



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

**DIRECCION DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS**

**Equipo de Uso Racional de Medicamentos**

**I. DATOS DE LA SOLICITUD:**

Medicamento solicitado: ABACAVIR 20 mg/ml SUSPENSION ORAL

Institución: ESTRATEGIA ITS-VIH SIDA

Condicion(es) clínica(s) asociada(s): Tratamiento "NAIVE" de la infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida en pacientes pediátricos

Neuropatía periférica

Alternativas del PNME:

Zidovudina	50 mg/5ml	Susp
Lamivudina	50 mg/5ml	Susp
Estavudina	5 mg/5ml	Susp
Didanosina	10 mg/5ml	Susp

Motivo por el cual fue solicitado: Reacción adversa que determina la suspensión del medicamento en el paciente e inexistencia de otra alternativa en el PNME  
Falla terapéutica y carencia de alternativa en el PNME  
Enfermedad o Situación Clínica no cubierta por los medicamentos del PNME:

- Pacientes de bajo peso
- Neuropatía Periférica por Zidovudina

Vía de administración: Oral

Otros Datos de la solicitud:

<b>Bimestre</b>	<b>Casos estimados:</b>	<b>Cantidad solicitada</b>
No especifica	02	08



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

## INFORME TECNICO N° 12 -2006

### ABACAVIR 20 mg / ml SUSPENSIÓN ORAL

#### II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:	Zidovudina	50 mg/5ml	Susp
	Lamivudina	50 mg/5ml	Susp
	Estavudina	5 mg/5ml	Susp
	Didanosina	10 mg/5ml	Susp
ATC/DCI:	J	Antiinfecciosos de uso sistémico	
	J05	Antivirales de uso sistémico	
	J05A	Antivirales de acción directa	
	J05AF	Nucleosidos y nucleotidos inhibidores de la transcriptasa reversa	
	J05AF06	Abacavir	
DDD:	0.6 g vía oral		
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS:	Sí		
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Febrero 2006		
Condición(es) clínicas evaluadas:	Tratamiento de la infección por VIH en pacientes NAIVE Tratamiento de la infección por VIH en pacientes resistentes a otras terapias antivirales		



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

## INTRODUCCION

- El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es producida por el virus de la inmunodeficiencia humana. A fines del año 2000, se estimó que más de 36 millones de personas estaban infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), de esta cifra 1,4 millón eran niños menores de 15 años. El total de muertes por SIDA desde el comienzo de la epidemia se calcula en 21,8 millones, de los cuales 4,3 millones fueron niños.
- Se estima que el número de personas que viven con el VIH en América Latina es de 1,8 millones; en Brasil se encuentran más de la tercera parte de ellas, sin embargo la prevalencia más alta se encuentra en los países más pequeños: Belice, Guatemala y Honduras, donde cerca del 1% o más de los adultos estaban infectados por el VIH a finales de 2003.
- En el Perú, los niveles de infección por el VIH entre mujeres embarazadas fue de 0,2% en 2002 y se registra una prevalencia del VIH mucho más elevada entre varones que tienen relaciones sexuales con varones, del 6–12% en las ciudades de Arequipa, Iquitos, Pucallpa y Sullana y hasta 23% en Lima. (Estudio realizado en el 2002 - Ministerio de Salud del Perú, 2005).
- El objetivo del tratamiento antiretroviral es reducir al máximo la carga viral en plasma y durante el mayor tiempo posible, este se debe iniciar antes de que la lesión del sistema inmunológico sea irreversible. Es preciso valorar la relación entre la necesidad de tratamiento farmacológico precoz y el riesgo de toxicidad, por lo que se requiere compromiso y una estricta adhesión al tratamiento durante muchos años.
- Los tipos de principios activos que se utilizan para el tratamiento de la infección por VIH pueden clasificarse de la siguiente manera:
  1. Inhibidores análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa:  
Este tipo de fármacos incluye la zidovudina (ZVD, conocida también como AZT), la lamivudina (3TC), la didanosina (ddI), la estavudina (d4T) y el abacavir (ABC).
  2. Inhibidores no análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa:  
Este tipo de fármacos incluye la nevirapina (NVP), la delavirdina y el efavirenz.
  3. Inhibidores de la proteasa:  
Este tipo de fármacos incluye el indinavir, el ritonavir, el nelfinavir , lopinavir , amprenavir y el saquinavir.



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

4. Inhibidores análogos nucleótidos de la transcriptasa inversa: Tenofovir
  5. Inhibidores de la fusión: enfuvirtida.
- La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) está asociada a una mejoría en el pronóstico de la enfermedad. Estos regímenes consisten en tres o más medicamentos, a menudo con diferentes esquemas de dosis, requerimientos de alimentación y efectos adversos. La combinación de tres o cuatro fármacos reduce la aparición de resistencias; estas combinaciones deben tener actividad aditiva o sinérgica, mientras se asegure que su toxicidad no sea aditiva.
  - Según la Organización Mundial de la Salud se debe tener en cuenta una serie de aspectos al seleccionar los regímenes antirretrovirales, como por ejemplo, la potencia del medicamento, efectos secundarios, necesidad de monitorización mediante pruebas de laboratorio, posibilidad de mantener futuras opciones terapéuticas, observancia del tratamiento, enfermedades concomitantes, embarazo o la posibilidad de embarazo, la posibilidad de infección por cepas de virus con sensibilidad reducida a uno o varios antirretrovirales, disponibilidad y costo entre otros. Es importante tener en consideración la asociación de otras condiciones de morbilidad, como depresión, complicaciones cognitivas, motoras o de conducta. Todos esos factores pueden contribuir a fallos en el cumplimiento del TARGA.
  - En la población general, las tasas de las personas que no cumplen con cualquier régimen médico varía de 15%-93%, con tasas promedio estimada de 50% (Sackett 1979, Ickovics 1997, Singh 1996). Desafortunadamente, los beneficios completos de la terapéutica con TARGA pueden requerir un cumplimiento casi perfecto (Friedland 1999). Sin la supresión sostenida de la replicación viral, las cepas virales resistentes a las drogas pueden desarrollarse más fácilmente (Gallant 2000). La monitorización de pacientes con regímenes conteniendo inhibidor de proteasa (IP), mostraron que el tomar los medicamentos de forma irregular, el no cumplimiento del régimen y otras causas de dosificaciones por debajo de la dosis óptima, llevaron a un dramático rebote de la carga viral suprimida anteriormente (Katzenstein 1997). Esto puede llevar a un fallo en el tratamiento y limitar las opciones para terapias alternativas antirretrovirales, debido a resistencia cruzada entre las drogas para el VIH (Hirsch 1998).
  - La resistencia cruzada es muy común entre los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITRNNs) y también se observa con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITRNs) y entre los inhibidores de la proteasa IPs, lo que podría desarrollar un serio problema en el futuro (Vella 1997).



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

## FARMACOLOGIA

- Abacavir es un Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (INTI). Es un potente inhibidor selectivo del VIH-1 y VIH-2, incluyendo aislados de VIH-1 con una sensibilidad reducida a zidovudina, lamivudina, zalcitabina, didanosina o nevirapina. Abacavir es metabolizado intracelularmente a su fracción activa, carbovir 5'-trifosfato (TP). Los estudios in vitro han demostrado que su mecanismo de acción en relación con el VIH consiste en la inhibición de la enzima transcriptasa inversa del VIH, lo cual da lugar a la terminación de la cadena y a la interrupción del ciclo de replicación viral. Abacavir muestra sinergia in vitro en combinación con nevirapina y zidovudina. Ha demostrado ser aditivo en combinación con didanosina, zalcitabina, lamivudina y estavudina.
- Abacavir está indicado en terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). La demostración del beneficio del tratamiento con Abacavir se basa principalmente en los resultados de los estudios realizados con un régimen dos veces al día en pacientes adultos no tratados previamente administrado en combinación con por lo menos otros dos antirretrovirales. Abacavir requiere una mínima cantidad de tabletas (una píldora dos veces al día); la combinación de abacavir con zidovudina y lamivudina puede darse como una sola tableta dos veces al día. Abacavir puede administrarse con o sin alimentos. La dosificación recomendada es de:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 600 mg (30 ml) al día o dos comprimidos de 300 mg. Esta dosis puede administrarse como 300 mg dos veces al día o como 600 mg una vez al día.

Niños de tres meses a 12 años: La dosis recomendada es de 8mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 600 mg (30 ml) al día.

Niños menores de tres meses: Los datos disponibles sobre el uso de Abacavir en este grupo de edad son muy escasos.



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

- Abacavir presenta una biodisponibilidad oral del 83%. La administración conjunta con alimentos retrasa la absorción y disminuye la Cmax, pero no modifica el área bajo la curva (AUC). Atraviesa la barrera hematoencefálica en un 30-44%. Se une a proteínas plasmáticas en un 49%. Presenta un metabolismo a nivel hepático, pero no a nivel del citocromo P450, por lo que presenta mínimas interacciones con otros medicamentos, incluidos antirretrovirales inhibidores de proteasa. El 2% de la dosis administrada se excreta por vía renal.
- En función de los resultados de las pruebas in vitro y de las principales vías metabólicas conocidas de abacavir, la posibilidad de que tengan lugar interacciones con otros medicamentos en las que esté implicado abacavir, mediadas por el citocromo P450, es baja. El P450 no desempeña una función principal en el metabolismo de abacavir y abacavir no inhibe el metabolismo mediado por la CYP 3A4. También se ha demostrado in vitro que abacavir no inhibe las enzimas CYP 3A4, CYP2C9 o CY2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. En los estudios clínicos no se ha observado inducción del metabolismo hepático. Por lo tanto, la posibilidad de que existan interacciones con inhibidores de proteasas (IPs), antirretrovirales y otros medicamentos metabolizados por las principales enzimas P450, es escasa. Los estudios clínicos han demostrado que no se dan interacciones clínicamente significativas entre abacavir, zidovudina y lamivudina. Inductores enzimáticos potentes como rifampicina, fenobarbital y fenitoína pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de abacavir por su acción sobre las UDPglucuroniltransferasas.
- La resistencia 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 y/o didanosina, pero permanecen sensibles a zidovudina y estavudina.
- No es probable la aparición de resistencias cruzadas entre abacavir e inhibidores de proteasa (IPs) o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI). Se ha demostrado una sensibilidad reducida a abacavir en aislados clínicos 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.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- Abacavir no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, pero sí en la 14<sup>o</sup> Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.
- Debido a que muchos medicamentos antirretrovirales no tienen formas farmacéuticas de uso en pediatría, el espectro de opciones para el tratamiento de esta población resulta limitado. Abacavir y lamivudina, se encuentran disponibles en formulaciones líquidas que pueden administrarse dos veces al día sin ninguna restricción alimenticia (3). Un ECA establece que abacavir, en combinación con zidovudina y lamivudina, provee mejor respuesta terapéutica (incremento de la actividad antiviral) cuando se comparó con placebo más zidovudina y lamivudina en niños infectados por el HIV-1. (3). En este estudio, la combinación de ABC+d4t+ddl redujo entre dos y tres veces la carga viral de HIV. En el estudio PENTA 5, los investigadores concluyeron que los regímenes conteniendo abacavir eran más efectivos que zidovudina/lamivudina en niños que no habían sido anteriormente expuestos a la terapia antirretroviral (19). De acuerdo al mismo estudio, la combinación de abacavir/lamivudina fue mas efectivo que los otros regímenes de dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa en reducir la carga viral.
- Abacavir (como sulfato) se comercializa en el Perú bajo la forma farmacéutica de tabletas de 300 mg y solución oral de 100 mg/5 ml., existiendo para la solución oral a febrero del 2006, los siguientes productos con registro sanitario vigente:

Medicamento	Número de Registros Sanitarios
Abacavir 20mg/ml	1
Zidovudina 50mg/5ml jarabe	6
Lamivudina 50mg/5ml	10
Estavudina 5 mg/5ml	1
Didanosina 4000 mg solución	Ninguno



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

## SEGURIDAD

- Abacavir no resultó mutagénico en las pruebas bacterianas pero mostró actividad in vitro en el ensayo de aberración cromosómica de linfocito humano, en el ensayo de linfoma de ratón y en la prueba del micronúcleo in vivo. Esto concuerda con la actividad conocida de otros análogos de nucleósidos. Estos resultados indican que abacavir tiene escasas posibilidades de originar lesiones cromosómicas tanto in vitro como in vivo a concentraciones de estudio elevadas.
- Los estudios de carcinogenicidad realizados con abacavir administrado por vía oral en ratones y ratas, demostraron un incremento en la incidencia tanto de tumores malignos como no malignos. Los tumores malignos aparecieron en la glándula del prepucio de machos y en el clítoris de hembras de ambas especies así como en el hígado, vejiga urinaria, ganglios linfáticos y debajo de la piel de hembras de rata. La mayoría de estos tumores aparecieron a la concentración de abacavir más elevada de 330 mg/kg/día en ratones y de 600 mg/kg/día en ratas. El tumor de la glándula del prepucio resultó ser una excepción, apareciendo a una dosis de 110 mg/kg. La exposición sistémica en el nivel de no-efecto en ratas y ratones fue equivalente a 3 y 7 veces la exposición sistémica en humanos durante el tratamiento; se desconoce el potencial carcinogénico en humanos.
- En los estudios toxicológicos preclínicos, el tratamiento con abacavir demostró incrementar el peso del hígado en ratas y monos. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. No existe evidencia a partir de los estudios clínicos de que abacavir sea hepatotóxico. Además, en el hombre no se ha observado autoinducción del metabolismo de abacavir o inducción del metabolismo de otros fármacos metabolizados en el hígado.
- Se observó una leve degeneración del miocardio en el corazón de ratones y ratas tras la administración de abacavir durante dos años. Las exposiciones sistémicas resultaron equivalentes a 7 – 24 veces la exposición sistémica esperada en humanos. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.
- Hipersensibilidad: En los estudios clínicos, aproximadamente el 5% de los individuos que recibieron abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad. En estudios clínicos realizados con abacavir 600 mg una vez al día, la tasa de hipersensibilidad comunicada permaneció dentro del rango establecido para abacavir 300 mg dos veces al día. Alguna de estas reacciones de hipersensibilidad representó un riesgo para la vida y produjo la muerte a pesar de las precauciones tomadas.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- A continuación se presentan signos y síntomas de reacción de hipersensibilidad identificados a partir de estudios clínicos o de seguimiento de farmacovigilancia tras la comercialización.

<i>Cutáneos</i>	Erupción (generalmente maculopapular o urticariforme)
<i>Tracto gastrointestinal</i>	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, úlceras bucales
<i>Tracto respiratorio</i>	Disnea, tos, dolor de garganta, síndrome de distress respiratorio en el adulto, fallo respiratorio
<i>Otros</i>	Fiebre, letargo, malestar, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
<i>Neurológicos/Psiquiátricos</i>	Cefalea, parestesias
<i>Hematológicos</i>	Linfopenia
<i>Hepáticos/Pancreáticos</i>	Pruebas de función hepática elevadas, hepatitis, fallo hepático
<i>Musculoesqueléticos</i>	Mialgia, raramente miolisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada
<i>Urológicos</i>	Creatinina elevada, fracaso renal

- La erupción (81% frente a 67% respectivamente) y las manifestaciones gastrointestinales (70% frente a 54% respectivamente) se presentaron con más frecuencia en niños que en adultos. Al inicio se pensó que algunos pacientes con reacciones de hipersensibilidad presentaban gastroenteritis, enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o una afección de tipo gripal. Este retraso en el diagnóstico de hipersensibilidad dio lugar a que se continuase el tratamiento o volviera a tratarse con abacavir, conduciendo a reacciones de hipersensibilidad más graves o muerte. Generalmente, los síntomas aparecieron en las primeras seis semanas (mediana de tiempo de aparición de 11 días) de tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia. No se han identificado factores de riesgo que puedan predecir la aparición o gravedad de la hipersensibilidad a Abacavir, no obstante es probable que el tratamiento intermitente pueda incrementar el riesgo de desarrollar sensibilización y, por lo tanto, de que tengan lugar reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas.



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

- En el caso de otros muchos acontecimientos adversos comunicados, no está claro si están relacionados con Abacavir, con el amplio número de medicamentos utilizados en el tratamiento de la infección por VIH o si son consecuencia del proceso de la enfermedad.
- Con el uso de análogos de nucleósidos se han comunicado casos de acidosis láctica, a veces mortales, normalmente asociada a hepatomegalia grave y esteatosis hepática. La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).
- La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia.
- Disfunción mitocondrial: Se ha demostrado in vitro e in vivo que los análogos de nucleótido y nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos in utero y/o post-parto a análogos de nucleósido. Los principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleótido o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, debe someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.
- Pancreatitis: Se ha comunicado la aparición de pancreatitis, pero la relación causal con el tratamiento con Abacavir es incierta.
- Enfermedad hepática: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Abacavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Abacavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes con hepatitis B o C crónicas tratados con terapia antirretrovírica combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antivírico concomitante para hepatitis B o C,



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

deberá considerarse las interacciones probables. En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, es mayor la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser controlados de acuerdo a la práctica estándar. Se espera que las concentraciones plasmáticas se eleven sustancialmente en estos pacientes, por lo que no se recomienda el empleo de abacavir en pacientes con alteración hepática moderada a menos que se estime necesario. Abacavir está contraindicado en pacientes con alteración hepática grave.

- Enfermedad renal: No se debe administrar Abacavir a pacientes con enfermedad renal en fase terminal.
- 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 de estas reacciones 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.

### **EFICACIA DE ABACAVIR EN NIÑOS**

- Abacavir está considerado como el INTI más potente disponible actualmente, reduciendo la carga viral (CV) del VIH en 1,5-2,0 log cuando se estudió como monoterapia.
- La eficacia clínica de abacavir se ha evaluado en estudios realizados con pacientes naive (no tratados), en los que se combinó con lamivudina y zidovudina, con inhibidores de proteasa o con una terapia cuádruple en combinación con efavirenz, lamivudina y zidovudina. También se han realizado estudios en pacientes previamente tratados con otros antirretrovirales.
- El estudio CNA 3005 fue un estudio comparativo frente a inhibidor de proteasa en pacientes naive con recuentos de ARN viral de 10.000 copias/mL y CD4 100 células/mm<sup>3</sup>. con un seguimiento de 48 semanas; con 282 pac Abacavir+Zidovudina+Lamivudina y 280 pac Indinavir+Zidovudina+Lamivudina. Se evaluó la carga viral al cabo de 16 semanas y cada 8 semanas. Aquellos pacientes con carga viral 400 copias/mL podían entrar en un estudio abierto con un esquema de con indinavir + abacavir + zidovudina + lamivudina. A las 16



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

semanas el 66% de los pacientes de ambos grupos presentó un valor de la carga viral inferior a 400 copias/mL. A las 48 semanas la combinación con abacavir mostró eficacia antiviral comparable al régimen con un inhibidor de proteasa, con un porcentaje similar de pacientes de ambos grupos con carga viral <400 copias/mL (abacavir 86% vs indinavir 94%; diferencia no significativa) y valores inferiores a 50 copias/mL (40% vs 46%, respectivamente). Sin embargo, indinavir fue más efectivo en pacientes con carga viral basal >100.000 copias/mL. No se observaron diferencias significativas en cuanto al incremento del recuento de células CD4 que fue similar en ambos grupos (incrementos de 149 y 142 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente).

- El estudio CNA 2007 evaluó abacavir en combinación con los antirretrovirales amprenavir + efavirenz como terapia de rescate en pacientes pretratados en los cuales la terapia con un inhibidor de proteasa fue ineficaz. La respuesta al tratamiento combinado fue superior en pacientes que no habían recibido terapia previa con análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) y en pacientes con carga viral <40.000 copias/mL al inicio del estudio.
- En estudios realizados en pacientes con lipodistrofia inducida por inhibidor de proteasa y con baja carga viral (<400 copias/mL) se observó que la sustitución del inhibidor de proteasa por un esquema de abacavir + nevirapina + adefovir + hidroxiurea durante 24 semanas mantenía la carga viral y mejoraba la lipodistrofia.

#### **Estudios con administración dos veces al día (300 mg) niños**

- Pacientes pediátricos no tratados previamente (NAIVE).- En un estudio abierto en el que se comparaban combinaciones de INTI (con o sin nelfinavir) en niños, una proporción superior de niños tratados con abacavir y lamivudina (71%) o con abacavir y zidovudina (60%), presentó  $\leq 400$  copias/ml de ARN de VIH-1 a las 48 semanas en comparación con aquellos tratados con lamivudina y zidovudina (47%) [ $p=0,09$ , análisis de pacientes con intención de ser tratados]. De forma similar, una mayor proporción de niños tratados con combinaciones conteniendo abacavir presentó  $\leq 50$  copias/ml de ARN de VIH a las 48 semanas (53%, 42% y 28% respectivamente,  $p=0,07$ ). De acuerdo a los ensayos clínicos realizados en niños, abacavir se absorbe bien y rápidamente a partir de una solución oral administrada a los niños. Los parámetros farmacocinéticos globales en niños son comparables a los de los adultos, con una variabilidad superior en las concentraciones plasmáticas. La dosis recomendada en niños de tres meses a 12 años es de 8 mg/kg dos veces al día. Esta dosis proporcionará concentraciones plasmáticas medias ligeramente superiores en niños, asegurando que la mayoría alcanzará concentraciones terapéuticas equivalentes a 300 mg dos veces al día en adultos. No existen datos de seguridad suficientes para recomendar el uso de Abacavir en bebés menores de



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

tres meses. Los escasos datos disponibles indican que una dosis de 2 mg/kg en neonatos de menos de 30 días proporciona valores de AUC parecidos o superiores en comparación con la dosis de 8 mg/kg administrada a niños mayores.

#### **Eficacia comparativa con otros INTIs:**

- Las revisiones sistemáticas publicadas no establecen una mejor evidencia relacionadas con una mejor eficacia y seguridad para alguna de las combinaciones. Las guías de practica clínica mencionan recomendaciones de la práctica, precisando que la elección se determina no solo por evidencia directa de la eficacia clínica comparativa, sino por la tolerancia y la toxicidad, la presencia de la co-morbilidad, el desarrollo de la resistencia viral, y consideraciones más pragmáticas tales como cantidad de tabletas y adherencia a la terapia. Se reconoce que ninguno de los regímenes disponibles suprimen el virus en forma definitiva, pero disminuye la carga viral hasta hacerla indetectable. Una consideración adicional es el deseo de 'preservar' los regímenes antirretrovirales más activos para "tratamiento posterior" en el curso de la terapia.

#### **Otros diseños:**

- La mayoría de los ensayos de abacavir ha usado la dosis de 300mg dos veces al día en combinación con por lo menos dos agentes antirretrovirales adicionales. Esta formulación se ha estudiado en varios escenarios clínicos diferentes: (1) como terapia inicial; (2) como suplente de un inhibidor del proteasa simplificando un régimen antiretroviral que está suprimiendo la replicación viral con éxito; (3) como intensificación de un régimen antiretroviral que esta fracasando; y (4) como parte de la terapia del rescate en los pacientes con rebote viral después de numerosos regímenes antirretrovirales.
- Se ha estudiado la eficacia antiretroviral de Abacavir en terapia combinada en tres ensayos controlados aleatorizados que involucran pacientes sin tratamiento previo NAIVE (Spreen, 1999; Staszewski 2001; Jordan 2002).
- Spreen aleatorizó a pacientes naive VIH en tratamiento con tres INTIs (ABC+ZDV+3TC) vs dos INTI (ZDV+3TC) durante 48 semanas, con la opción de añadir ABC u otros agentes al faltar los esquemas a las 16 semanas. En la semana 16, el 75% delos pacientes en el brazo de ABC tenían cargas virales indetectables vs. 35% en el brazo de dos INTIs ( $p < 0.001$ ); 74% de pacientes en el brazo de ABC mantuvieron la supresión en la semana 48.



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

- Staszewski comparó la potencia de la terapia con tres INTIs (ABC+3TC+ZDV) versus esquemas basados en IPs, aleatorizó a 562 pacientes naive con ABC + IDV-placebo o IDV+ABC-placebo durante 48 semanas. Todos los pacientes también recibieron Combivir (AZT+3TC). Cuando se evaluó la eficacia antiretroviral no se tomó en cuenta la carga viral inicial de los pacientes, ABC+2NRTI fue equivalente a IDV+2NRTI: 51% de cada grupo tenían carga viral <400 copias/mL a las 48 semanas. Los pacientes con una carga viral >100,000 copias/mL tuvieron mejor respuesta con indinavir (45%) versus abacavir (31%).
- Jordan dirigió un ensayo aleatorizado de diseño abierto que compara ABC con IDV, acompañado con ZDV+3TC, para estudiar la eficacia en la reducción de la carga viral y la adhesión al esquema en 329 pacientes naive. Este estudio encontró una mejor adhesión con ABC (95%) versus IDV (72% vs. 45%,  $p=0.001$ ), así como una relación de dosis-respuesta directa entre la adhesión y la probabilidad de que la carga viral sea <400copias/mL a las 48 semanas.
- En un estudio de intensificación, Katlama et al (2001) aleatorizó a 185 pacientes con cargas virales detectables (encima de 400copias/mL) en esquemas dobles y triples con abacavir o con placebo más su terapia del fondo estable durante 48 semanas. Los pacientes que recibieron abacavir tuvieron más probabilidad que aquéllos en el grupo placebo de que su carga viral sea menor de 400 copias/mL a las 48 semanas (25% vs. 5%  $p,<0.001$ ). Sin embargo sólo el 13% de pacientes en el brazo de Abacavir tenían CV <50copias/mL (vs. 0% de pacientes en grupo placebo). Aquí, también, la magnitud de la carga viral inicial jugó un rol importante, en el brazo de Abacavir, el 41% de pacientes con un CV básica <5000copias/mL tenían un CV <400copias/mL en la semana 48, vs. 9% de pacientes con un CV>5000copias/mL.
- Tres ensayos sugieren que el esquema triple incluyendo dos INTIs + ABC es superior a la dos INTIs en pacientes NAIVE; es posiblemente equivalente a los esquemas triples conteniendo IPs en pacientes NAIVE con carga viral inicial pequeña o mediana; y es modestamente exitoso para potenciar un esquema que esta fracasando.
- Hay tres ensayos aleatorizados, de abacavir como reemplazo de inhibidores del proteasa en esquemas estables con tres drogas supresoras (Clumeck, 2001,; Katlama-TRIZAL, 2001,; Martínez, 2002). Los tres ensayos mostraron tasas elevadas de supresión viral continua en pacientes asignados aleatoriamente a esquemas con abacavir; el estudio de Martínez mostró la eficacia de abacavir para igualar a los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (efavirenz y nevirapine), cuando se usaba para simplificar los esquemas terapéuticos con IPs.



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

- Tres estudios retrospectivos (Khanna, 2000, Moyle, 2000, Tenorio, 2000) examinaron el uso de abacavir en pacientes previamente tratados con varios esquemas de tratamiento antiretroviral, los cuales experimentaron incremento en la carga viral "de rebote" con su régimen actual (terapia de rescate). Khanna y Tenorio mostraron una pobre supresión de la carga viral en pacientes previamente tratados. Moyle, por lo contrario, estudió pacientes NAIVE que fracasaron a esquemas basados en INNTI + IPs; al 58% de ellos se les administro terapia de rescate con efavirenz y abacavir, demostrando una CV<500copias/mL a las 24 semanas, con 97 células CD4 en promedio. En un estudio abierto de un solo brazo de ABC+ZDV+3TC en pacientes NAIVE que experimentaron rebote en la carga viral con terapia con dos INTIs, Henry et al demostraron supresión viral ligeramente exitosa a las 48 semanas, con mayor probabilidad de fracaso en los pacientes con una carga viral alta al inicio del estudio.
- Dos estudios prospectivos de diseño abierto, examinaron nuevos usos de abacavir: Kirkland encontró una tasa elevada de supresión viral en pacientes NAIVE tratados con ABC+ZDV+3TC dos veces al día, en pacientes recluidos en los cuales se observaba la administración en forma directa (DOT). Chapuis trató a 41 pacientes NAIVE con infección temprana (anticuerpos positivos, conteo promedio de CD4 en 756/mm<sup>3</sup> y carga viral promedio en 28,000copias/mL) durante 72 semanas con esquemas de dos medicamentos, esquema de un INTI + IP (abacavir + amprenavir), encontrando que el 70% de los pacientes disminuyeron su carga viral a un valor <50copias/mL.
- La Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda conservar los regímenes que incluyen inhibidores de la proteasa (IP), usando primeramente aquellos basados en las combinaciones de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) y de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI). El resumen de los regímenes recomendados se muestra en la tabla adjunta:

<b>Régimen</b>	<b>Consideraciones en el embarazo</b>	<b>Principales toxicidades</b>
ZDV/3TC mas EFV <sup>a</sup> ó NVP <sup>a</sup>	Sustituir NVP por EFV en mujeres embarazadas	- ZDV- relacionado con anemia - EFV-asociado a síntomas del SNC - Posible teratogenicidad del EFV - NVP-relacionado con hepatotoxicidad y rash severo
ZDV/3TC/ABC <sup>a</sup>	ABC datos de seguridad limitados	- ZDV-relacionado con anemia - ABC síndrome de hipersensibilidad
ZDV/3TC <sup>b</sup> mas RTV	LPV/r datos de	- ZDV-relacionado con anemia



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

potenciando a un IP o NFV	seguridad limitada NFV: datos de seguridad dan más soporte	- NFV-asociado a diarreas - IDV-relacionado con nefrolitiasis - IP-relacionado con efectos adversos a nivel metabólico
---------------------------	---	--

- ZDV/3TC es la recomendación inicial para el duo de INTIs, basados en su eficacia, toxicidad, experiencia clínica y disponibilidad de formulaciones a dosis fijas. Otros duos de INTIs incluyen d4T/3TC, d4T/ddl y ZDV/ddl dependiendo de las preferencias de cada país. ZDV/d4T nunca deben usarse juntos debido a que antagonizan entre sí.
- RTV-PI incluye IDV/r, LPV/r, y SQV/r.

**COSTOS**

ABACAIR 20 mg/ml X 240 ml	Fco	8mg/kg/12h	0.12	3.243	S/. 10.70	S/. 1.28	S/. 38.53
DIDANOSINA 10 mg/ml X 100 ml	Fco	90mg/m <sup>2</sup> /12h	0.12	21.51	S/. 70.98	S/. 8.52	S/. 255.54
ESTAVUDINA 1mg/ml X 200 ml	Fco	1mg/kg/12h	0.36	20	S/. 66.00	S/. 23.76	S/. 712.80
LAMIVUDINA 50mg/5ml X 240 ml	Fco	4mg/kg/12h	0.12	3.85	S/. 12.71	S/. 1.52	S/. 45.74
NEVIRAPINA 50mg/5ml X 240 ml	Fco	120mg/m <sup>2</sup> /12h	0.15	18	S/. 59.40	S/. 8.91	S/. 267.30
ZIDOVUDINA 50mg/5ml X 240 ml	Fco	100mg/m <sup>2</sup> /12h	0.15	4	S/. 13.20	S/. 1.98	S/. 59.40

Fuente: *II Negociación conjunta de precios de Antiretrovirales en los países de Sudamérica* (Tipo de cambio 3.30)

MEDICAMENTOS	PRECIO 1	PRECIO 2	PRECIO 3	VALOR ESQUEMA POR DIA	VALOR ESQUEMA MENSUAL
ZDV + 3TC + NVP	S/. 1.98	S/. 1.52	S/. 8.91	S/. 12.41	S/. 372.30
ZDV + 3TC + ABC	S/. 1.98	S/. 1.52	S/. 1.28	S/. 4.78	S/. 143.40

**III. CONCLUSIONES**

- Abacavir constituye un nuevo antirretroviral inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (INTI). En estudios en los que se evaluó en combinación con zidovudina y lamivudina (3 INTI) ha mostrado una eficacia comparable a



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

una terapia combinada con inhibidor de proteasa en pacientes naive. En pacientes previamente tratados y pacientes con carga viral >100.000 copias/mL la eficacia ha sido inferior. La eficacia de Abacavir se basa principalmente en resultados de estudios realizados en pacientes adultos no tratados previamente, empleando un régimen de Abacavir 300 mg dos veces al día en combinación con zidovudina y lamivudina.

2. Abacavir es un medicamento que no se encuentra considerado en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente y sí en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS; actualmente existe un solo producto con registro sanitario vigente.
3. El perfil de seguridad de abacavir limita su utilización en pacientes con infección por HIV. La reacción de hipersensibilidad a abacavir constituye el efecto adverso más grave descrito en un 3% de los pacientes tratados, con una mortalidad de 1/10.000 pacientes tratados.
4. En nuestro país se encuentran disponibles las 08 formas farmacéuticas orales de medicamentos antirretrovirales que se encuentran incluidos en el PNME 2005 destinados al uso en pediatría.
5. Los esquemas terapéuticos antirretrovirales que incluyen abacavir suspensión resultan más costo-efectivos que los otros antirretrovirales disponibles en el país, resultando en una disminución del precio en 50% aproximadamente.
6. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de abacavir 50 mg /suspensión, medicamento autorizada por la Estrategia Sanitaria ITS-VIH SIDA: se encuentra justificada para el tratamiento de pacientes naive pediátricos.

#### **IV. BIBLIOGRAFIA**

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en <http://www.whocc.no/atcddd/>
2. Ministerio de Salud del Perú. Base de Datos PERUDIS. Accesado en noviembre del 2005.
3. Organización Mundial de la Salud. 14º Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, con acceso en [http://www.who.int/medicines/publications/EML14\\_SP.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/EML14_SP.pdf)
4. Ministerio de Salud. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005, con acceso en [http://www.minsa.gob.pe/infodigemid/degeco/PNME\\_2005.pdf](http://www.minsa.gob.pe/infodigemid/degeco/PNME_2005.pdf)



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

5. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2005. British National Formulary N° 50. Disponible en <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/>. Accesado Noviembre 2005.
6. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Noviembre del 2005
7. Thompson – Micromedex Drug Information for the Health Care Professional, Volume 1, USP DI 24th Edition, 2005.
8. Sistema electrónico de adquisiciones y contrataciones del Estado (SEACE), accesado en noviembre del 2005 en <http://www.seace.gob.pe/>
9. Ministerio de Salud del Perú. Base de Precios DEAU. Accesado en noviembre del 2005.
10. EMEA Public Statement, EMEA/CHMP/202649/2004, 21 December 2004 (<http://www.emea.eu.int>).
11. (3) Sáez-Llorens X, Nelson Jr RP, Emmanuel P, Wiznia A, Mitchell C, Church JA, et al. and the CNAA3006 Study Team. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine, and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatrics* 2001; 107(1): e4.
12. (19) Pediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) 2002: Comparison of dual nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 733-740.
13. ANON: Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. United States Department of Health and Human Services. Rockville, MD, USA. 2005. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>; Con acceso en Enero del 2005
14. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, Young B, Berger DS, Lim ML, Liao Q, Ross L, Johnson J, Shaefer MS; ESS30009 Study. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects. *J Infect Dis*. 2005 Dec 1;192(11):1921-30. Epub 2005 Oct 25.
15. Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, DeJesus E, Liao Q, Lanier ER, Davis EA, Shaefer M; for the ESS40013 Study Team. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Jul 1;39(3):257-64.
16. Rawlings MK, Thompson MA, Farthing CF, Brown LS, Racine J, Scott RC, Crawford KH, Goodwin SD, Tolson JM, Williams VC, Shaefer MS; NZTA4006 Helping to Enhance Adherence to Antiretroviral Therapy (HEART) Study Team. Impact of an educational program on efficacy and adherence with a twice-daily lamivudine/zidovudine/abacavir regimen in underrepresented HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Oct 1;34(2):174-83.



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

17. Gibb DM, Walker AS, Kaye S, De Rossi A, Ait-Khaled M, Pillay D, Munoz-Fernandez MA, Loveday C, Compagnucci A, Dunn DT, Babiker AG. Evolution of antiretroviral phenotypic and genotypic drug resistance in antiretroviral-naive HIV-1-infected children treated with abacavir/lamivudine, zidovudine/lamivudine or abacavir/zidovudine, with or without nelfinavir (the PENTA 5 trial). *Antivir Ther.* 2002 Dec;7(4):293-303.
18. Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, Jost J, Arasteh K, Bernasconi E, Jeantils V, Cutrell A, Stone C, Purdon S; CNA3002 European Study Team. Intensification of stable background therapy with abacavir in antiretroviral therapy experienced patients: 48-week data from a randomized, double-blind trial. *HIV Med.* 2001 Jan;2(1):27-34.
19. Rozenbaum W, Katlama C, Massip P, Bentata M, Zucman D, Delfraissy JF, Trepo C, David F, Lanier ER, Vavro C, Mamet JP. Treatment intensification with abacavir in HIV-infected patients with at least 12 weeks previous lamivudine/zidovudine treatment. *Antivir Ther.* 2001 Jun;6(2):135-42.
20. Lanier ER, Sturge G, McClernon D, Brown S, Halman M, Sacktor N, McArthur J, Atkinson JH, Clifford D, Price RW, Simpson D, Torres G, Catalan J, Marder K, Power C, Hall C, Romero C, Brew B. HIV-1 reverse transcriptase sequence in plasma and cerebrospinal fluid of patients with AIDS dementia complex treated with Abacavir. *AIDS.* 2001 Apr 13;15(6):747-51.
21. Yuen GJ, Lou Y, Thompson NF, Otto VR, Allsup TL, Mahony WB, Hutman HW. Abacavir/lamivudine/zidovudine as a combined formulation tablet: bioequivalence compared with each component administered concurrently and the effect of food on absorption. *J Clin Pharmacol.* 2001 Mar;41(3):277-88.
22. Saez-Llorens X, Nelson RP Jr, Emmanuel P, Wiznia A, Mitchell C, Church JA, Sleasman J, Van Dyke R, Richardson CG, Cutrell A, Spreen W, Hetherington S. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine, and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated human immunodeficiency virus type 1-infected children. The CNA3006 Study Team. *Pediatrics.* 2001 Jan;107(1):E4.
23. Weller S, Radomski KM, Lou Y, Stein DS. Population pharmacokinetics and pharmacodynamic modeling of abacavir (1592U89) from a dose-ranging, double-blind, randomized monotherapy trial with human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Aug;44(8):2052-60.
24. Katlama C, Clotet B, Plettenberg A, Jost J, Arasteh K, Bernasconi E, Jeantils V, Cutrell A, Stone C, Ait-Khaled M, Purdon S. The role of abacavir (ABC, 1592) in antiretroviral therapy-experienced patients: results from a randomized, double-blind, trial. CNA3002 European Study Team. *AIDS.* 2000 May 5;14(7):781-9.
25. Kline MW, Blanchard S, Fletcher CV, Shenep JL, McKinney RE Jr, Brundage RC, Culnane M, Van Dyke RB, Dankner WM, Kovacs A, McDowell JA, Hetherington S. A phase I study of abacavir (1592U89) alone and in combination with other



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

- antiretroviral agents in infants and children with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 330 Team. Pediatrics. 1999 Apr;103(4):e47.
26. Hughes W, McDowell JA, Shenep J, Flynn P, Kline MW, Yogev R, Symonds W, Lou Y, Hetherington S. Safety and single-dose pharmacokinetics of abacavir (1592U89) in human immunodeficiency virus type 1-infected children. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Mar;43(3):609-15.
  27. Melrou J, Nair V. The antiviral activity, mechanism of action, clinical significancen and resistance of abacavir in the treatment of pediatric AIDS. Curr Pharm Des 2005;11:3847-3852

Lima, 28 de Febrero del 2005

SVL/MHP/mhp