 40 veces mayores que las concentraciones plasmáticas clínicas. Abacavir tiene una débil posibilidad de originar lesiones cromosómicas tanto *in vitro* como *in vivo* a las concentraciones elevadas estudiadas.

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de una combinación de ABC y 3TC. En estudios de carcinogenicidad con ratas y ratones se demostró la ausencia de potencial carcinogénico de 3TC. Los estudios de carcinogenicidad realizados con ABC, demostraron un incremento de la incidencia tanto de tumores malignos como no malignos.

La mayoría de estos tumores aparecieron a la concentración de ABC más elevada. Aunque se desconoce el potencial carcinogénico en humanos, estos datos indican que el riesgo de carcinogenicidad en el hombre se ve compensado por el posible beneficio clínico.

Toxicidad con dosis repetida:

No existe evidencia a partir de los estudios clínicos en humanos de que ABC sea hepatotóxico. Además, no se ha observado autoinducción del metabolismo de ABC o inducción del metabolismo de otros fármacos.

Se observó una leve degeneración del miocardio de ratones y ratas tras la administración de ABC durante dos años. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.

Toxicología en la reproducción:

En estudios de toxicidad reproductiva en animales se observó que 3TC y ABC atraviesan la placenta. 3TC no resultó ser teratogénica en los estudios con animales.

Se demostró la existencia de toxicidad debida ABC para el embrión en desarrollo y para el feto en ratas pero no en conejos. No se puede extraer ninguna conclusión con respecto al potencial teratogénico de ABC debido a su toxicidad embriofetal.

En un estudio de fertilidad realizado en ratas, se ha demostrado que ABC y 3TC no la afectan significativamente.

Interacciones:

Kivexa® contiene ABC y 3TC. Los estudios clínicos han demostrado que no hay interacciones significativas desde el punto de vista clínico entre ABC y 3TC.

ABC y 3TC no son metabolizados significativamente por enzimas del citocromo P₄₅₀ (tales como CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6), tampoco inhiben o inducen este sistema enzimático. Por lo tanto, hay una baja probabilidad de interacciones con antirretrovirales inhibidores de la proteasa, no-nucleósidos y otros medicamentos metabolizados por enzimas del citocromo P₄₅₀.

Interacciones relativas a abacavir:

Potentes inductores enzimáticos como Rifampicina, Fenobarbital y Fenitoína pueden disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de ABC por su acción sobre las UDP-glucuronil transferasas.

El metabolismo de ABC se ve alterado por la administración concomitante de etanol originándose un incremento de alrededor de un 41% en el AUC de abacavir. No se considera clínicamente significativo. Abacavir carece de efecto sobre el metabolismo de etanol.

Los compuestos retinoides se eliminan mediante la alcohol deshidrogenasa. Es posible la interacción con ABC pero no ha sido estudiada.

En un estudio farmacocinético, la administración de 600 mg de ABC dos veces al día con metadona dió lugar a una reducción del 35% en la C_{max} de ABC y a un retraso de 1 hora en el valor de t_{max} permaneciendo el AUC inalterada. Los cambios en la farmacocinética de ABC no se consideran clínicamente relevantes. En este estudio, ABC incrementó el aclaramiento sistémico medio de la metadona en un 22%. Por tanto, no se puede excluir la inducción de enzimas metabolizantes. En los pacientes tratados con metadona y ABC deberían controlarse los síntomas de un síndrome de abstinencia que indican una infra-dosificación, ya que ocasionalmente se requiere volver a determinar la dosis de metadona.

Interacciones relativas a lamivudina:

Debe considerarse la posibilidad de interacción de 3TC con otros medicamentos particularmente cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa, por ejemplo Trimetoprim. Otros medicamentos (por ej. Ranitidina, Cimetidina) se eliminan sólo en parte por este mecanismo, y no se demostró interacción con 3TC. Los análogos de nucleósido (por ej. Zidovudina y Didanosina) no se metabolizan por este mecanismo y es improbable que interactúen con 3TC.

La administración de Trimetoprim/Sulfametoxazol 160 mg/800 mg da lugar a un aumento en un 40% de la exposición a 3TC, debido al Trimetoprim. No obstante, a menos que el paciente tenga una alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de 3TC. La farmacocinética de Trimetoprim o Sulfametoxazol no se ve afectada. Cuando la administración concomitante con Cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente. Evitar la administración conjunta de Kivexa® con altas dosis de Cotrimoxazol para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* y la toxoplasmosis.

Hasta que se disponga de más información, no se recomienda la administración conjunta de 3TC con Foscarnet o Ganciclovir por vía intravenosa.

Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de Zalcitabina cuando ambos medicamentos se utilizan al mismo tiempo. Por lo tanto no se recomienda la utilización de Kivexa® en combinación con Zalcitabina.

5. COSTE

Evaluación económica:

-Kivexa® presentación:

Presentación	PVF (€)
Kivexa® Comprimidos recubiertos	369,76

Kivexa® comprimidos presenta una ventaja económica, es más barata que la suma de sus componentes, Ziagen® (abacavir) y Epivir® (lamivudina), cuando se administran de forma independiente.

	Posología	Nº de pastillas	PVF (€)/Envase	Coste/tto/día/ (€)	
Combivir	1 comp/12h	2	308,19	10,28	
Emtriva,200mg	1 comp/24h	1	156,37	5,21	
Epivir,300mg	1 comp/24h	1	156,37	395,88	13,20
Ziagen,300mg	2 comp/24h	2	239,51		
Retrovir,300mg	1 comp/12h	2	164,62	5,82	
Videx,250mg	1 cap/24h	1	103,39	3,41	
Videx,400mg	1 cap/24h	1	163,83	5,46	
Viread,245mg	1 comp/24h	1	306,37	10,21	
Kivexa	1 comp/24h	1	369,76	12,27	

-Coste tratamiento completo.

El coste de tratamiento completo mensual de Kivexa® es de 369,76 €, mientras el coste de tratamiento completo mensual de los componentes de Kivexa® por separado (Ziagen® y Epivir®) es de 395,88 €.

Kivexa® supone un ahorro de 7% al respecto de la administración de sus componentes por separado.

-Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en Hospital Ramón y Cajal y coste estimado anual.

La estimación anual de pacientes a recibir tratamiento de Kivexa® es de 250 pacientes. (fuente: informe de solicitud Dr.Antela)

6. VALORACIÓN

-Seguridad: En un ensayo doble ciego en 770 pacientes se observó que, después de 48 semanas de tratamiento, el ABC una vez al día no era menos eficaz sobre la carga viral que administrado dos veces al día, en el seno de una triple terapia que abarca entre otros 3TC y EFV. La evaluación comparativa de la asociación a dosis fijas de ABC y 3TC está limitada a dos ensayos de no-inferioridad. Los resultados preliminares de estos ensayos muestran una no-inferioridad respecto a la administración de especialidades separadas. La administración de ABC en una asociación a dosis fijas en una toma diaria no reduce el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, que se manifiestan en 8 % de los pacientes según un estudio con 2670 pacientes tratados con ABC. Estas reacciones pueden dar lugar a síntomas variados, tales como fiebre, erupciones cutáneas, trastornos digestivos, trastornos respiratorios, etc. Con la asociación a dosis fijas de ABC y 3TC la ventaja en la práctica clínica es mínima: dos comprimidos menos al día. A causa del riesgo de hipersensibilidad, las terapias antirretrovirales combinadas a base de ABC están raramente justificadas y se deben manejar con mucha prudencia.⁵

-Adherencia: La administración de Kivexa® una vez al día puede suponer una mejora a la adherencia al tratamiento, aunque la disminución en dos del número de comprimidos/día no puede considerarse como un avance terapéutico importante.⁵

-Coste: El coste del tratamiento completo mensual de Kivexa® es de 369,76 €. El precio del tratamiento completo mensual de los componentes de Kivexa® por separado (Ziagen®/Epivir®) es de 395,88 €. La asociación de Abacavir/Lamivudina (Ziagen®/Epivir®) en un solo comprimido tomado una vez al día supone un ahorro del 7%.

CONCLUSIONES:

Por su régimen de administración, Kivexa® puede contribuir a simplificar el tratamiento de algunos pacientes con VIH, y así aumentar el nivel de adherencia (especialmente importante para pacientes con cepas multirresistentes). Aporta una reducción en el número de dosis a ingerir, lo que permite regímenes altamente activos con una administración única diaria sin requerimientos dietéticos especiales. Esto resulta en un régimen TARGA (Terapia Anti-Retroviral de Gran Actividad) eficaz de acuerdo a las preferencias de los pacientes.

Kivexa®, parece facilitar la adherencia al tratamiento y sus escasas interacciones farmacológicas lo hacen apto para su uso con otros antirretrovirales. Su precio no representa un aumento en el coste del TARGA.

Habría que valorar el riesgo de hipersensibilidad grave que pueda manifestarse en pacientes predispuestos. Cambiar la frecuencia de administración de abacavir no disminuye el riesgo de aparición de hipersensibilidad (a veces grave).

Por último, un factor que no debe pasarse por alto es el tamaño de los comprimidos de Kivexa. Algunos pacientes pueden experimentar problemas de deglución y rechazar el tratamiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Kivexa®. Ficha Técnica. Laboratorios Glaxo Group Ltd. Acceso a través de www.sefh.es (noviembre 2005)
2. Kivexa®. Portal de Farmacia. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. www.portalfarma.com (noviembre 2005)
3. Discusión Científica para la aprobación de Kivexa® por la EMEA. 2004. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Kivexa/Kivexa.htm> (noviembre 2005)
4. **Abacavir / Lamivudine MICROMEDEX (R)** Healthcare Series Vol. 126 expires 12/2005. Acceso a través de www.sefh.es (noviembre 2005)
5. **Abacavir + Lamivudine (Kivexa®)**. Nouveaux Médicaments. Rev Prescrire 2005 ; 25 (266) :730. Acceso a través de www.prescrire.org (noviembre 2005)
6. De Jesús E, Herrera G, Teofilo E, et al. **Abacavir versus zidovudine combined with**

- lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults.** Clinical Infectious Diseases 2004; Clin Infect Dis 39: 1038-46.
7. Gathe J, Woods R, Bellos N, Stark T, Elston R et al. **Sustained Virologic response over 120 weeks in antiretroviral therapy (ART)-Naive subjects receiving fosamprenavir/ritonavir (FPV/r) QD.** HIV DART 2004. Jamaica, Dec 12-18, 2004. Abstract 61.
 8. Wamsley S, Horban A, Jain R et al. **Body fat changes in subjects receiving abacavir and lamivudine in combination with fosamprenavir/ritonavir or nelfinavir (SOLO study at 48 weeks; APV30005 study at 120 weeks).** 6th International ADR and Liposystrophy in HIV; Washington DC, USA.
 9. London New Drugs – HIV subgroup Briefing. February 2005. Acceso a través de www.ukmi.nhs.uk (noviembre 2005)