

# Abacavir/Lamivudina

## Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospital Universitario Reina Sofía

### 1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Kivexa® comprimidos  
 Presentaciones y Precio: E/30 Dosis fijas: 600mg abacavir/ 300mg lamivudina: 66.6 euros  
 Laboratorios: GlaxoSmithKline  
 Grupo Terapéutico: J05AF30: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)

### 2.- Solicitud:

Dra. Vidal Verdú. Sº Infecciosos

### 3.- Farmacología

#### Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España<sup>1</sup>:

Terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

#### Mecanismo de acción<sup>1</sup>:

Lamivudina y abacavir son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH. Son finalizadores de la cadena de ADN al impedir la unión del siguiente eslabón.

#### Posología<sup>1</sup>:

La combinación de 600mg de abacavir y 300 mg de lamivudina en un comprimido permite que la posología sea de 1 comp/día.

### 4.- Evaluación de la eficacia

Actualmente, a los pacientes infectados por el VIH indicados para recibir tratamiento se les administra el así llamado Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA). Este suele constar de 3 fármacos antirretrovirales. En la mayor parte de los casos, son 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), a los que se añade bien un inhibidor de la proteasa (IP), bien un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINANs).

Abacavir y lamivudina son dos fármacos ya incluidos en la Guía del Hospital. Esta nueva presentación debe por tanto, demostrar que es bioequivalente a utilizar los dos comprimidos por separado.

De ello existe 1 estudio: Estudio CAL 10001

**Baker KL, Lou Y, Yuen G, Murray S and Stein D. The bioequivalence and effect of food on a new once-a-day fixed-dose combinatio table of Abacavir (ABC) and Lamivudine (3TC). 44<sup>th</sup> Interscience Conference and Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, USA Oct-Nov 2004. Abstract A-458.**

El objetivo de este estudio es demostrar la bioequivalencia entre la toma de un comp de 600mg abacavir y 300 mg lamivudina. Para ello se realizó el correspondiente estudio, determinando el AUC y Cmax, donde el intervalo de IC 90% para la relación entre las medias está dentro del rango 0.8-1.25.

| Parámetro PK  | Valor medio Tratamiento A<br>N=25 | Valor medio Tratamiento B<br>N=25 | Relación de medias | 90% IC      |
|---------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|-------------|
| Abacavir      |                                   |                                   |                    |             |
| AUC (µg*h/ml) | 14.15                             | 14.15                             | 1                  | 0.954-1.048 |
| Cmax          | 4.68                              | 4.94                              | 0.946              | 0.855-1.048 |
| Lamivudina    |                                   |                                   |                    |             |
| AUC (µg*h/ml) | 12.60                             | 13.23                             | 0.952              | 0.912-0.994 |
| Cmax          | 2.64                              | 2.84                              | 0.930              | 0.865-0.999 |

Los resultados conseguidos avalan la bioequivalencia de la especialidad que contiene los dos fármacos respecto a la administración por separado.(Esto, que tan correcto nos parece en este caso es exactamente lo que se les exige -y cumplen- los genéricos, y tanto se cuestiona).

Además, se presentaron en el dossier de registro los resultados preliminares a 24 semanas de 2 estudios en fase III:

#### ESTUDIO CAL 30001

**Clumeck N, Lamarca A, Fu K et al. Safety and efficacy of a Once Daily (OAD) Fixed-Dose Combination (FDC) of ABC/3TC [FDC arm] versus ABC Twice Daily (BID) and 3TC OAD as Separate Entities [SE arm] in ART-Experienced HIV-1 Infected Patients: CAL 30001. 44<sup>th</sup> Interscience Conference and Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, USA Oct-Nov 2004. Abstract H-558.**

Se trata de un estudio en fase III, aleatorizado, internacional, abierto, en pacientes ya tratados y que presentan fracaso terapéutico requiriendo 4 fármacos:

-Kivexa+Tenofovir+IP/ITINAN (n=94)

-Abacavir 300mg/12h+Lamivudina 300mg/24h+Tenofovir+IP/ITINAN (n=88)

El 4º fármaco utilizado en el régimen fue mayoritariamente lopinavir/ritonavir o efavirenz.

Los resultados pertenecen a un análisis intermedio de 24 semanas, que establece la no inferioridad del tratamiento combinado a dosis fijas frente a los fármacos por separado.

El % de pacientes en el brazo FDC con carga viral <50copias/ml fue del 57% (54/94) frente a un 48% (42/88) del brazo SE. El brazo de FDC logró un descenso de 1.60 log copias/ml frente a un 1.87 log del brazo SE. Ningún resultado fue estadísticamente significativo. Así y todo, el mayor descenso en el brazo SE puede explicarse por tener un valor basal de carga viral superior, lo que impacta en la caída que se consigue.

La tolerancia fue similar.

#### ESTUDIO ESS30008

Se trata de un estudio abierto, randomizado y multicéntrico que compara eficacia y seguridad de abacavir/lamivudina vs abacavir+lamivudina por separado junto a un IP o un ITINAN, en pacientes tratados con abacavir 300mg/12, lamivudina 150mg/12h y un tercer fármaco (IP o ITINAN), CONCARGA VIRAL <400/ml durante 3 meses.

Se incluyeron 260 pacientes, 130 a cada brazo. A las 24 semanas, 120 pacientes en el grupo de abac+lamivudina (92%) permanecían como respondedores. En el grupo de abacavir/lamivudina dosis fijas, 124 pacientes (95%)

Estos resultados confirman la no inferioridad de la nueva formulación

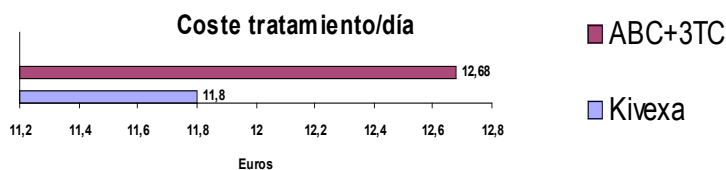
### 5. Evaluación de la seguridad<sup>1</sup>

Las reacciones adversas de la especialidad no son diferentes de las obtenidas por el tratamiento de los 2 fármacos separados. Las toxicidades no son coincidentes, y no aumenta la frecuencia o la magnitud del efecto adverso al darlos en un solo comprimido. Los principales EA son:

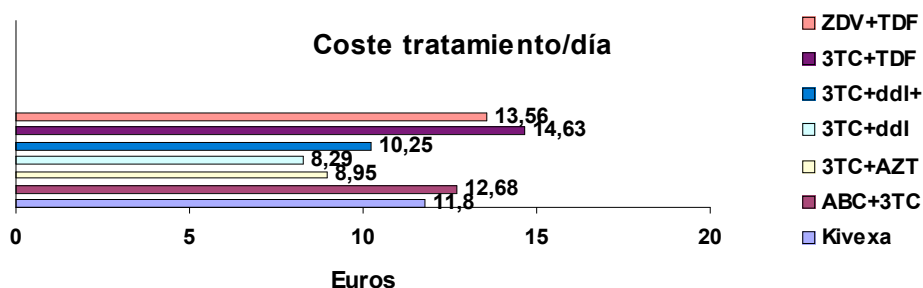
- Alteraciones gastrointestinales( náuseas, vómitos)
- Esteatosis y acidosis láctica
- Abacavir puede provocar reacciones de hipersensibilidad graves en un porcentaje cercano al 5%.
- En general no requieren restricción con las comidas.

### 6.- Area económica

El coste comparativo con las asociaciones de monofármacos es inferior :



Sin embargo, si consideramos el resto de posibles terapias utilizando 2 ITIAN, el coste de esta asociación es superior a otras.



## 7.- Discusión y Conclusiones

- La asociación abacavir 600mg/lamivudina 300mg ha demostrado bioequivalencia respecto a la toma de los dos componentes por separado. Ello permite reducir la de 3 comprimidos a sólo 1 al día.
- El coste de la asociación es inferior a la toma da ambos por separado.
- Sin embargo, existen otras asociaciones de ITIAN que son menos costosas e iguales de eficaces que ésta.
- En consecuencia, esta asociación no se recomienda para el tratamiento de pacientes *naive*, tal y como además se acordó con la Unidad de Infecciosos. La especialidad se utilizará en las mismas condiciones de uso que estaban sus componentes por separado, sustituyéndolos cuando se considere que, debido al patrón de tratamiento utilizados y perfil de resistencias de un paciente, los ITIAN a seleccionar sean ABC+3TC.
- La CFT acepta su inclusión en la Guía del Hospital, como medicamento de uso restringido (categoría D según los criterios anteriormente citados).

## 8.- Bibliografía

1. Ficha técnica de Kivexa®. GlaxoSmithKline.
2. Baker KL, Lou Y, Yuen G, Murray S and Stein D. The bioequivalence and effect of food on a new once-a-day fixed-dose combinatio table of Abacavir (ABC) and Lamivudine (3TC). 44<sup>th</sup> Interscience Conference and Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, USA Oct-Nov 2004. Abstract A-458.
3. Clumeck N, Lamarca A, Fu K et al. Safety and efficacy of a Once Daily (OAD) Fixed-Dose Combination (FDC) of ABC/3TC [FDC arm] versus ABC Twice Daily (BID) and 3TC OAD as Separate Entities [SE arm] in ART-Experienced HIV-1 Infected Patients: CAL 30001. 44<sup>th</sup> Interscience Conference and Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, USA Oct-Nov 2004. Abstract H-558.