



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 5911

BUENOS AIRES, 20 AGO 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008453-14-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. representante en Argentina de VIIV HEALTHCARE UK LIMITED solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TRICIVIR / ABACAVIR - LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR (COMO SULFATO) 300 mg - LAMIVUDINA 150 mg - ZIDOVUDINA 300 mg, aprobada por Certificado N° 49.552.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN N° 5911

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 205 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TRICIVIR / ABACAVIR – LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR (COMO SULFATO) 300 mg – LAMIVUDINA 150 mg – ZIDOVUDINA 300 mg, aprobada por Certificado Nº 49.552 y Disposición Nº 1439/01, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. representante en Argentina de VIIV HEALTHCARE UK LIMITED, cuyos textos constan de fojas 61 a 135.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1439/01 los prospectos autorizados por las fojas 61 a 85, de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 5911

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 49.552 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008453-14-6

DISPOSICIÓN Nº

nc

5911


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.7.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5.9.1.1** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.552 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. representante en Argentina de VIIV HEALTHCARE UK LIMITED, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

5.

Nombre comercial / Genérico/s: TRICIVIR / ABACAVIR – LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR (COMO SULFATO) 300 mg – LAMIVUDINA 150 mg – ZIDOVUDINA 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1439/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001313-01-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3620/10.-	Prospectos de fs. 61 a 135, corresponde desglosar de fs. 61 a 85.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

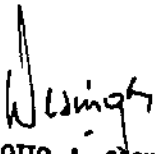
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. representante en Argentina de VIIV HEALTHCARE UK LIMITED, Titular del Certificado de Autorización Nº 49.552 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **20 AGO 2014**

Expediente Nº 1-0047-0000-008453-14-6

DISPOSICIÓN Nº

nc

5911


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.






5911

PROYECTO DE PROSPECTO

TRICIVIR®
ABACAVIR 300 mg
LAMIVUDINA 150 mg
ZIDOVUDINA 300 mg

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Abacavir (como Sulfato de Abacavir)	300,00 mg
Lamivudina	150,00 mg
Zidovudina	300,00 mg
Celulosa microcristalina	464,25 mg
Glicolato de almidón sódico, tipo A	64,50 mg
Estearato de magnesio	20,25 mg
Opadry Verde 03B11434	21,00-35,00 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antiviral de uso sistémico para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y combinaciones. (Código ATC: J05AR04).

INDICACIONES

Tricivir® está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH en adultos).

Esta combinación fija reemplaza a los tres componentes (abacavir, lamivudina y zidovudina) usados separadamente en dosis similares. Se recomienda iniciar el tratamiento con abacavir, lamivudina y zidovudina en forma separada durante las primeras 6-8 semanas (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**). Se recomienda que la elección de esta combinación fija debe estar basada no sólo en el criterio de adherencia potencial, sino principalmente en las expectativas de eficacia y en el riesgo relacionado con los tres análogos nucleosídicos.

La demostración de los beneficios de **Tricivir®** está principalmente basada en los resultados de estudios realizados en pacientes no tratados previamente o pacientes con enfermedad no avanzada con experiencia moderada con antirretrovirales.

En pacientes con alta carga viral (>100.000 copias/ml) la elección de la terapia necesita especial consideración.


En general la supresión virológica con este régimen triple de nucleósidos podría ser inferior a la que se obtiene con otras multiterapias, en particular incluyendo inhibidores de la proteasa potenciados o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, por lo tanto el uso de **Tricivir®** debe ser considerado únicamente en circunstancias especiales (por ej. co-infección con tuberculosis).

Antes de iniciar el tratamiento con abacavir en pacientes infectados por el VIH, independientemente de su origen racial, se debería llevar a cabo la detección de la portación del alelo HLA-B*5701. También se recomienda dicha detección antes del reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado HLA-B*5701 desconocido, que previamente han tolerado abacavir (ver "Tratamiento luego de una interrupción de la terapia con **Tricivir®**"). No debe usarse abacavir en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701, a menos que no exista otra opción terapéutica disponible para los mismos, en base a los antecedentes de tratamientos previos y a los estudios de resistencia (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS Y REACCIONES ADVERSAS**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción: abacavir, lamivudina y zidovudina son todos análogos nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa reversa (INTRs), y son potentes inhibidores selectivos del VIH-1 y VIH-2.


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571



5911



Los tres productos medicinales son metabolizados secuencialmente por las quinasas intracelulares, formándose los respectivos 5'-trifosfatos (TP). Lamivudina-TP, carbovir-TP (la forma trifosfato activa del abacavir) y zidovudina-TP son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa reversa del VIH. No obstante, su principal actividad antivírica tiene lugar a través de la incorporación de la forma monofosfato a la cadena del ADN del virus, lo que conduce a la terminación de la cadena. Los trifosfatos de abacavir, lamivudina y zidovudina tienen una afinidad considerablemente menor por las ADN-polimerasas de la célula huésped.

Se ha demostrado que lamivudina tiene una elevada sinergia con zidovudina, inhibiendo la replicación del VIH en cultivos celulares. El abacavir tiene sinergia *in vitro* en combinación con nevirapina y zidovudina, y se ha demostrado que es aditivo en asociación con didanosina, estavudina y lamivudina.

Resistencia *in vitro*: la resistencia del HIV-1 a lamivudina implica el desarrollo de un cambio de aminoácido M184I o, más frecuentemente, M184V cercano al sitio activo de la transcriptasa reversa (TR) viral.

Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 resistentes a abacavir y se han relacionado con cambios genotípicos específicos de la región codónica de la transcriptasa reversa (TR) (codones M184V, K65R, L74V y Y115F). La resistencia del virus al abacavir se desarrolla de forma relativamente lenta *in vitro*, necesitando múltiples mutaciones para alcanzar un incremento clínicamente significativo en la CI_{50} sobre el virus de tipo salvaje.

Resistencia *in vivo* (pacientes no tratados previamente): las variantes M184V ó M184I surgen en pacientes infectados con HIV-1 tratados con terapia anti-retroviral conteniendo lamivudina. En un estudio clínico pivotal con 3TC[®] (combinación de dosis fija de lamivudina y zidovudina) la mayoría de los pacientes que experimentaron fracaso virológico con un régimen que contenía abacavir no mostraron ningún cambio relacionado con INTR respecto al estado basal (15%) o solamente la selección M184V ó M184I (78%). La frecuencia de la selección general para M184V ó M184I fue alta (85%), y no se observó selección de L74V, K65R y Y115F (Ver tabla). También se encontraron mutaciones de análogos de timidina (TAMs por sus siglas en inglés), que fueron seleccionadas por zidovudina (8%).

Tratamiento	Abacavir + 3TC [®]
Cantidad de pacientes	282
Cantidad de fracasos virológicos	43
Cantidad de genotipos en tratamiento	40 (100%)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85%)
TAMs ¹	3 (8%)

¹ Cantidad de pacientes con ≥ 1 TAM (mutaciones de análogos de timidina).

Se podrían seleccionar TAMs cuando se asocian análogos de timidina al tratamiento con abacavir. En un meta análisis de 6 estudios clínicos, no se seleccionaron TAMs por regímenes que contenían abacavir sin zidovudina (0/127), sino por regímenes que contenían abacavir y el análogo de timidina zidovudina (22/86, 26%). Adicionalmente, se redujo la selección de L74V y K65R cuando se administró conjuntamente con zidovudina (K65R: sin zidovudina: 13/127, 10%; con zidovudina: 1/86, 1%; L74V: sin zidovudina: 51/127, 40%; con zidovudina: 2/86, 2%).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571

5911




Resistencia in vivo (pacientes tratados previamente): Las variaciones M184V y M184I surgen en pacientes infectados con HIV-1 tratados con terapia antirretroviral que contiene lamivudina y confieren resistencia de alto nivel a lamivudina. Los datos *in vitro* tienden a sugerir que la continuación de lamivudina en un régimen antirretroviral a pesar del desarrollo de M184V puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a la alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy limitados y no permiten obtener conclusiones confiables en este campo. De todos modos, se debe preferir el inicio de INTRs susceptibles siempre debe preferirse al mantenimiento de terapia con lamivudina. Por lo tanto, el mantenimiento de la terapia con lamivudina a pesar de la aparición de la mutación M184V debe ser considerada solo en casos donde no hay otros INTRs activos disponibles. Del mismo modo, la presencia de TAMs da lugar al surgimiento de resistencia a Zidovudina.

Se ha demostrado una reducción de la susceptibilidad a abacavir clínicamente significativa en aislados clínicos de pacientes con replicación viral no controlada que han sido pretratados y son resistentes a otros inhibidores de nucleósido. En un meta análisis de cinco ensayos clínicos donde se añadió abacavir para intensificar el tratamiento, de 166 pacientes, 123 (74%) presentaron M184V/I, 50 (30%) presentaron T215Y/F, 45 (27%) presentaron M41L, 30 (18%) presentaron K70R y 25 (15%) presentaron D67N. K65R estuvo ausente y L74V e Y115F fueron poco frecuentes ($\geq 3\%$). El modelo de regresión logística del valor predictivo para el genotipo (ajustado según el ARN del VIH-1 plasmático basal [ARNv], el recuento de células CD4+, la cantidad y duración de los tratamientos antirretrovirales previos) mostró que la presencia de 3 o más mutaciones asociadas a resistencia a INTR se relacionó con la respuesta reducida en la Semana 4 ($p=0,015$) ó 4 ó más mutaciones en la Semana 24 ($p<0,012$). Adicionalmente, el complejo de inserción 69 o las mutaciones Q151M, generalmente encontradas en combinación con A62V, V75I, F77L y F116Y, causan un alto nivel de resistencia a abacavir.

Estado basal de la mutación de la transcriptasa reversa	Semana 4 (n = 166)		
	n	Mediana del cambio de ARNv (\log_{10} c/ml)	Porcentaje con <400 copias/ml de ARNv
Ninguna	15	-0,96	40%
M184V sola	75	-0,74	64%
Una mutación asociada a INTR	82	-0,72	65%
Dos mutaciones asociadas a INTR	22	-0,82	32%
Tres mutaciones asociadas a INTR	19	-0,30	5%
Cuatro o más mutaciones asociadas a INTR	28	-0,07	11%

Resistencia fenotípica y resistencia cruzada: La resistencia fenotípica a abacavir requiere M184V con al menos otra mutación seleccionada por abacavir, o M184V con múltiples TAMs. La resistencia cruzada fenotípica a otros INTR con la mutación M184V ó M184I sola es limitada. Zidovudina, didadosina, estavudina y tenofovir mantienen su actividad antirretroviral frente a esas variantes del VIH-1. La presencia de M184V con K65R provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, tenofovir, didadosina y lamivudina, mientras que M184V con L74V provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, didadosina y lamivudina. La presencia de M184V con Y115F provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir y lamivudina. El empleo adecuado de abacavir puede realizarse siguiendo los algoritmos de resistencia actualmente recomendados.

No es probable la aparición de resistencias cruzadas entre abacavir, lamivudina o zidovudina y antirretrovirales de otras clases, por ej. IPs o INNTRs.


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Maria Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571

5911



Experiencia clínica

En un estudio clínico controlado por placebo aleatorizado, doble ciego, se comparó la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina con la combinación de indinavir, lamivudina y zidovudina en pacientes no tratados previamente. Debido a la alta proporción de abandono prematuro de la terapia (42% de los pacientes abandonaron el tratamiento aleatorizado en la semana 48), no se pudo llegar a una conclusión definitiva con respecto a la equivalencia entre los regímenes de tratamiento en la semana 48. Aunque se observó un efecto antiviral similar entre los regímenes que contenían abacavir e indinavir en términos de la proporción de pacientes con carga viral indetectable (≤ 400 copias/ml; análisis de la población con intención de tratamiento (ITT), 47% versus 49%; como análisis de población tratada (AT), 86% versus 94% para las combinaciones de abacavir e indinavir respectivamente), los resultados favorecieron la combinación de indinavir, particularmente en el grupo de pacientes con alta carga viral (> 100.000 copias/ml al inicio; ITT, 46% versus 55%; AT, 84% versus 93% para abacavir e indinavir respectivamente).

ACTG5095 fue un ensayo, aleatorizado (1:1:1), doble ciego, controlado con placebo, llevado a cabo en 1147 adultos infectados por el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales, que comparó 3 regímenes de tratamiento: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC[®]), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) frente a ZDV/3TC[®]/EFV frente a ZDV/3TC[®]/ABC. Tras una mediana de seguimiento de 32 semanas, la triple terapia con los 3 nucleósidos ZDV/3TC[®]/ABC mostró ser virológicamente inferior a los otros dos grupos a pesar de la carga viral basal ($< o >$ de 100.000 copias /ml) con un 26% de individuos en el grupo de ZDV/3TC[®]/ABC, un 16% en el grupo de ZDV/3TC[®]/EFV y un 13% en el grupo de la cuádruple terapia, categorizados como que tenían fracaso virológico (VIH ARN > 200 copias/ml). En la semana 48 la proporción de pacientes con VIH ARN < 50 copias/ml fue de 63%, 80% y 86% para los grupos tratados con ZDV/3TC[®]/ABC, ZDV/3TC[®]/EFV y ZDV/3TC[®]/ABC/EFV, respectivamente. En este momento del estudio el Comité de Monitorización de Datos de Seguridad interrumpió el grupo tratado con ZDV/3TC[®]/ABC basándose en la alta proporción de pacientes con fracaso virológico. Los grupos restantes continuaron en un ensayo ciego. Tras una mediana de seguimiento de 144 semanas, un 25% de los individuos del grupo de ZDV/3TC[®]/ABC/EFV y un 26% en el de ZDV/3TC[®]/EFV fueron categorizados como que tenían fracaso virológico. No hubo diferencia significativa en el tiempo entre los dos grupos hasta el primer fracaso virológico ($p=0,73$; prueba del orden logarítmico). En este estudio, la incorporación de ABC a ZDV/3TC[®]/EFV no mejoró significativamente la eficacia.


		ZDV/3TC [®] /ABC	ZDV/3TC [®] /EFV	ZDV/3TC [®] /ABC/EFV
Fracaso virológico (VIH ARN > 200 copias/ml)	32 semanas	26%	16%	13%
	144 semanas	-	26%	25%
Éxito virológico (48 semanas VIH ARN < 50 copias/ml)		63%	80%	86%

En un ensayo clínico en curso de 16 semanas en pacientes no tratados con anterioridad, se demostró que la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina presentaba un efecto antiviral similar al de la combinación de nelfinavir, lamivudina y zidovudina.

En pacientes no tratados anteriormente con antirretrovirales, la combinación triple de abacavir, lamivudina y zidovudina fue superior, en términos de la durabilidad de la respuesta relativa a la carga viral durante 48 semanas, a la lamivudina y la zidovudina. En una población de pacientes similar, se demostró la durabilidad de la respuesta antiviral a lo largo de 120 semanas en, aproximadamente, el 70% de los pacientes.

En un pequeño estudio piloto con diseño abierto, en curso, realizado en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales, que recibieron la combinación de abacavir, lamivudina, zidovudina y efavirenz, la proporción de pacientes con una carga viral no detectable (< 400 copias/ml) fue aproximadamente del 90%, y el 80% tenían < 50 copias/ml al cabo de 24 semanas de tratamiento.

En pacientes con una carga viral baja basal (< 5.000 copias/ml) y una exposición moderada al tratamiento antirretrovírico, la adición de abacavir al tratamiento previo incluyendo lamivudina y zidovudina produjo un impacto moderado en la carga viral al cabo de 48 semanas.


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571

5911



Actualmente no se dispone de datos sobre el uso de Tricivir® en pacientes intensamente tratados previamente, pacientes que fracasaron con otras terapias o pacientes con enfermedad avanzada (células CD₄ <50 células/mm³).

El grado de beneficio de esta combinación de análogos de nucleósidos en pacientes intensamente pretratados dependerá de la naturaleza y duración del tratamiento anterior, que podría haber seleccionado variantes del VIH-1 con resistencia cruzada al abacavir, lamivudina o zidovudina.

Actualmente se dispone de un número de datos insuficientes sobre la eficacia y seguridad del Tricivir® al ser administrado concomitantemente con INNTR, o con IPs.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Abacavir, lamivudina y zidovudina son rápidamente y bien absorbidas en el tracto intestinal tras su administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta de abacavir, lamivudina y zidovudina por vía oral en el adulto es de alrededor del 83%, 80% a 85% y 60% a 70%, respectivamente.

En un estudio farmacocinético realizado en pacientes infectados con el VIH-1, los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio de abacavir, lamivudina y zidovudina fueron similares tanto cuando se administró Tricivir® solo, como cuando se administraron comprimidos de lamivudina y zidovudina combinados con abacavir; los parámetros obtenidos en estado de equilibrio fueron también similares a los valores obtenidos en el estudio de bioequivalencia de Tricivir® en voluntarios sanos.

Un estudio de bioequivalencia comparó Tricivir® con 300 mg de abacavir, 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina administrados conjuntamente. También se estudió el efecto de los alimentos sobre la velocidad y grado de absorción. Se demostró que Tricivir® era bioequivalente a 300 mg de abacavir, 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina administrados en comprimidos por separado, en lo que se refiere a los valores de ABC_{0-∞} y la C_{máx}. Los alimentos disminuyeron la tasa de absorción de Tricivir® (leve disminución del C_{máx}, media 18 a 32%) y aumentó el t_{máx} (aproximadamente 1 hora) pero no el grado de absorción (ABC_{0-∞}). Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes y Tricivir® puede tomarse con o sin comida.

A dosis terapéuticas (un comprimido de Tricivir® dos veces al día) en pacientes, las medias (CV) de las C_{máx} plasmáticas en equilibrio estacionario de abacavir, lamivudina y zidovudina son de 3,49 µg/ml (45%), 1,33 µg/ml (33%) y 1,56 µg/ml (83%), respectivamente. Los valores correspondientes de la C_{min} para abacavir no pudieron establecerse y son de 0,14 µg/ml (70%) para lamivudina y 0,01 µg/ml (64%) para zidovudina. Las ABCs medias (CV) para abacavir, lamivudina y zidovudina durante un intervalo de dosificación de 12 horas son de 6,39 µg.h/ml (31%), 5,73 µg.h/ml (31%) y 1,50 µg.h/ml (47%), respectivamente.

Se observó un modesto incremento en C_{máx} (28%) para zidovudina cuando se administró con lamivudina, sin embargo la exposición total (ABC) no varió significativamente. La zidovudina no tiene efecto sobre la farmacocinética de la lamivudina. Se observa un efecto de abacavir sobre zidovudina (C_{máx} reducido 20%) y sobre lamivudina (C_{máx} reducido 35%).

Distribución

Los estudios realizados con abacavir, lamivudina y zidovudina administrados por vía intravenosa mostraron que el volumen aparente medio de distribución es 0,8; 1,3 y 1,6 l/kg, respectivamente. La lamivudina presenta una farmacocinética lineal a la escala de dosis terapéuticas y presenta una unión limitada con la principal proteína plasmática, la albúmina (<36% de albúmina sérica *in vitro*). La unión de zidovudina con las proteínas plasmáticas es del 34% al 38%. Los estudios *in vitro* de la unión con las proteínas plasmáticas indican que el abacavir solamente se une en una proporción baja a moderada (aproximadamente un 49%) con las proteínas plasmáticas humanas, a concentraciones terapéuticas. Esto indica una baja probabilidad de interacciones con otros productos medicinales por el desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.

No se prevén por lo tanto con Tricivir® interacciones con productos medicinales que involucren un desplazamiento al sitio de unión.

Los datos demuestran que abacavir, lamivudina y zidovudina penetran en el sistema nervioso central (SNC) y alcanzan al líquido cefalorraquídeo (LCR). Las relaciones medias de las concentraciones séricas de lamivudina y zidovudina /LCR a las 2 - 4 horas después de su administración por vía oral, fueron


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Barregue
Co-Directora Técnica
M.P. 16571

5911



aproximadamente de 0,12 y 0,5 respectivamente. Se desconoce el verdadero grado de penetración de la lamivudina al SNC y su relación con la eficacia clínica.

Los estudios realizados con abacavir demuestran una relación LCR/ABC plasmática de 30% a 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas fueron 9 veces mayores que la CI_{50} de abacavir de 0,08 mcg/ml ó 0,26 μ M cuando se administraron 600 mg de abacavir dos veces por día.

Metabolismo

El metabolismo de lamivudina es una vía de eliminación menor. La lamivudina es predominantemente depurada por excreción renal, como lamivudina inalterada. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros fármacos es escasa debido a la baja magnitud de metabolización hepática (5% al 10%) y unión a las proteínas plasmáticas.

El 5'-glucurónido de la zidovudina es el principal metabolito, tanto en el plasma como en la orina, representando aproximadamente un 50% a 80% de la dosis administrada eliminada por excreción renal. Se ha identificado al 3'-amino-3'-desoxitimidina (AMT) como metabolito de la zidovudina luego de su administración por vía intravenosa.

El abacavir es principalmente metabolizado por el hígado, excretándose por vía renal aproximadamente el 2% de la dosis administrada en forma del compuesto inalterado. Las principales vías de metabolismo en el ser humano son a través de la alcohol-deshidrogenasa y por glucuronidación, que produce el ácido 5'-carboxílico y el 5'-glucurónido, y que representan alrededor del 66% de la dosis excretada por la orina.

Eliminación

La vida media de eliminación observada de lamivudina es de 5 a 7 horas.

La depuración sistémica media de la lamivudina es aproximadamente de 0,32 l/h/kg, siendo predominantemente renal (>70%) a través del sistema de transporte catiónico orgánico.

Los estudios realizados en pacientes con compromiso renal demostraron que la eliminación de la lamivudina es afectada por la disfunción renal. Debe reducirse la dosis en pacientes con una depuración de la creatinina de ≤ 50 ml/minuto (*ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN*).

En los estudios de zidovudina por vía intravenosa, la vida media plasmática terminal promedio fue de 1,1 horas, y la depuración sistémica media fue de 1,6 l/h/kg. La depuración renal de la zidovudina se estima ser 0,34 l/h/kg, lo que indica filtración glomerular y secreción tubular activa por los riñones. Las concentraciones de zidovudina se encuentran aumentadas en pacientes con insuficiencia renal avanzada.

La vida media promedio de abacavir es de alrededor de 1,5 hs. Tras la administración de dosis múltiples de 300 mg de abacavir dos veces al día por vía oral, no se produce una acumulación importante del fármaco. La eliminación de abacavir tiene lugar por metabolismo hepático, con excreción posterior de metabolitos, principalmente en la orina. Los metabolitos y el abacavir inalterado en la orina representan alrededor del 83% de la dosis administrada, y el resto se elimina por las heces.

Poblaciones especiales

Pacientes con alteración hepática

No hay datos disponibles sobre el uso de **Tricivir**[®] en pacientes con alteración hepática. La limitada información sobre pacientes con cirrosis sugiere que puede darse una acumulación de la zidovudina en pacientes con daño hepático, debido a una glucuronidación disminuida. Los datos obtenidos de pacientes con un compromiso hepático de moderado a severo muestran que la farmacocinética de la lamivudina no es afectada en forma significativa por la disfunción hepática. Abacavir es metabolizado principalmente por el hígado. Se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con alteración hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) recibiendo una dosis única de 600 mg. Los resultados indicaron que, por término medio, el ABC de abacavir aumentó 1,89 veces (1,32; 2,70) y que la vida media de eliminación de abacavir aumentó 1,58 veces (1,22; 2,04). No es posible una recomendación acerca de reducción de la dosis en pacientes con alteración hepática leve debido a la variabilidad sustancial de la exposición a abacavir en este grupo de pacientes. No se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. Se supone que las concentraciones plasmáticas de abacavir en estos pacientes sean variables y se incrementen sustancialmente. **Tricivir**[®] está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (*ver CONTRAINDICACIONES*).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

5911

Pacientes con alteración renal La vida media de eliminación observada para lamivudina es de 5 a 7 hs. La depuración sistémica promedio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con depuración predominantemente renal (>70%) vía el sistema de transporte catiónico orgánico.

Los estudios realizados en pacientes con compromiso renal demostraron que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal.

En estudios realizados con zidovudina administrada vía intravenosa, la vida media plasmática terminal promedio fue 1,1 hs. y la depuración sistémica promedio fue 1,6 l/h/kg. La depuración renal de zidovudina se estima en 0,34 l/h/kg, indicando filtración glomerular y secreción tubular activa por los riñones. Las concentraciones de zidovudina están incrementadas en pacientes con insuficiencia renal avanzada.

El abacavir es metabolizado principalmente por el hígado, excretándose por la orina en forma de compuesto inalterado aproximadamente el 2% de la dosis administrada.

La farmacocinética del abacavir en pacientes con enfermedad renal en fase terminal es parecida a la de los pacientes con una función renal normal, y por lo tanto, no se requiere una reducción de la dosis en pacientes con compromiso renal.

Dado que podría ser necesario ajustar las dosis de lamivudina y zidovudina, se recomienda administrar en forma separada zidovudina, lamivudina y abacavir a pacientes con una función renal disminuida (depuración de la creatinina de ≤ 50 ml/minuto).

Tricivir® está contraindicado en pacientes con enfermedad renal terminal (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Ancianos

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes mayores de 65 años.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

El tratamiento debe ser instituido por un facultativo con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

La dosis oral recomendada de **Tricivir®** en adultos (18 años en adelante) es un comprimido dos veces al día.

Tricivir® puede tomarse con o sin alimentos.

Cuando se indicara la suspensión del tratamiento con uno de los principios activos de **Tricivir®**, o cuando fuera necesaria una reducción de la dosis, se encuentran disponibles preparaciones por separado de abacavir (Ziagenavir), lamivudina (3TC®) y zidovudina.

Insuficiencia renal

Mientras que no es necesario un ajuste de dosis de abacavir en pacientes con disfunción renal, las concentraciones de lamivudina y zidovudina están aumentadas en pacientes con compromiso renal debido a una depuración disminuida. Por lo tanto, dado que puede ser necesario un ajuste de la dosis de lamivudina o zidovudina en pacientes con compromiso renal, se recomienda que se administren preparaciones por separado de abacavir, lamivudina y zidovudina a pacientes con la función renal reducida (depuración de creatinina ≤ 50 ml/min).

Los médicos deberán remitirse al prospecto individual de estos productos medicinales.

Tricivir® no debería ser administrado a pacientes con daño renal terminal (Ver **CONTRAINDICACIONES y Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia Hepática **Tricivir®** está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (Ver **CONTRAINDICACIONES y Propiedades farmacocinéticas**).


Ancianos

No hay datos farmacocinéticos en la actualidad sobre pacientes de más de 65 años de edad.

Se recomienda tener un cuidado especial en el caso de este grupo etario debido a los cambios asociados con la edad, tales como la disminución de la función renal y alteraciones de los parámetros hematológicos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Tricivir®** en niños. No hay información disponible.


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Carregue
Co-Directora Técnica
M.P. 15571



5911



Ajustes posológicos en pacientes con reacciones hematológicas adversas

Podría ser necesario ajustar la dosis de zidovudina si el nivel de hemoglobina desciende por debajo de 9 g/dl ó 5,59 mmol/l, o si el recuento de neutrófilos descendiera a menos de $1,0 \times 10^9/l$ (Ver **CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**). Dado que no se pueden hacer ajustes de dosis de **Tricivir**[®], deberán administrarse preparados separados de abacavir, zidovudina y lamivudina a estos pacientes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Ver la información **SOBRE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD** en las secciones **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS**.

Tricivir[®] está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal terminal.

Tricivir[®] está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Debido a la presencia del principio activo zidovudina, **Tricivir**[®] está contraindicado en pacientes con recuento de neutrófilos anormalmente bajo ($<0,75 \times 10^9/l$), o niveles de hemoglobina anormalmente bajos ($<7,5$ g/dl ó 4,65 mmol/l) (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Las precauciones y advertencias especiales relevantes para abacavir, lamivudina y zidovudina están incluidas en esta sección. No hay precauciones y advertencias adicionales relevantes para la combinación **Tricivir**[®].

Reacción de hipersensibilidad (Ver **REACCIONES ADVERSAS**)

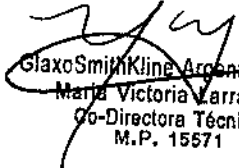
En un estudio clínico, el 3,4% de los sujetos con un estatus HLA-B*5701 negativo que recibieron abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad.

Estudios han mostrado que la portación del alelo HLA-B*5701 está asociada con un aumento significativo del riesgo de una reacción de hipersensibilidad al abacavir. En base a los datos de un estudio prospectivo CNA106030 (PREDICT-1), la detección antes del inicio del tratamiento del alelo HLA-B*5701 evitando subsecuentemente el uso del abacavir en pacientes con este alelo, redujo en forma significativa la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al abacavir. En poblaciones similares a las incluidas en el estudio PREDICT-1 se estimó que del 48% al 61% de los pacientes con el alelo HLA-B*5701 desarrollarán una reacción de hipersensibilidad en el transcurso del tratamiento con abacavir, comparado con un 0% a 4% de los pacientes que no poseen el alelo HLA-B*5701.

Estos resultados son consistentes con aquellos obtenidos de ensayos retrospectivos previos.

Como consecuencia, antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se deberían considerar realizar exámenes para la detección de la portación del alelo HLA-B*5701 en los pacientes infectados con VIH, independientemente de su origen racial. Se recomienda la detección antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con estado HLA-B*5701 desconocido, que previamente han tolerado abacavir (Ver **Tratamiento luego de la interrupción de la terapia con Tricivir**[®]). En base a los antecedentes de tratamiento y exámenes de resistencia abacavir no debería ser usado en pacientes portadores conocidos del alelo HLA-B*5701 a menos que no exista otra opción terapéutica para estos pacientes (Ver **INDICACIONES**).

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base para la toma de decisiones clínicas. Hay que destacar que entre los pacientes con sospechas de reacciones de hipersensibilidad, una proporción no era portador del HLA-B*5701. Por lo tanto, aún en ausencia del alelo HLA-B*5701, es importante suspender el tratamiento con abacavir en forma permanente y no reinstaurarlo si la reacción de hipersensibilidad a abacavir no puede desestimarse en términos clínicos, debido al potencial de reacciones severas o incluso fatales.


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Varrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571



5911



Los exámenes con parches en la piel se han empleado como herramienta de investigación para el ensayo PREDICT-1, pero no tienen utilidad en el tratamiento clínico de los pacientes y por tanto no deben usarse en el ámbito clínico.

- **Descripción clínica**

Las reacciones de hipersensibilidad se caracterizan por la aparición de síntomas indicativos de que varios órganos se encuentran afectados. En casi todas las reacciones de hipersensibilidad aparecerán fiebre y/o erupción como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas de hipersensibilidad pueden incluir signos y síntomas respiratorios tales como disnea, dolor de garganta, tos y hallazgos anormales en radiografías torácicas (predominantemente infiltrados, que pueden ser localizados), síntomas gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal, **y pueden conducir a un diagnóstico equivocado de la hipersensibilidad como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis), o gastroenteritis.** Otros signos o síntomas frecuentemente observados de la reacción de hipersensibilidad pueden incluir letargo o malestar y síntomas musculoesqueléticos (mialgia, raramente miolisis, artralgia). Los síntomas relacionados con esta reacción de hipersensibilidad empeoran al continuar el tratamiento y pueden poner en peligro la vida del paciente. Generalmente, estos síntomas se resuelven al suspender la administración de abacavir.

- **Tratamiento clínico**

Los síntomas de la reacción de hipersensibilidad aparecen generalmente dentro de las primeras seis semanas después del inicio del tratamiento con abacavir, **aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia.** Los pacientes deberán ser monitoreados estrictamente especialmente durante los primeros dos meses de tratamiento con **Tricivir®**, con consultas médicas cada dos semanas.

Independientemente de su condición HLA-B*5701, los pacientes a los que se diagnostique reacciones de hipersensibilidad durante el tratamiento **DEBEN suspender inmediatamente el tratamiento con Tricivir®.**

NUNCA SE DEBE reiniciar el tratamiento con Tricivir® o con cualquier otro medicamento conteniendo abacavir (por ejemplo Kivexa®, Ziagenavir) en pacientes en los que se haya suspendido la terapia debido a una reacción de hipersensibilidad. El reinicio del tratamiento con abacavir después de una reacción de hipersensibilidad resulta en un rápido retorno de los síntomas en cuestión de horas. Esta recurrencia es usualmente más severa que la que se presentó inicialmente y puede incluir hipotensión con riesgo de vida, y muerte.

Para evitar una demora en el diagnóstico y minimizar el riesgo de una reacción de hipersensibilidad que ponga en peligro la vida del paciente, **Tricivir®** debe ser suspendido permanentemente en caso de no poder determinar si se trata de una reacción de hipersensibilidad, inclusive cuando otros diagnósticos sean posibles (enfermedad respiratoria, cuadro pseudogripal, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos). Es necesario un cuidado especial para aquellos pacientes que están comenzando simultáneamente un tratamiento con **Tricivir®** y otros medicamentos que producen toxicidad cutánea (como los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa-INNTRs-). Esto se debe a que podría dificultarse la diferenciación entre las erupciones cutáneas inducidos por estos productos y las reacciones de hipersensibilidad debidas al abacavir.

- **Tratamiento luego de la interrupción de la terapia con Tricivir®**

Independientemente de la condición HLA-B*5701 del paciente, si por alguna razón la terapia con **Tricivir®** ha sido suspendida y su reinicio está bajo consideración, se debe evaluar la razón de la suspensión para determinar si el paciente tuvo síntomas de una reacción de hipersensibilidad. **Si no puede descartar una reacción de hipersensibilidad, no se debe reiniciar el tratamiento con Tricivir® o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Kivexa®, Ziagenavir).**

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad de un comienzo súbito, incluyendo reacciones potencialmente mortales luego del reinicio con abacavir en pacientes que habían tenido solo uno de los síntomas principales de hipersensibilidad a abacavir (erupción cutánea, fiebre, síntomas gastrointestinales, síntomas respiratorios o sintomatología constitucional como letargo y malestar) anterior a la suspensión de la terapia con abacavir. El síntoma aislado más frecuente de una reacción de hipersensibilidad fue una erupción cutánea. En muy raras ocasiones se han



5911

reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que habían reiniciado la terapia y no habían tenido previamente ningún síntoma de una reacción de hipersensibilidad (es decir, pacientes que anteriormente fueron considerados como tolerantes a abacavir). En ambos casos si se ha decidido reiniciar la terapia con **Tricivir**® la misma debe ser realizada bajo estricta vigilancia médica. Se recomienda la realización de los exámenes para la detección de la portación del alelo HLA-B*5701 previo al reinicio del tratamiento con abacavir en pacientes con estado HLA-B*5701 desconocido que previamente han tolerado abacavir. No se recomienda el reinicio del tratamiento con abacavir en aquellos pacientes cuyo test para HLA-B*5701 resultó positivo y sólo debe considerarse bajo circunstancias excepcionales cuando el beneficio potencial supere al riesgo y con una cuidadosa supervisión médica.

• **Información esencial para el paciente**

Los médicos deben asegurarse de que los pacientes están completamente informados acerca de la siguiente información sobre las reacciones de hipersensibilidad:

-Los pacientes deben estar advertidos de la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad a abacavir que podría resultar en una reacción que represente un riesgo para la vida o muerte y que el riesgo de una reacción de hipersensibilidad se incrementa si son HLA-B*5701 positivos.

-Los pacientes deben ser informados que aun siendo HLA-B*5701 negativos también pueden experimentar una reacción de hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto CUALQUIER paciente que desarrolle signos o síntomas relacionados con una posible reacción de hipersensibilidad **DEBEN COMUNICARSE CON SU MÉDICO INMEDIATAMENTE.**

-Debe recordarse a los pacientes hipersensibles a abacavir que nunca deben volver a tomar **Tricivir**® o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Kivexa® o Ziagenavir), independientemente de su condición HLA-B*5701.

-Para evitar el reinicio de la terapia con **Tricivir**®, debe solicitarse a los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad que devuelvan los comprimidos no utilizados a su médico o farmacéutico y soliciten asesoramiento.

-Los pacientes que hayan suspendido la terapia con **Tricivir**® por alguna razón, y particularmente si fue debido a posibles reacciones adversas o enfermedad, deben ser aconsejados de consultar a su médico antes de reiniciar la terapia.

-Se debe informar a los pacientes acerca de la importancia de tomar **Tricivir**® regularmente.

-Se debe recordar a cada paciente leer la Información para el paciente contenida en la caja de **Tricivir**® y retirar la Tarjeta de Alerta incluida en el estuche, y llevarla siempre consigo.

Acidosis láctica

Se han reportado casos de acidosis láctica asociados con severa hepatomegalia y esteatosis hepática tras el uso de análogos nucleosídicos. Los síntomas iniciales (hiperlactemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora).

La acidosis láctica tiene una mortalidad alta y puede estar asociada con pancreatitis, fallo hepático o renal.

La acidosis láctica ocurre generalmente después de pocos o varios meses de tratamiento.

Se debe interrumpir el tratamiento con análogos de nucleósidos si aparece hiperlactemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas.

Se debe tener precaución al administrar análogos nucleosídicos a cualquier paciente (particularmente mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis o cualquier otro factor de riesgo conocido de enfermedad hepática y esteatosis (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes con infección con hepatitis C concomitante y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un riesgo especial.

Estos pacientes deben ser estrictamente vigilados.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larregue
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleótido y nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Han habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactemia, hiperlipasemia). Estas reacciones adversas son a menudo transitorias. 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, deben 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.

Lipodistrofia

El tratamiento antirretroviral combinado se han asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estas reacciones adversas a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo tales como la edad avanzada y con factores relacionados con el fármaco tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Reacciones adversas hematológicas

Puede esperarse que aparezcan anemia, neutropenia y leucopenia (habitualmente secundaria a la neutropenia) en pacientes que reciben zidovudina. Estos efectos suceden con mayor frecuencia a las dosis más elevadas de zidovudina (1.200 a 1.500 mg/día) y en pacientes con la función medular reducida antes del tratamiento, especialmente en presencia de una infección avanzada por VIH. Por lo tanto, deberán vigilarse cuidadosamente los parámetros hematológicos de los pacientes que tomen **Tricivir**[®] (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Estos efectos hematológicos no suelen observarse antes de las cuatro a seis semanas de tratamiento. En el caso de los pacientes con una infección avanzada y sintomática por el VIH, se recomienda generalmente que se realicen análisis de sangre por lo menos cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento, y por lo menos una vez al mes de allí en adelante.

En pacientes con una infección temprana con el VIH, las reacciones adversas hematológicas son infrecuentes. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo, cada mes o cada tres meses.

Adicionalmente, podría ser necesario ajustar la dosis de zidovudina si aparecieran una anemia severa o mielosupresión durante el tratamiento con **Tricivir**[®], o en pacientes con un compromiso ya existente de la médula ósea (por ej.: hemoglobina <9 g/dl ó 5,59 mmol/l o un recuento de neutrófilos <1,0 x 10⁹/l) (Ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**). Dado que no es posible ajustar la dosis de **Tricivir**[®], deberán usarse preparados de abacavir, lamivudina, y zidovudina por separado. Los médicos deben consultar la información de prescripción individual para estos medicamentos.

Pancreatitis

Raramente han aparecido casos de pancreatitis en pacientes tratados con abacavir, lamivudina y zidovudina. No obstante, no está claro si estos casos fueron debidos al tratamiento con esos medicamentos o a la infección subyacente con el VIH. El tratamiento con **Tricivir**[®] deberá suspenderse inmediatamente si aparecieran signos y síntomas clínicos o anomalías de laboratorio que sugieran pancreatitis.

Enfermedad hepática

Si se utiliza lamivudina concomitantemente para el tratamiento del VIH y de la hepatitis B, la información adicional relacionada con el empleo de lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B está disponible en la información de prescribir de Heptodine®.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Tricivir®** en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. **Tricivir®** está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (Ver **CONTRAINDICACIONES**)

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antirretroviral concomitante para hepatitis B o C, consúltese también la información relevante del producto para estos fármacos.

Si se interrumpe el tratamiento con **Tricivir®** en pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB, ya que la suspensión de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis (ver la información de prescribir de Heptodine®).

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C

No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido al aumento del riesgo de anemia (Ver **Interacciones**).

Niños y adolescentes

Dado que no se dispone de datos suficientes, no se recomienda el uso de **Tricivir®** en niños o adolescentes. En esta población de pacientes las reacciones de hipersensibilidad son especialmente difíciles de identificar.

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados con VIH con severa deficiencia inmune al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria debida a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas, causando condiciones clínicas serias o agravamiento de los síntomas. Usualmente, tales reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses luego del inicio del TARC. Son ejemplos relevantes de estas reacciones la retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o focalizadas y neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Se deben evaluar cualquier síntoma inflamatorio e iniciar el tratamiento iniciado cuando sea necesario. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) durante la reactivación inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis


Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado), se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Infecciones oportunistas

Se debe informar a los pacientes de que el tratamiento con **Tricivir®** o cualquier otro antirretroviral no cura la infección por VIH y que aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben ser controlados rigurosamente por profesionales con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas al VIH.

Infarto de miocardio


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571



5911

Estudios observacionales han mostrado una asociación entre el infarto de miocardio y el uso de abacavir. Los pacientes estudiados fueron principalmente pacientes tratados previamente con antirretrovirales. Los datos de los ensayos clínicos mostraron un número limitado de infartos de miocardio y no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. En general los datos disponibles de cohortes observacionales y de ensayos aleatorizados muestran algunas contradicciones, por lo que no se puede confirmar ni negar una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto de miocardio. Hasta la fecha, no hay un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. Cuando se prescriba **Tricivir**[®], se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo el tabaco, la hipertensión y la hiperlipidemia).

Miscelánea

Debe advertirse a los pacientes que no ha sido demostrado, que la terapia antirretroviral actual, incluyendo **Tricivir**[®], prevenga el riesgo de transmisión de VIH a otros sujetos a través del contacto sexual o la contaminación de la sangre. Se deben continuar tomando las precauciones apropiadas. Al momento hay datos insuficientes con respecto a la eficacia y seguridad de **Tricivir**[®] administrado concomitantemente con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa o inhibidores de la proteasa (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

Tricivir[®] no debe tomarse con ningún otro medicamento que contenga lamivudina o medicamentos que contengan emtricitabina.

Se debe evitar el uso concomitante de estavudina con zidovudina (Ver **Interacciones**). No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina (Ver **Interacciones**).

Interacciones

Dado que **Tricivir**[®] contiene abacavir, lamivudina y zidovudina las interacciones que pudieran identificarse entre ellos individualmente también pueden tener lugar con el **Tricivir**[®]. Los estudios clínicos han demostrado que no hay interacciones clínicamente significativas entre abacavir, lamivudina y zidovudina.

Abacavir se metaboliza por las enzimas UDP-glucuroniltransferasa (UGT) y alcohol deshidrogenasa; la administración concomitante con inductores o inhibidores de las enzimas UGT o con compuestos eliminados a través de la alcohol deshidrogenasa puede alterar la exposición a abacavir. La zidovudina se metaboliza principalmente por las enzimas UGT, la administración concomitante de inductores o inhibidores de las enzimas UGT podría modificar la exposición a zidovudina. Lamivudina se elimina por vía renal. La secreción renal activa de lamivudina en la orina es mediada a través de transportadores de cationes orgánicos (TCOs); la administración conjunta de lamivudina con inhibidores de TCO puede aumentar la exposición a lamivudina.

Abacavir, lamivudina y zidovudina no son metabolizados en forma significativa por las enzimas del citocromo P450 (tales como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6), ni tampoco inhiben o inducen este sistema enzimático. Por lo tanto, hay poco potencial de interacciones con antirretrovirales inhibidores de la proteasa, no nucleosidos y otros medicamentos metabolizados por las principales enzimas del citocromo P450.

Los estudios de interacciones se llevaron a cabo solo en adultos. Las interacciones enumeradas más abajo no deben considerarse completas sino que son representativas de las clases estudiadas.

Interacciones pertinentes a la lamivudina


Fármacos por área terapéutica	Interacción Cambio de media geométrica (%) (Mecanismo posible)	Recomendación relativa a la co-administración
ANTIRETROVIRALES		
Didanosina/Abacavir	Interacción no estudiada.	No se requiere ajuste de dosis
Didanosina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Didanosina/Zidovudina	Interacción no estudiada.	

Gilead SmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

5911



Estavudina/Abacavir	Interacción no estudiada.	Combinación no recomendada
Estavudina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Estavudina/Zidovudina	El antagonismo in vitro de la actividad anti-VIH entre estavudina y zidovudina puede provocar una disminución en la eficacia de ambos fármacos.	
ANTI-INFECCIOSOS		
Atovaquona/Abacavir	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles.
Atovaquona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Atovaquona/Zidovudina (750 mg dos veces al día con los alimentos/ 200 mg tres veces al día)	Zidovudina ABC ↑33% Atovaquona ABC ↔	
Claritromicina/Abacavir	Interacción no estudiada.	Separar la administración de Tricivir ® y claritromicina al menos 2 horas
Claritromicina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Claritromicina/Zidovudina (500 mg dos veces al día/ 100 mg cada 4 horas)	Zidovudina ABC ↓12%	
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir (Co-trimoxazole)/Abacavir	Interacción no estudiada.	No es necesario ajustar la dosis de Tricivir ®, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal (Ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION) Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deben ser vigilados clínicamente. No se han estudiado dosis altas de trimetoprima/ sulfametoxazol para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) y la toxoplasmosis, por lo que debe ser evitada.
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días / 300 mg en dosis única)	Lamivudina: ABC ↑40% Trimetoprima: ABC ↔ Sulfametoxazol: ABC ↔ (inhibición del transportador de cationes orgánicos)	
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazole)/Zidovudine	Interacción no estudiada.	
ANTIFUNGICOS		
Fluconazol/Abacavir	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorear los signos de toxicidad por zidovudina (Ver REACCIONES ADVERSAS).
Fluconazol/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Fluconazol/Zidovudina (400 mg una vez al día/200 mg tres veces al día)	Zidovudina ABC ↑74% (inhibición UGT)	
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción	Los datos son insuficientes para recomendar ajuste de dosis.


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571

5911



	UGT.	
Rifampicina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Rifampicina/Zidovudina (600 mg una vez al día/200 mg tres veces al día)	Zidovudina ABC ↓48% (inducción UGT)	
ANTICONVULSIVOS		
Fenobarbital/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT.	Los datos son insuficientes para recomendar ajuste de dosis
Fenobarbital/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Fenobarbital/Zidovudina	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de zidovudina por inducción UGT.	
Fenitoína/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT.	Los datos son insuficientes para recomendar ajuste de dosis. Monitorear las concentraciones de fenitoína
Fenitoína/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Fenitoína/Zidovudina	Fenitoína ABC ↑↓	
Acido Valproico/Abacavir	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorear los signos de toxicidad de zidovudina (Ver REACCIONES ADVERSAS).
Acido Valproico/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Acido Valproico /Zidovudina (250 mg ó 500 mg tres veces al día/ 100 mg tres veces al día)	Zidovudina ABC ↑80% (inhibición UGT)	
ANTI-HISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2 DE HISTAMINA)		
Ranitidina/Abacavir	Interacción no estudiada.	No se requiere ajuste de la dosis
Ranitidina/Lamivudine	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa poco probable. Ranitidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	
Ranitidina/Zidovudina	Interacción no estudiada.	


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571

5911



Cimetidina/Abacavir	Interacción no estudiada.	No se requiere ajuste de la dosis
Cimetidina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa poco probable. Cimetidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal	
Cimetidina/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
CITOTOXICOS		
Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Lamivudina <i>in vitro</i> , inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también respaldan una posible interacción entre la lamivudina y la cladribina.	Por lo tanto no se recomienda el uso concomitante de lamivudina con cladribina (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).
OPIOIDEOS		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg una vez al día durante 14 días /600 mg dosis única, luego 600 mg dos veces por día durante 14 días)	Abacavir: ABC ↔ C _{max} ↓35% Metadona: CL/F ↑22%	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorear los signos de toxicidad de zidovudina (Ver REACCIONES ADVERSAS). El ajuste de dosis de metadona es poco probable en la mayoría de los pacientes; ocasionalmente se requiere la re-titulación de metadona.
Metadona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Metadona/Zidovudina (30 a 90 mg una vez por día/200 mg Cada 4 horas)	Zidovudina ABC ↑43% Metadona ABC ↔	
RETINOIDEOS		
Compuestos retinoideos (por ej. isotretinoína)/Abacavir	Interacción no estudiada. Posible interacción dado que comparten la misma vía de eliminación a través del alcohol deshidrogenasa.	Los datos son insuficientes para recomendar ajuste de dosis.
Compuestos retinoideos (por ej. isotretinoína)/Lamivudina No hay estudios de interacción de drogas	Interacción no estudiada.	
Compuestos retinoideos (por ej. isotretinoína)/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
URICOSURICOS		

5911



Probenecid/Abacavir	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorear los signos de toxicidad de zidovudina (Ver REACCIONES ADVERSAS).
Probenecid/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Probenecid/Zidovudina (500 mg 4 veces al día/2 mg/kg tres veces al día)	Zidovudina ABC ↑106% (inhibición UGT)	
MISCELANEA		
Etanol/Abacavir (0.7 g/kg en única dosis/600 mg en única dosis)	Abacavir: ABC ↑41% Etanol: ABC ↔ (Inhibición de alcohol deshidrogenasa)	No se requiere ajuste de dosis
Etanol/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Etanol/Zidovudina	Interacción no estudiada.	

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = cambios no significativos; ABC = área bajo la curva de concentración en función del tiempo; C_{max} = concentración máxima observada; CL/F = depuración oral aparente.

Se ha notificado exacerbación de anemia debido a la ribavirina cuando la zidovudina forma parte del régimen utilizado para tratar el VIH, aunque no se ha dilucidado el mecanismo exacto. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina, debido a un mayor riesgo de anemia (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**). Se debe considerar sustituir la zidovudina en un tratamiento antirretroviral combinado si esto ya está establecido. Esto sería particularmente importante en pacientes con un historial conocido de anemia inducida por zidovudina.

El tratamiento concomitante, especialmente la terapia aguda, con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a zidovudina (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se debe tomar un cuidado especial en el seguimiento de la función renal y los parámetros hematológicos y reducir la dosis de uno o más medicamentos, si es necesario el tratamiento concomitante con **Tricivir**® y cualquiera de estos medicamentos,

Los limitados datos de ensayos clínicos no indican un riesgo significativamente mayor de reacciones adversas a zidovudina con cotrimoxazol (Ver **Interacciones**), pentamidina en aerosol, pirimetamina y aciclovir a dosis utilizadas para profilaxis.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se dispone de datos en animales sobre el tratamiento con la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina. Los efectos toxicológicos relevantes desde el punto de vista clínico de estos tres medicamentos son anemia, neutropenia y leucopenia.

Carcinogenicidad/Mutagenicidad

Ni lamivudina, ni abacavir ni zidovudina fueron mutagénicos en las pruebas bacterianas; pero, como muchos análogos nucleosídicos, muestran actividad en las pruebas *in vitro* en mamíferos tales como el análisis del linfoma de ratón.

Lamivudina no reveló ninguna actividad genotóxica en los estudios *in vivo* a dosis que dieron concentraciones plasmáticas 40 a 50 veces más altas que los niveles plasmáticos clínicos.

Zidovudina tuvo efectos clastogénicos en las pruebas del micronúcleo de ratas y ratones tras dosis repetidas por vía oral. También se observó que los linfocitos de sangre periférica de pacientes con SIDA que fueron tratados con zidovudina contenían mayor número de lesiones cromosómicas

29
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571



5911



Un estudio piloto ha demostrado que la zidovudina es incorporada dentro del ADN nuclear del leucocito en adultos, incluyendo mujeres embarazadas que toman zidovudina como tratamiento para la infección VIH-1, o para la prevención de la transmisión viral de madre a hijo. La zidovudina también se incorporó al ADN desde los leucocitos del cordón umbilical de los infantes de madres tratadas con zidovudina. En un estudio de genotoxicidad transplacentaria llevado a cabo en monos se comparó zidovudina sola con la combinación de zidovudina y lamivudina a exposiciones equivalentes a las humanas. Este estudio demostró que los fetos expuestos *in utero* a la combinación mantuvieron un nivel más alto de incorporación del análogo de nucleótido al ADN en múltiples órganos fetales, y mostró evidencia de mayor acortamiento de telómeros que en aquellos expuestos solo a zidovudina. La significancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

Abacavir tiene una débil posibilidad de originar lesiones cromosómicas tanto *in vitro* como *in vivo* a las concentraciones elevadas estudiadas por lo que cualquier posible riesgo para el hombre debe ser evaluado frente a los beneficios esperados del tratamiento

El potencial carcinogénico de una combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina no ha sido testeado. En los estudios de carcinogenicidad a largo plazo por vía oral, realizados en ratones y ratas, lamivudina no mostró potencial carcinogénico. En los estudios de carcinogenicidad de zidovudina por vía oral, realizados en ratones y ratas se observaron tumores del epitelio vaginal de aparición tardía. Un estudio posterior de la carcinogenicidad intravaginal confirmó la hipótesis de que los tumores vaginales fueron consecuencia de la exposición local a largo plazo del epitelio vaginal de los roedores a concentraciones elevadas de zidovudina sin metabolizar en la orina. No se observaron otros tumores relacionados con zidovudina en ninguno de los dos sexos de ninguna de las dos especies.

Adicionalmente se realizaron dos estudios de carcinogenicidad trasplacentaria en ratones. En uno de estos estudios, realizado por el Instituto Oncológico Nacional Estadounidense, zidovudina fue administrada a las dosis máximas toleradas a ratones hembra gestantes desde los días 12 a 18 de la gestación. Un año después del parto, se observó un aumento de la incidencia de tumores en los pulmones, hígado y aparato reproductor femenino de las crías expuestas a la dosis más elevada (420 mg/kg de peso corporal al término).

En un segundo estudio, se administró zidovudina a ratones a dosis de hasta 40 mg/kg/día durante 24 meses, comenzando la exposición antes del parto, en el día 10 de la gestación. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a tumores del epitelio vaginal de aparición tardía, que se observaron con una incidencia y tiempo de comienzo similares a los del estudio estándar de la carcinogenicidad por vía oral. Por lo tanto, el segundo estudio no aportó prueba de que zidovudina actuara como carcinógeno trasplacentario.

Se concluye que, dado que el incremento en la incidencia de tumores en el primer estudio de carcinogenicidad trasplacentaria representa un riesgo hipotético, éste debe sopesarse frente al beneficio terapéutico probado. 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, y en ratas, en la glándula tiroidea de machos así como en el hígado, vejiga urinaria, ganglios linfáticos y debajo de la piel de hembras de ratas.

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. La excepción fue el tumor de la glándula del prepucio, dado que ocurrió a una dosis de 110 mg/kg en ratones. 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.

Si bien se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, estos datos sugieren que el riesgo de carcinogenicidad en humanos prevalece sobre el posible beneficio clínico.

Toxicidad con dosis repetida

En los estudios toxicológicos, abacavir demostró aumentar 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. Adicionalmente, no se ha observado en el hombre 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.

Toxicidad reproductiva:

Lamivudina no fue teratogénica en estudios en animales pero ha mostrado evidencias de causar un incremento en las muertes embrionarias tempranas en conejos a exposiciones sistémicas relativamente bajas, comparables a aquellas alcanzadas en el hombre. El efecto no fue observado en ratas aún a exposiciones sistémicas muy elevadas.

Zidovudina tuvo un efecto parecido en ambas especies, pero sólo a exposiciones sistémicas muy elevadas. A dosis maternas tóxicas, zidovudina administrada a ratas durante la organogénesis provocó una incidencia mayor de malformaciones, pero no se observaron señales de anomalías fetales a dosis menores.

Abacavir demostró toxicidad en embriones y fetos de rata en desarrollo, pero no en conejos. Los hallazgos incluyeron disminución del peso corporal del feto, edema fetal y aumento de las variaciones/malformaciones esqueléticas, muertes intrauterinas precoces y nacimientos muertos. No se pudo llegar a ninguna conclusión relacionada al potencial teratogénico de abacavir debido a esta toxicidad embriofetal.

Estudios de fertilidad en ratas demostraron que abacavir no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de los machos ni de las hembras. De la misma manera ni lamivudina ni zidovudina tuvieron efectos en la fertilidad. La zidovudina no ha demostrado afectar el número, morfología y motilidad de los espermatozoides en el hombre.

Embarazo

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en mujeres embarazadas y en consecuencia, para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos de los animales, así como la experiencia clínica en mujeres embarazadas. En el presente caso, el uso de zidovudina en mujeres embarazadas, con posterior tratamiento de los recién nacidos, ha mostrado reducir la tasa de transmisión materno-fetal del VIH. No hay datos sobre el uso de **Tricivir**[®] durante el embarazo. La cantidad moderada de datos sobre las mujeres embarazadas que tomaban simultáneamente los principios activos por separado, abacavir, lamivudina y zidovudina, indican que no hay toxicidad malformativa (más de 300 casos de exposición durante el primer trimestre). La gran cantidad de datos sobre las mujeres embarazadas que tomaban lamivudina o zidovudina no indican toxicidad malformativa (más de 3.000 casos de exposición durante el primer trimestre a cada uno de ellos, de los cuales más de 2.000 casos tuvieron exposición tanto a lamivudina como a zidovudina). Una moderada cantidad de datos (más de 600 casos durante el primer trimestre) indica que no hay toxicidad malformativa para abacavir. El riesgo de malformaciones es poco probable en los seres humanos, en base a la moderada cantidad de datos mencionada.

Los principios activos de **Tricivir**[®] pueden inhibir la replicación del ADN celular. En un estudio con animales la zidovudina ha mostrado ser carcinógeno transplacentario y abacavir ha mostrado ser carcinogénicos en modelos animales (Ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Para las pacientes co-infectadas con hepatitis que estén siendo tratadas con medicamentos que contengan lamivudina, como **Tricivir**[®], y posteriormente se queden embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una recurrencia de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina.

Disfunción mitocondrial: análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado *in vitro* e *in vivo* que causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en bebés VIH-negativos expuestos in útero y/o post-natal a análogos de nucleósidos (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

Lactancia



5911



Tanto lamivudina como zidovudina se excretan en leche humana a concentraciones similares a las encontradas en el suero. Es de esperar que abacavir se excrete también en la leche humana, aunque este hecho no ha sido confirmado. Por lo tanto, se recomienda que las madres no den el pecho a sus hijos mientras estén en tratamiento con **Tricivir**[®]. Como norma general, se recomienda que las madres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

Estudios en animales mostraron que ni abacavir ni lamivudina ni zidovudina han tenido ningún efecto sobre la fertilidad (Ver **Datos preclínicos sobre seguridad**). En hombres la zidovudina ha mostrado que no afecta al recuento de espermatozoides, la morfología o la motilidad.

Efecto sobre la capacidad para conducir y manejar maquinarias No se han realizado estudios para investigar el efecto sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Deberán tenerse presentes el estado clínico del paciente y los posibles eventos adversos del **Tricivir**[®] al decidir la capacidad del paciente para conducir o manejar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS Se han reportado reacciones adversas con abacavir, lamivudina y zidovudina usados individualmente o en combinación para la terapia de la enfermedad por VIH. Debido a que **Tricivir**[®] contiene abacavir, lamivudina y zidovudina pueden esperarse las reacciones adversas asociadas con estos componentes.

Hipersensibilidad al abacavir (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

En un estudio clínico, el 3,4% de los sujetos con el alelo HLA-B*5701 negativo que recibieron abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad. Algunas reacciones de hipersensibilidad representaron un riesgo para la vida y produjeron algunas muertes a pesar de las precauciones tomadas. Esta reacción se caracteriza por la aparición de síntomas que indican la afección de varios órganos/sistemas del cuerpo.

Casi todos los pacientes que desarrollen reacciones de hipersensibilidad tendrán fiebre y/o erupción cutánea (generalmente maculopapular o urticarial) como parte del síndrome; sin embargo han ocurrido reacciones de hipersensibilidad sin erupción o fiebre.

Los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad a abacavir se resumen en la Tabla 1. Éstos se han identificado a partir de estudios clínicos y del seguimiento de farmacovigilancia tras la comercialización.

Se pensó al principio que algunos de los pacientes que sufrían reacciones de hipersensibilidad tenían gastroenteritis, una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis), o una afección de tipo gripal. Esta demora del diagnóstico de la hipersensibilidad condujo a que se continuase con el abacavir o a que volviera a restaurarse el tratamiento, lo que condujo a reacciones de hipersensibilidad más graves o muerte. Por lo tanto, deberá considerarse cuidadosamente el diagnóstico de una reacción de hipersensibilidad si el paciente presentara síntomas de estas enfermedades.

Los síntomas generalmente aparecieron en las primeras seis semanas de iniciado el tratamiento con abacavir (tiempo medio hasta el comienzo, 11 días), aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia. Es necesaria una estricta supervisión médica durante los dos primeros meses, consultando cada dos semanas.

Sin embargo, es probable que la terapia intermitente pueda incrementar el riesgo de desarrollar sensibilidad y por lo tanto la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas. Consecuentemente, los pacientes deberán ser advertidos de la importancia de tomar **Tricivir**[®] regularmente.

El reinicio del tratamiento con **Tricivir**[®], o cualquier otro medicamento conteniendo abacavir, tras una reacción de hipersensibilidad conduce a una rápida aparición de los síntomas, en cuestión de horas. Esta recurrencia de la reacción de hipersensibilidad generalmente es más seria que la anterior, y puede incluir

591



hipotensión con riesgo de vida e incluso causar la muerte. **Independientemente de su condición HLA B*5701, los pacientes que desarrollen esta reacción de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con Tricivir® y nunca deben volver a ser tratados con Tricivir® o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (por ej.: Kivexa® o Ziagenavir).**

Para evitar una demora en el diagnóstico y minimizar el riesgo de una reacción de hipersensibilidad con riesgo de vida, Tricivir® debe ser discontinuado permanentemente, si no puede descartarse una reacción de hipersensibilidad, aún cuando otros diagnósticos sean posibles (Enfermedad respiratoria, cuadro pseudogripa, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos).

Se han producido reacciones de hipersensibilidad de rápida aparición, incluyendo reacciones con riesgo de vida, luego de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes que habían tenido uno de los síntomas principales de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, síntomas gastrointestinales, respiratorios o generales tales como letargo y malestar) previos a la interrupción de abacavir. El síntoma aislado más común de una reacción de hipersensibilidad fue la erupción cutánea. Además, en muy raras ocasiones se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que habían reiniciado la terapia y quienes no habían tenido síntomas precedentes de una reacción de hipersensibilidad. Si se ha tomado la decisión de reiniciar la terapia con Tricivir®, ésta debe realizarse bajo estricto control médico.

Cada paciente debe ser advertido acerca de la reacción de hipersensibilidad al abacavir.

Tabla 1. Resumen de los signos y síntomas asociados con hipersensibilidad a abacavir.

Los signos y síntomas subrayados fueron reportados en al menos 10% de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad al abacavir.

Sistema corporal	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Linfopenia, linfadenopatía
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxia
Trastorno del sistema nervioso	<u>Dolor de cabeza, parestesia, letargia</u>
Trastornos oculares	Conjuntivitis
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	<u>Disnea, dolor de garganta, tos</u> , síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, insuficiencia respiratoria.
Tracto gastrointestinal	<u>Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal</u> , úlcera bucal.
Trastornos hepato-biliares	Hepatitis, insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	<u>Erupción</u> (generalmente maculopapular o urticarial)
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y huesos.	<u>Mialgia</u> , raras veces miolisis, artralgia
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal.

5911



Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Fiebre, malestar general, edema
Investigaciones	Tests de función hepática elevada, creatina fosfoquinasa elevada, creatinina elevada

Efectos adversos reportados con los componentes individuales

Las reacciones adversas comunicadas con abacavir, lamivudina y zidovudina se presentan en la Tabla 2. Se clasifican por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Deberá tenerse cuidado para eliminar la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad si aparece alguno de estos síntomas.

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas con los componentes individuales de Tricivir®.
IMPORTANTE: Para información sobre hipersensibilidad al abacavir, ver la información contenida en la Tabla 1.

	Abacavir	Lamivudina	Zidovudina
Trastornos en sangre y sistema linfático		<i>Poco frecuentes:</i> neutropenia, anemia (ambas ocasionalmente severas), trombocitopenia. <i>Muy raras:</i> aplasia eritrocitaria pura.	<i>Frecuentes:</i> anemia, neutropenia y leucopenia. <i>Poco frecuentes:</i> trombocitopenia y pancitopenia con hipoplasia medular. <i>Raras:</i> aplasia eritrocitaria pura. <i>Muy raras:</i> anemia aplásica.
Trastornos del sistema inmune	<i>Frecuentes:</i> hipersensibilidad.		
Trastornos metabólicos y de alimentación	<i>Frecuentes:</i> anorexia.		<i>Raras:</i> anorexia, acidosis láctica en ausencia de hipoxemia.
Trastornos psiquiátricos			<i>Raras:</i> ansiedad, depresión.
Trastornos sistema nervioso	<i>Frecuentes:</i> Dolor de cabeza.	<i>Frecuentes:</i> Dolor de cabeza, insomnio, <i>Muy raras:</i> neuropatía periférica (parestesia).	<i>Muy frecuentes:</i> Dolor de cabeza. <i>Frecuentes:</i> mareo <i>Raras:</i> insomnio, parestesia somnolencia, pérdida de agudeza mental, convulsiones.
Trastornos cardíacos			<i>Raras:</i> cardiomiopatía.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		<i>Frecuentes:</i> Tos, síntomas nasales.	<i>Poco frecuentes:</i> disnea. <i>Raras:</i> Tos.
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> Náusea, vómito, diarrea. <i>Raras:</i> pancreatitis.	<i>Frecuentes:</i> Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal. <i>Raras:</i> amilasa sérica elevada, pancreatitis.	<i>Muy frecuentes:</i> Náusea. <i>Común:</i> vómito, diarrea, dolor abdominal. <i>Poco frecuentes:</i> flatulencia <i>Raras:</i> pigmentación mucosa

			oral, alteración del gusto, dispepsia, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares		<i>Poco frecuentes:</i> Aumento transitorio de las enzimas hepáticas (AST, ALT). <i>Raras:</i> hepatitis	<i>Frecuentes:</i> aumento en los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas, bilirrubina. <i>Raras:</i> trastornos hepáticos tales como hepatomegalia severa con esteatosis.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> Erupción cutánea (sin síntomas sistémicos). <i>Muy raras:</i> eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.	<i>Frecuentes:</i> Erupción cutánea, <u>alopecia</u> .	<i>Poco frecuentes:</i> Erupción cutánea, <u>prurito</u> . <i>Raras:</i> pigmentación de uñas y piel, urticaria, sudoración.
Musculoesqueléticos		<i>Frecuentes:</i> <u>artralgia</u> <u>desórdenes musculares</u> . <i>Raras:</i> rabdomiolisis.	<i>Frecuentes:</i> <u>Mialgia</u> . <i>Poco frecuentes:</i> miopatía.
Trastornos renales y urinarios			<i>Raras:</i> frecuencia urinaria
Trastornos del sistema reproductivo y mamas			<i>Raras:</i> ginecomastia
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	<i>Frecuentes:</i> <u>fatiga</u> , <u>letargo</u> , <u>fiebre</u> .	<i>Frecuentes:</i> <u>fatiga</u> , <u>malestar</u> , <u>fiebre</u> .	<i>Frecuentes:</i> <u>malestar</u> . <i>Poco frecuentes:</i> fiebre, dolor generalizado, <u>astenia</u> . <i>Raras:</i> escalofrío, dolor de pecho, síntomas similares a la influenza.

Reacciones adversa específicas

Eventos adversos con abacavir

Muchos de las reacciones adversas enumeradas anteriormente para abacavir se producen frecuentemente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, fatiga, erupción cutánea) en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, los pacientes con cualquiera de esos síntomas deberían ser

JS

evaluados cuidadosamente ante la posibilidad de que se presente esta reacción de hipersensibilidad. Si **Tricivir**[®] fue suspendido debido a la aparición de alguno de estos síntomas y luego se decide reiniciar la terapia, ésta debe darse únicamente bajo vigilancia médica directa (Ver **Tratamiento luego de la interrupción de la terapia con Tricivir**[®]). Muy raramente se han reportado casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica crónica donde no puede descartarse la hipersensibilidad al abacavir. En tales casos deben suspenderse de forma permanente productos medicinales conteniendo abacavir.

Eventos hematológicos adversos con zidovudina

Anemia, neutropenia, leucopenia aparecen más frecuentemente a dosis elevadas (1.200 a 1.500 mg/día) y en pacientes con infección avanzada del VIH (especialmente en pacientes con pobre reserva de médula ósea previo al tratamiento) y particularmente en pacientes con recuento de las células CD₄ menor de 100/mm³.

Podría ser necesario disminuir la dosis o cesar el tratamiento (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**). La anemia puede requerir transfusiones.

La incidencia de neutropenia también se incrementó en aquellos pacientes cuyo recuento de neutrófilos, niveles de hemoglobina y niveles séricos de la vitamina B₁₂ estaban bajos al comenzar el tratamiento con zidovudina.

Acidosis láctica

El tratamiento con análogos nucleósidos ha sido asociado con casos de acidosis láctica, algunas veces fatales, generalmente asociada con severa hepatomegalia y esteatosis hepática (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

Lipodistrofia/Anormalidades metabólicas

El tratamiento antirretroviral combinado 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 hiperlactatemia (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

Síndrome de Reconstitución Inmune

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas residuales o asintomáticas. También se han reportado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

SOBREDOSIFICACIÓN:

No ha habido experiencia con sobredosis de **Tricivir**[®]. No se identificaron síntomas o signos específicos tras sobredosis agudas de zidovudina o lamivudina, aparte de los enumerados como reacciones adversas. No hubo ninguna muerte, y todos los pacientes se recuperaron. Se han administrado dosis únicas de hasta 1.200 mg, y dosis diarias de hasta 1.800 mg de abacavir a pacientes en estudios clínicos. No se informaron reacciones adversas inesperadas. Se desconocen los efectos de dosis más elevadas.





5911

En caso de sobredosis, deberá vigilarse al paciente en busca de señales de toxicidad (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se aplicará el tratamiento de apoyo estándar según sea necesario. Como la lamivudina es dializable, puede utilizarse la hemodiálisis continua para tratar sobredosis, si bien esto no se ha investigado. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen tener un efecto limitado sobre la eliminación de zidovudina, pero intensifican la eliminación de su metabolito glucurónico. Se desconoce si el abacavir puede eliminarse por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura inferior a los 30°C.

Director Técnico: Eduardo D. Camino Farmacéutico

Establecimiento elaborador a granel: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poznan, Polonia.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD), Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.552.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. - (011) 4725-8900.

EMA Nov.2013

Fecha de última revisión: .../.../.... - Disp. N°

Logo GlaxoSmithKline

Logo ViiV Healthcare


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571