



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° 1765

BUENOS AIRES, 20 ABR 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016649-07-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS FILAXIS S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N°

1765

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N°

1765

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial TRILAXIS y nombre/s genérico/s ABACAVIR-LAMIVUDINA-ZIDOVUDINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por LABORATORIOS FILAXIS S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N° **11765**

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6°- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7°- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifiqúese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-016649-07-6

DISPOSICIÓN N°:

1765

D. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.7.



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1765

Nombre comercial: TRILAXIS

Nombre/s genérico/s: ABACAVIR-LAMIVUDINA-ZIDOVUDINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Laboratorios Filaxis S.A. Panamá 2121, Martínez, -Pcia. de Buenos Aires-.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: TRILAXIS .

Clasificación ATC: J05A.

Indicación/es autorizada/s: es una asociación de tres análogos nucleosídicos (abacavir, lamivudina y zidovudina) usados separadamente indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos (mayores de 18 años), puede utilizarse solo o en combinación con otros antiretrovirales. 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



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

1765

forma separada durante las primeras 6-8 semanas. Se recomienda que la elección de esta combinación se base no solo en potenciales criterios de adherencia al tratamiento, sino principalmente en la eficacia esperada y en el riesgo asociado a los tres análogos de nucleósidos. La demostración de los beneficios esta principalmente basada en los resultados de estudios realizados en pacientes con enfermedad no avanzada, que no hayan sido tratados previamente o tratados durante un tiempo moderado con fármacos antiretrovirales. En pacientes con alta carga viral (>100.000 copias/ml) la elección de la terapia necesita especial consideración. Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se debería llevar a cabo una prueba de detección del alelo Hla-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial. Debido al historial de tratamiento y a los ensayos de resistencia, abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701, a menos que no exista otra opción terapéutica para estos pacientes.

Concentración/es: 300 MG de ZIDOVUDINA, 150 MG de LAMIVUDINA, 300 MG de ABACAVIR(COMO SULFATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ZIDOVUDINA 300 MG, LAMIVUDINA 150 MG, ABACAVIR (COMO SULFATO) 300 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 20.25 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 420.45 MG, COLORANTE D & C AMARILLO NRO10 LACA 0.01 MG, GLICOLATO DE ALMIDON SODICO 108 MG, OPADRY 24.94 MG, COLORANTE FD&C AZUL N-1 LACA ALUMINICA 0.05 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO-PVC-ACLAR ANACTÍNICO

Presentación: 60, 120, 180, 240, 300 y 600 Comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 60, 120, 180, 240, 300 y 600 Comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar entre 15 °C. y 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

1765


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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


2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **1765**


DR. CARLOS ORIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



laboratorios filaxis s.a.

1763



9- PROYECTO DE RÓTULOS

9.1- Rótulo TRILAXIS®, comprimidos recubiertos, envase por 60 comprimidos.

(el cual se repetirá en las demás presentaciones)

RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO (BLISTER)

FILAXIS

TRILAXIS®

ABACAVIR 300 mg – LAMIVUDINA 150 mg – ZIDOVUDINA 300 mg

Vencimiento:

Lote:

RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO (ESTUCHE)

TRILAXIS®

ABACAVIR 300 mg – LAMIVUDINA 150 mg – ZIDOVUDINA 300 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Fórmula: Cada comprimido recubierto contiene: Abacavir (como sulfato de abacavir) 300,00 mg, Lamivudina 150,00 mg, Zidovudina 300,00 mg, excipientes: Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Almidón glicolato de sodio, Opadry, Colorante DyC Amarillo 10 laca y Colorante FD&C N1 Laca aluminica c.s.

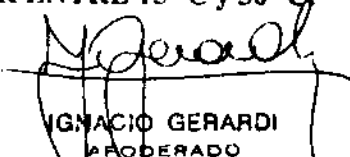
Presentación: Envases conteniendo 60, 120, 180, 240, 300 y 600 comprimidos recubiertos.


Vía de administración: oral

LEER PROSPECTO ADJUNTO

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR ENTRE 15 °C y 30 °C


IGNACIO GERARDI
APODERADO
Laboratorios FILAXIS S.A.


Dra. Graciela Augusta de Torres
Ejecutiva Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.



laboratorios filaxis s.a.

1765^{Sl.}

Elaborado en Panamá 2121, Martínez, Pcia. de Buenos Aires.

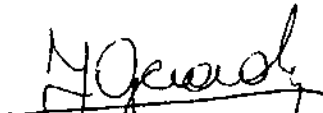
Especialidad Medicinal aprobada por el Ministerio de Salud, Certificado N°:

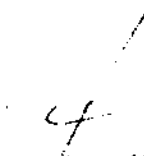
Directora Técnica: Liliana Alassia de Torres, Farmacéutica y Dra. en Química.

Laboratorios FILAXIS S.A., Panamá 2121, Martínez, Pcia. de Buenos Aires.

Fecha de vencimiento:

Lote N°:


IGNACIO GERARDI
APODERADO
Laboratorios FILAXIS S.A.


Dra. Liliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO**TRILAXIS®
ABACAVIR 300 mg - LAMIVUDINA 150 mg - ZIDOVUDINA 300 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de TRILAXIS®
contiene:

Abacavir (como sulfato de abacavir)	300,00 mg
Lamivudina	150,00 mg
Zidovudina	300,00 mg
Celulosa microcristalina	420,45 mg
Glicolato de almidón sódico	108,00 mg
Estearato de magnesio	20,25 mg
Opadry	24,94 mg
Colorante DyC Amarillo 10 laca	0,01 mg
Colorante FD&C N°1 Laca alúminica azul	0,05 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiviral activo contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

INDICACIONES

Trilaxis® es una asociación de tres análogos nucleosídicos (abacavir, lamivudina y zidovudina) indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos (mayores de 18 años), puede utilizarse solo o en combinación con otros antiretrovirales.

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. Se recomienda que la elección de esta combinación se base no sólo en potenciales criterios de adherencia al tratamiento, sino principalmente en la eficacia esperada y en el riesgo asociado a los tres análogos de nucleósidos.

La demostración de los beneficios de Trilaxis® está principalmente basada en los resultados de estudios realizados en pacientes con enfermedad no avanzada, que no hayan sido tratados previamente o tratados durante un tiempo moderado con fármacos antiretrovirales. En pacientes con alta carga viral (>100.000 copias/ml) la elección de la terapia necesita especial consideración.

Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se debería llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial. Debido al historial de tratamiento y a los ensayos de resistencia, abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701, a menos que no exista otra opción terapéutica para estos pacientes.



MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.



Dr. Liliana Alessin de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

-Acción farmacológica

Inhibición de la transcriptasa reversa del VIH-1 y VIH-2.

Mecanismo de acción y resistencia: Lamivudina, zidovudina y abacavir son todos análogos nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa reversa, y son fuertes inhibidores selectivos del VIH-1 y VIH-2.

Los tres fármacos son metabolizados secuencialmente por kinasas intracelulares, formándose los respectivos 5'-trifosfatos (TP): Lamivudina-TP, carbovir-TP (la forma trifosfato activa del abacavir) y zidovudina-TP. Los mismos son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa reversa del VIH. No obstante, su principal actividad antiviral 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 lamivudina, abacavir y zidovudina muestran 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.

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de un cambio de aminoácido en M184I o, más frecuentemente, en M184V cerca del centro activo de la transcriptasa reversa viral.

Se han seleccionado *in vitro* aislados del VIH-1 resistentes a abacavir que están relacionados con cambios genotípicos específicos de la región codónica de la transcriptasa reversa: codones M184V, K65R, L74V y Y115F.

La resistencia del virus al abacavir se desarrolla de forma relativamente lenta *in vitro*, necesitando múltiples mutaciones para un aumento significativo de la CI50 en comparación con el virus de tipo salvaje.

Resistencia *in vivo* (pacientes no tratados previamente): las variantes M184V ó M184I emergen en pacientes infectados con VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina. En un ensayo clínico pivotal con Convivir (combinación a dosis fija de lamivudina y zidovudina), la mayoría de pacientes que experimentaron fracaso virológico con un régimen que contenía abacavir no mostraron cambios relacionados con INTR (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa) respecto al estado basal (15%) o solo se seleccionó M184V o M184I (78%). La frecuencia de selección global para M184V o M184I fue alta (85%) y no se observó selección de L74V, K65R e Y115F. También se encontraron mutaciones de análogos de timidina (MATs), que se seleccionaron por zidovudina. Los MATs pueden ser seleccionados cuando los análogos de timidina se asocian con abacavir.

Resistencia *in vivo* (pacientes tratados previamente): las variantes M184V ó M184I emergen en pacientes infectados con VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina y le confieren alta resistencia a la lamivudina. Los datos *in vitro* disponibles sugieren que a pesar de la aparición de M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina como parte de la terapia antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a 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 fiables al respecto. En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTR con actividad a mantener el tratamiento con lamivudina. Por tanto, a pesar de la aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina sólo debe considerarse en el caso en que no se disponga de otros INTR activos. De manera similar, la presencia de MATs provoca aumento de la resistencia a zidovudina.

Se ha demostrado una reducción de 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.

Resistencia fenotípica y resistencia cruzada: la resistencia fenotípica al abacavir requiere M184V con al menos otra mutación seleccionada con abacavir, o M184V con múltiples MATs.

La resistencia cruzada fenotípica a otros INTR con la mutación M184V o M184I sola es limitada. Zidovudina, didanosina, 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, didanosina y lamiduvina. La presencia de M184V con Y115F provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir y lamiduvina. El empleo adecuado de abacavir puede realizarse siguiendo los algoritmos de resistencia actualmente recomendados.

No es probable la aparición de resistencia cruzada entre abacavir, zidovudina o lamivudina y los inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa.

En pacientes no tratados previamente con fármacos antirretrovirales, la combinación triple de abacavir, lamivudina y zidovudina, fue superior, en lo que se refiere a duración de la respuesta relativa a carga viral durante 48 semanas, a lamiduvina y zidovudina. En una población similar de pacientes, se demostró la permanencia de la respuesta antiviral durante 120 semanas en, aproximadamente, el 70% de los pacientes.

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

Actualmente no se dispone de datos sobre el uso de Trilaxis® en pacientes intensamente tratados previamente, en pacientes que han fracasado con otros tratamientos o en pacientes con enfermedad avanzada (células CD4 <50 células/mm³).

El grado de beneficio de esta asociación de nucleósidos en pacientes sometidos previamente a un tratamiento intenso, 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.

Hasta la fecha no hay datos suficientes sobre la eficacia y seguridad de la administración conjunta de este medicamento junto a inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa o inhibidores de proteasas.

-Farmacocinética

Absorción:

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

En un estudio farmacocinética realizado en pacientes infectados por el VIH-1, los parámetros farmacocinéticos en el estado de equilibrio de abacavir, lamiduvina y zidovudina fueron similares tanto cuando se administró el comprimido con la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina, como cuando se administraron la combinación de lamivudina /zidovudina en comprimidos y abacavir.

Un estudio de bioequivalencia comparó comprimidos con la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina con comprimidos de 300 mg de abacavir, 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina administrados conjuntamente. También se investigó el efecto de la alimentación sobre la velocidad y grado de absorción. Se demostró que los comprimidos con la combinación abacavir, lamivudina y zidovudina eran bioequivalentes a 300 mg de abacavir, 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina administrados en comprimidos por separado, en cuanto al ABC_{0-∞} y la C_{máx}. Los alimentos disminuyeron la

velocidad de absorción de los comprimidos con la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina, se observó una leve disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ (media 18 a 32%) y un aumento del valor de $t_{m\acute{a}x}$ (aproximadamente 1 hora), pero no el grado de absorción ($ABC_{0-\infty}$). Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes y no se recomiendan restricciones dietéticas para la administración de Trilaxis®.

A dosis terapéuticas, las medias de la $C_{m\acute{a}x}$ plasmática en equilibrio estacionario de abacavir, lamiduvina y zidovudina son de 3,49 $\mu\text{g/ml}$ (45%), 1,33 $\mu\text{g/ml}$ (33%) y 1,56 $\mu\text{g/ml}$ (83%), respectivamente.

Se observó un modesto incremento en $C_{m\acute{a}x}$ (28%) para zidovudina cuando se administró conjuntamente con lamivudina, sin embargo la exposición total (ABC) no varió significativamente. La zidovudina no tiene efecto sobre la farmacocinética de la lamivudina. Se observó efecto de abacavir sobre zidovudina ($C_{m\acute{a}x}$ se redujo en un 20%) y sobre lamivudina ($C_{m\acute{a}x}$ se redujo en un 35%).

Distribución:

Los estudios de abacavir, lamivudina y zidovudina, administrados por vía intravenosa, demostraron que el volumen aparente de distribución medio, es de 0,8; 1,3 y 1,6 l/kg, respectivamente. La lamivudina tiene una farmacocinética lineal a la escala de dosis terapéuticas y presenta una unión limitada a la albúmina (36% de albúmina sérica *in vitro*). La unión de zidovudina con las proteínas plasmáticas es del 34% a 38%. Los estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas indican que el abacavir solamente se une en una proporción baja a moderada (alrededor del 49%) con las proteínas plasmáticas humanas, a concentraciones terapéuticas. Esto indica que hay poca probabilidad de interacciones con otros medicamentos por el desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas. No se han previsto interacciones medicamentosas que impliquen desplazamiento del sitio de unión con Trilaxis®.

Los datos demuestran que abacavir, lamivudina y zidovudina penetran en el sistema nervioso central (SNC) y llegan al líquido cefalorraquídeo (LCR). Las relaciones medias de concentración LCR/suero de lamivudina y zidovudina, 2 a 4 horas después de su administración por vía oral, fueron aproximadamente de 0,12 y 0,5 respectivamente. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el SNC de lamivudina y su relación con la eficacia clínica.

Los estudios realizados con abacavir muestran una relación LCR con respecto al ABC plasmática de entre 30 a 44%. El valor observado en el pico de concentración fue 9 veces mayores que la CI_{50} de abacavir de 0,08 $\mu\text{g/ml}$ ó 0,26 μM cuando se administraron 600 mg de abacavir dos veces por día.

Metabolismo:

El metabolismo de lamivudina constituye 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 su mínima metabolización hepática (5 al 10%) y escasa unión a las proteínas plasmáticas.

El principal metabolito de zidovudina en plasma y orina es el derivado 5'-glucurónido, representando el 50-80% de la dosis administrada que se elimina 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 enzima alcohol-deshidrogenasa y por la 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 de lamivudina observada 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. Se debe disminuir la dosis en el caso de pacientes con una *clearance* de creatinina ≤ 50 ml/minuto.

En los estudios realizados con zidovudina por vía intravenosa, la vida media plasmática terminal promedio fue de 1,1 hs., y la depuración sistémica media fue de 1,6 l/h/kg. Se estima que la depuración renal de la zidovudina es de 0,34 l/h/kg, lo que indica filtración glomerular y secreción tubular activa por riñón. Las concentraciones de zidovudina son mayores en pacientes con insuficiencia renal avanzada.

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

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales:

Compromiso hepático:

No hay datos sobre el uso de Trilaxis® en pacientes con compromiso hepático. Los escasos datos disponibles sobre pacientes con cirrosis indican 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 serio demuestran que la farmacocinética de la lamivudina no es afectada en gran manera por la disfunción hepática.

Abacavir es metabolizado principalmente por el hígado. Se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con alteración hepática leve y se observó que el ABC aumentó 1,89 veces y la vida media de eliminación 1,58 veces. No es posible una recomendación acerca de la reducción de la dosis en pacientes con alteración hepática leve debido a la variabilidad sustancial de la exposición a abacavir en este grupo de pacientes. No se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con alteración hepática moderada o grave. Se espera que las concentraciones plasmáticas de abacavir en estos pacientes sean variables y se incrementen sustancialmente.

Compromiso renal:

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

Las concentraciones de zidovudina están incrementadas en pacientes con insuficiencia renal avanzada.

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

La farmacocinética del abacavir en pacientes con enfermedad renal en estadio 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 puede 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 (*clearance* de creatinina < 50 ml/minuto).

Trilaxis® está contraindicado en pacientes con enfermedad renal terminal.

Pacientes pediátricos:

Trilaxis® no está destinado para ser utilizado en pacientes pediátricos.

Ancianos:

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

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

La dosis recomendada de Trilaxis® en adultos (mayores a 18 años) es de un comprimido dos veces al día.

Trilaxis® puede tomarse con o sin alimentos.

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

Debido a que los comprimidos son de dosis fija, no se debe prescribir Trilaxis® a pacientes que requieran ajuste de dosis, por ejemplo, que presenten una *clearance* de creatinina <50 ml/min, pacientes con deterioro hepático o que experimenten eventos adversos dosis limitante.

Cuando se indicara la discontinuación de la terapia con uno de los principios activos de Trilaxis®, o cuando fuera necesario una reducción de la dosis, se encuentran disponibles preparaciones por separado de abacavir (Filabac®), lamivudina (Kess®) y zidovudina (Zidovudina Filaxis®).

Instrucciones posológicas especiales:

Insuficiencia renal:

Aunque no es necesario un ajuste de dosis de abacavir en pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones de lamivudina y zidovudina están aumentadas en pacientes con insuficiencia renal debido a una depuración disminuida. Por lo tanto, como puede ser necesario un ajuste de la dosis de lamivudina o zidovudina, se recomienda que se administren preparaciones por separado de abacavir, lamivudina y zidovudina a pacientes con insuficiencia renal (*clearance* de creatinina ≤ 50 ml/min). Trilaxis® no debería ser administrado a pacientes con daño renal terminal.

Insuficiencia hepática:

Está contraindicado el uso de Trilaxis® en pacientes con insuficiencia hepática.

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 etáreo debido a los cambios asociados con la edad, tales como la disminución de la función renal y alteraciones de los parámetros hematológicos.

Ajustes posológicos en pacientes con reacciones hematológicas adversas:

Si el nivel de hemoglobina bajara a menos de 9 g/dl ó 5,59 mmol/l, o si el recuento de neutrófilos descendiera a menos de $1,0 \times 10^9/L$, puede ser necesario ajustar la dosis de zidovudina. Por lo tanto, como no es posible ajustar la dosis de Trilaxis®, deberían administrarse preparados de abacavir, zidovudina y lamivudina por separado a estos pacientes.

CONTRAINDICACIONES

Trilaxis® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a abacavir, lamivudina o zidovudina, o a cualquiera de los excipientes. (Ver Información de reacciones de hipersensibilidad a abacavir en advertencias y reacciones adversas).

Trilaxis® está contraindicado en pacientes con daño renal terminal.

Trilaxis® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Debido a la presencia del principio activo zidovudina, Trilaxis® está contraindicado en pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos ($< 0,75 \times 10^9/L$), o niveles de hemoglobina anormalmente bajos ($< 7,5$ g/dl ó 4,65 mmol/L).

Nunca se debe reiniciar el tratamiento con Trilaxis® o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir en pacientes que lo han interrumpido a causa de una reacción de hipersensibilidad a abacavir.

ADVERTENCIAS

Reacciones de hipersensibilidad: se han reportado reacciones de hipersensibilidad con los productos que contienen abacavir. Para minimizar el riesgo de este tipo de reacción, se deberá discontinuar Trilaxis® en forma permanente cuando se observe hipersensibilidad, incluso aunque no se esté seguro de que este medicamento sea la causa.

En los ensayos clínicos, aproximadamente el 5% de los individuos que recibieron

abacavir, desarrollaron una reacción de hipersensibilidad. En alguno de estos casos la reacción representó un riesgo para la vida y produjo la muerte a pesar de las precauciones tomadas.

Los ensayos han demostrado una asociación entre ser portador del alelo HLA-B*5701 y un mayor riesgo de reacción de hipersensibilidad a abacavir. En base a los datos del ensayo prospectivo CNA 106030 (PREDICT-1), la detección antes del inicio del tratamiento del alelo HLA-B*5701 y la posterior no administración de abacavir en pacientes con este alelo reduce de forma significativa la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a abacavir. En poblaciones similares a las incluidas en el ensayo PREDICT-1, se estima que el 48% al 61% de los pacientes con el alelo HLA-B*5701 desarrollarán una reacción de hipersensibilidad durante el curso de tratamiento con abacavir cuando se compara con un 0% a 4% de pacientes que no poseen el alelo HLA-B*5701.

Antes de iniciar el tratamiento con abacavir se debe llevar a cabo un ensayo de detección del alelo HLA-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial. Debido al historial de tratamiento y a los ensayos de resistencia, abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701, a menos que no exista otra opción terapéutica para estos pacientes.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de sospecha de reacción de hipersensibilidad debe ser la base de la decisión clínica a tomar. Hay que destacar que entre los pacientes con sospecha de reacción de hipersensibilidad, una proporción de ellos no era portadora del alelo HLA-B*5701. Por lo tanto, incluso en ausencia del alelo HLA-B*5701, es importante suspender de forma permanente el tratamiento con abacavir y no volverse a exponer a abacavir si la reacción de hipersensibilidad a abacavir no puede descartarse en términos clínicos, debido a que es una reacción potencial grave o incluso mortal.

Descripción clínica

Las reacciones de hipersensibilidad se caracterizan por la aparición de síntomas indicativos de que varios órganos se encuentran implicados. En casi todas las reacciones de hipersensibilidad se presenta fiebre y/o erupción como parte del síndrome. Otros signos y síntomas 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 realizar un diagnóstico equivocado de enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis en lugar de hipersensibilidad. Otros signos o síntomas frecuentes 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 normalmente en las primeras 6 semanas de tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Se debe controlar estrechamente a los pacientes, especialmente durante los 2 primeros meses del tratamiento con Trilaxis®, programándose una consulta con el paciente cada dos semanas.

Los pacientes a los que se les diagnostique una reacción de hipersensibilidad estando en tratamiento **deben interrumpir el tratamiento con Trilaxis® inmediatamente.**

Nunca se debe reiniciar el tratamiento con Trilaxis® o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir en pacientes que lo han interrumpido a causa de una reacción de hipersensibilidad. El reinicio del tratamiento con abacavir después de una reacción de hipersensibilidad conduce a que, en cuestión de horas, vuelvan a aparecer los síntomas. Esta recurrencia normalmente es más grave que en la

presentación inicial, y puede incluir hipotensión con riesgo para la vida y finalmente la muerte del paciente.

Para evitar un retraso en el diagnóstico y reducir al mínimo el riesgo de una reacción de hipersensibilidad que ponga en peligro la vida del paciente, debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con Trilaxis® si no puede descartarse la hipersensibilidad, incluso cuando otros diagnósticos sean posibles (enfermedades respiratorias, cuadro pseudogripal, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos).

Es necesario tener un cuidado especial en aquellos pacientes que comienzan simultáneamente el tratamiento con Trilaxis® y otros medicamentos que producen toxicidad cutánea (como los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos-INNTR). Esto se debe a que es difícil diferenciar entre las erupciones inducidas por estos productos y las reacciones de hipersensibilidad relativas al abacavir.

Tratamiento luego de la interrupción de la terapia con Trilaxis®

Si por alguna razón ha sido discontinuada la terapia con Trilaxis® y su reinicio está bajo consideración, debe establecerse la razón de la discontinuación para determinar si el paciente tuvo síntomas de una reacción de hipersensibilidad anterior a la discontinuación. **Si no puede descartarse una reacción de hipersensibilidad, no se debe reiniciar el tratamiento con Trilaxis® o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir.**

Se han producido reacciones de hipersensibilidad de inicio rápido incluyendo reacciones que ponen en peligro la vida del paciente después de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes que habían tenido solo uno de los síntomas principales de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, síntomas gastrointestinales, respiratorios o generales tales como letargo y malestar) antes de interrumpir el tratamiento con abacavir. El síntoma aislado de una reacción de hipersensibilidad más frecuente fue una erupción cutánea. En muy raras ocasiones se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que habían reiniciado el tratamiento y no habían tenido previamente ningún síntoma de una reacción de hipersensibilidad. En ambos casos si se decide reiniciar el tratamiento con Trilaxis®, esto debe realizarse en un medio en el que la asistencia médica esté fácilmente disponible.

Se debe asegurar que los pacientes estén completamente informados en cuanto a la posibilidad de que aparezca una reacción de hipersensibilidad a abacavir que puede originar una reacción que represente un riesgo para la vida o la muerte.

Acidosis láctica

Con el uso de análogos de nucleósidos se ha comunicado la aparición de acidosis láctica generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática. 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 es causa de una elevada mortalidad y puede estar asociada a pancreatitis, fallo hepático o fallo renal.

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

El tratamiento con análogos nucleosídicos debe ser discontinuado si aparece hiperlactatemia 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 en mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes co-infectados con hepatitis C y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial. Los pacientes que tiene un riesgo mayor deberán ser vigilados estrechamente.

Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado *in vivo* e *in vitro* que los análogos de nucleótido y nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativos expuestos *in útero* y/o post-parto a análogos de nucleósido. Los principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertensión, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto *in útero* 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 para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Lipodistrofia/Redistribución grasa

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos 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 reversa análogos de nucleósidos. Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia en individuos con factores tales como 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.

Toxicidad hematológica

Puede esperarse que aparezca anemia, neutropenia y leucopenia (habitualmente secundaria a la neutropenia) en pacientes que reciben zidovudina. Esto sucede con mayor frecuencia a dosis más elevadas de zidovudina (1.200 a 1.500 mg/día) y en pacientes con función medular reducida antes del tratamiento, especialmente con enfermedad avanzada por VIH. Por lo tanto, deberán vigilarse cuidadosamente los parámetros hematológicos de los pacientes que reciban Trilaxis®.

Estos efectos hematológicos no suelen observarse antes de las 4 a 6 semanas de tratamiento. En pacientes con enfermedad por VIH sintomática avanzada, se recomienda generalmente que se realicen análisis de sangre por lo menos cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento, y posteriormente, al menos mensualmente.

En el caso de los pacientes con una infección temprana con el VIH, las reacciones hematológicas adversas 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.

Además, pudiera ser necesario ajustar la dosis de zidovudina si apareciera anemia severa o mielosupresión durante el tratamiento con Trilaxis®, o en el caso de pacientes con depresión ya existente de médula ósea, por ej.: hemoglobina < 9 g/dl ó 5,59 mmol/l o recuento de neutrófilos < $1,0 \times 10^9/L$. Como no es posible ajustar la dosis de Trilaxis®, tendrán que usarse preparados de zidovudina, abacavir y lamivudina por separado. Los médicos deben referirse a la información de prescripción individual para estos productos medicinales.

Pancreatitis

En pacientes tratados con abacavir, lamivudina y zidovudina, raramente han aparecido casos de pancreatitis. No obstante, no está claro si fueron debidos al tratamiento con

esos medicamentos o a la infección subyacente con el VIH. El tratamiento con Trilaxis® deberá interrumpirse inmediatamente si aparecieran signos y síntomas clínicos o anomalías de laboratorio, que sugieran pancreatitis.

Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B o C

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

Si se interrumpe el tratamiento con Trilaxis® en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB), se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB, ya que la retirada de lamiduvina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

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.

No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido al riesgo de anemia en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C.

Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada, en pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada.

Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Osteonecrosis

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

Infecciones oportunistas

Los pacientes deben ser advertidos de que el tratamiento con Trilaxis® o cualquier otro antirretroviral no cura la infección por VIH y que los mismos pueden todavía 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 enfermedades asociadas al VIH.

Miopatía

El uso prolongado de zidovudina ha sido asociado con miopatía y miositis, por lo cual puede ocurrir con el uso de Trilaxis®.

Infarto de miocardio

En un estudio observacional de cohortes de pacientes con VIH, se observó un aumento en el riesgo de infarto de miocardio con el uso de abacavir. Los datos disponibles muestran inconsistencias por lo cual, no pueden confirmar ni refutar una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el aumento de la tasa de infarto de miocardio. Como precaución, cuando se prescriba Trilaxis® deben minimizarse todos los factores de riesgo modificables (ej: cigarrillo, hipertensión e hiperlipidemia).


NATALIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Lilianna Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

Varios

Los pacientes deben ser advertidos, que no ha sido demostrado que la terapia antirretroviral actual incluyendo Trilaxis® 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 precauciones apropiadas.

Al momento no hay datos suficientes respecto de la eficacia y seguridad de Trilaxis® administrado concomitantemente con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa o inhibidores de la proteasa.

Trilaxis® contiene dosis fijas de tres análogos de nucleósido: abacavir, lamivudina y zidovudina y no debe ser administrado concomitantemente con abacavir, lamivudina, emtricitabina o zidovudina. Trilaxis® no debe ser administrado conjuntamente con las combinaciones lamivudina/zidovudina (Kess Complex®), abacavir/lamivudina, o emtricitabina/tenofovir.

PRECAUCIONES

Interacciones con otras drogas

Como Trilaxis® contiene abacavir, lamivudina y zidovudina, cualquiera de las interacciones identificadas con estos fármacos individualmente, también pueden tener lugar con Trilaxis®.

La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja debido al metabolismo limitado, la baja unión a las proteínas plasmáticas y a la depuración renal casi completa. Zidovudina es principalmente eliminada por conjugación hepática a un metabolito glucuronizado inactivo. Los medicamentos que son principalmente eliminados por metabolismo hepático especialmente a través de glucuronidación, pueden potencialmente inhibir el metabolismo de zidovudina. Basado en los resultados de experimentos *in vitro* y en la principal vía metabólica conocida de abacavir, la posibilidad de que tengan lugar interacciones con otros medicamentos en las que esté implicado abacavir, mediadas por el citocromo P₄₅₀, es baja.

Los estudios clínicos han demostrado que no se producen interacciones significativas desde el punto de vista clínico entre el abacavir, la zidovudina y la lamivudina.

Las interacciones enumeradas más abajo son representativas de la clase de medicamentos con las que se debe tener precaución.

Interacciones relativas al abacavir

Según los resultados de los experimentos *in vitro* y de las principales vías metabólicas conocidas del abacavir, el potencial de interacciones de éste con otros productos medicinales mediadas por el citocromo P₄₅₀ es bajo. El P₄₅₀ no juega un papel principal en el metabolismo de abacavir, y abacavir no inhibe el metabolismo mediado por CYP 3A4.

También se ha demostrado *in vitro* que abacavir no inhibe los sistemas CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6 a concentraciones clínicamente relevantes. Por consiguiente, la posibilidad de que existan interacciones con inhibidores antirretrovirales de la proteasa y otros productos medicinales metabolizados por las principales enzimas del citocromo P₄₅₀, es escasa.

Inductores enzimáticos potentes como rifampicina, fenobarbital y fenitoína pueden disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por su acción sobre las UDP-glucuroniltransferasas.

El metabolismo del abacavir es alterado por el uso concomitante de etanol, conduciendo a un aumento del ABC del abacavir de alrededor del 41%. Estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos. El abacavir no tiene ningún efecto sobre el metabolismo del etanol.

Los compuestos retinoides se eliminan a través de la enzima alcohol-deshidrogenasa. Es posible la interacción con el abacavir, pero no se ha estudiado.

En un estudio farmacocinético, la coadministración de 600 mg de abacavir dos veces al día con metadona reveló una disminución del 35% de la C_{máx} del abacavir y un retraso de una hora en el valor del t_{máx}, permaneciendo el ABC inalterado. Estos cambios de la farmacocinética del abacavir no se consideran clínicamente relevantes. En ese estudio, el

abacavir aumentó la depuración sistémica media de la metadona en un 22%. Por lo tanto, no se puede excluir la inducción de enzimas metabolizantes del fármaco. En los pacientes tratados con metadona y abacavir deben controlarse la evidencia de síntomas de abandono que indican una infra-dosificación, ya que ocasionalmente se requiere volver a titular la dosis de metadona.

Interacciones relativas a la lamivudina

La posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente con Trilaxis® debe ser considerada, particularmente cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa, especialmente vía el sistema de transporte catiónico (por ej.: Trimetoprima). Los análogos nucleosídicos (por ej.: Zidovudina, didanosina y zalcitabina) y otros medicamentos (por ej.: Ranitidina, cimetidina) son eliminados sólo en parte por este mecanismo y se demostró que no interactúan con lamivudina.

La administración de trimetoprima/sulfametoxazol a 160 mg/800 mg (cotrimoxazol) causa un aumento del 40% en la exposición a lamivudina debido al componente trimetoprima; el componente sulfametoxazol no interactúa. No obstante, a menos que el paciente tenga compromiso renal, no es necesario ajustar la dosis de la lamivudina. La lamivudina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de la trimetoprima o del sulfametoxazol. Cuando la administración concurrente con cotrimoxazol está justificada, los pacientes deben ser clínicamente monitoreados. Se debe evitar la co-administración de Trilaxis® con dosis elevadas de cotrimoxazol utilizadas para el tratamiento de la neumonía provocada por *Pneumocystis carinii* y de la toxoplasmosis.

La co-administración de lamivudina con ganciclovir o foscarnet intravenosos no se recomienda hasta que haya más información disponible.

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

En el metabolismo de lamivudina no interviene el CYP 3A, por lo cual no son probables las interacciones con productos medicinales metabolizados por este sistema (por ej.: inhibidores de proteasas y no nucleosídicos).

Interacciones relativas a la zidovudina

Datos limitados sugieren que la co-administración de zidovudina y rifampicina disminuye el ABC de zidovudina en un 48% ± 34%. Sin embargo, se desconoce la importancia clínica de este hecho. No se han evaluado de manera formal las modificaciones de dosis de zidovudina en esta situación.

Los escasos datos existentes indican que el probenecid aumenta la vida media y el área bajo la curva de la concentración plasmática de zidovudina al disminuir la glucuronidación. La excreción renal del glucurónido (y posiblemente de la zidovudina) se reduce en presencia de probenecid. Se debe realizar un cuidadoso seguimiento de aquellos pacientes que reciban ambos medicamentos para controlar la toxicidad hematológica.

Se ha reportado que los niveles sanguíneos de fenitoína son bajos en algunos pacientes que reciben zidovudina, aunque se observó un nivel elevado en un paciente. Estas observaciones indican que deben vigilarse cuidadosamente las concentraciones de fenitoína en los pacientes que reciben Trilaxis® y fenitoína.

En un estudio farmacocinético, la coadministración de zidovudina y atovacuona en comprimidos, mostró una disminución en la depuración de zidovudina tras su administración oral que condujo a un incremento del 35% ± 23% en el ABC plasmático de zidovudina. Se desconoce el modo de interacción y puesto que se consiguen mayores concentraciones de atovacuona con atovacuona en suspensión oral, es posible que los cambios en los valores de ABC de zidovudina sean mayores cuando se administra atovacuona en forma de suspensión oral. Debido a los limitados datos disponibles, su significancia clínica es desconocida.

Se ha demostrado que cuando se administran ácido valproico, fluconazol o metadona con

zidovudina, se incrementa el ABC de zidovudina, con la correspondiente disminución en su depuración. Debido a los datos disponibles limitados, su significancia clínica es desconocida. En el caso que se emplee zidovudina junto con ácido valproico, fluconazol o metadona, debe hacerse un seguimiento estrecho de los pacientes para controlar la toxicidad potencial de zidovudina.

Zidovudina y estavudina administrados en combinación, resultan antagónicos *in vitro*, por lo tanto debe evitarse el uso concomitante.

Se han notificado casos de exacerbación de anemia debida a ribavirina cuando zidovudina forma parte del tratamiento del VIH, aunque no se ha determinado el mecanismo exacto. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido al aumento del riesgo de anemia. Debe considerarse la sustitución de zidovudina en un régimen antirretroviral combinado si este ha sido previamente establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con un historial conocido de anemia inducida por zidovudina.

El tratamiento concomitante, especialmente en terapia aguda, con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (por ej., pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, Interferon, vincristina, vinblastina y doxorubicina) puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a la zidovudina. Si es necesario el tratamiento concomitante con Trilaxis® y cualquiera de estos medicamentos, se deberá tener una precaución especial, vigilando la función renal y los parámetros hematológicos y, si fuera necesario, se disminuirá la dosis de uno o más de los fármacos.

Los escasos datos obtenidos en las pruebas clínicas no indican un riesgo significativamente mayor de reacciones adversas a la zidovudina con cotrimoxazol, pentamidina en aerosol, pirimetamina y aciclovir a las dosis utilizadas para profilaxis.

Los comprimidos de claritromicina reducen la absorción de zidovudina. Esto puede evitarse separando la administración de Trilaxis® y claritromicina al menos dos horas.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

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. Esto concuerda con la actividad conocida de otros análogos nucleosídicos.

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

Zidovudina tuvo efectos clastogénicos en 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.

En un estudio piloto se ha demostrado que la zidovudina se incorpora al ADN nuclear de los leucocitos de los adultos, incluyendo mujeres embarazadas que tomen zidovudina para tratar la infección por VIH-1, o para la prevención de la transmisión del virus de madre a hijo. Zidovudina también se incorpora al ADN de los leucocitos del cordón umbilical de los hijos de madres tratadas con zidovudina. En un estudio de genotoxicidad transplacentaria realizada en monos, se comparó zidovudina sola con la combinación de zidovudina y lamiduvina con exposiciones equivalentes a las humanas. Este estudio demostró que los fetos expuestos *in útero* a la combinación mantuvieron un nivel más elevado de incorporación del análogo de nucleósido al ADN en múltiples órganos fetales y mostró evidencia de un mayor acortamiento de los telómeros que en aquellos expuestos solamente a la zidovudina. No está clara la significación clínica de estos hallazgos.

Abacavir tiene un leve potencial de causar daño cromosómico tanto *in vitro* como *in vivo* a altas concentraciones y por lo tanto cualquier riesgo potencial para el hombre debe ser balanceado contra los beneficios esperados del tratamiento.

El potencial carcinogénico de una combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina no

ha sido testeado.

En estudios de carcinogenicidad a largo plazo por vía oral en ratas y ratones con lamivudina se observó ausencia de 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 sexos de ninguna de las especies.

Se han realizado además dos estudios de carcinogenicidad transplacentaria en ratones. En uno de los estudios, se administró zidovudina a las dosis máximas toleradas a ratones desde el día 12 al 18 de la gestación. Un año después del nacimiento, hubo un incremento en la incidencia de tumores de pulmón, hígado y aparato reproductor femenino de la descendencia expuesta al nivel de dosis más elevado. En el segundo estudio, se administró zidovudina a dosis de hasta 40 mg/kg a los ratones durante 24 meses, comenzando la exposición en periodo prenatal (día 10 de la gestación). Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a tumores del epitelio vaginal de aparición tardía, cuya incidencia y tiempo de aparición fueron similares a los del estudio estándar de carcinogenicidad por vía oral. Por lo tanto el segundo estudio no evidenció el hecho de que zidovudina actuara como un carcinógeno transplacentario. Se concluye que, dado el incremento en la incidencia de tumores en el primer estudio de carcinogenicidad transplacentaria representa un riesgo hipotético, éste debe sopesarse frente al beneficio terapéutico probado.

Los estudios de carcinogenicidad realizados con abacavir administrados 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, en glándulas tiroideas de ratas macho, así como en el hígado, vejiga urinaria, ganglios linfáticos y debajo de la piel de hembras de rata. La mayoría de estos tumores aparecieron a la concentración de abacavir más elevada de 330 mg/kg/día en ratones y de 600 mg/kg/día en ratas. El tumor de la glándula de prepucio resultó ser una excepción, apareciendo 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. Aunque se desconoce el potencial carcinogénico en humanos, estos datos indican que el riesgo de carcinogenicidad en el hombre se ve compensado por el posible beneficio clínico.

Lamivudina no resultó ser teratogénica en los estudios con animales pero existieron indicios de un incremento en las muertes embrionarias tempranas en conejos con exposiciones sistémicas relativamente bajas, comparables a las alcanzadas en humanos. En las ratas no se observó un efecto similar, incluso con una exposición sistémica muy elevada.

Zidovudina presentó un efecto similar en ambas especies, pero solo en el caso de exposiciones sistémicas muy elevadas. A dosis tóxicas para las madres, la administración de zidovudina a ratas durante la organogénesis causó un aumento de la incidencia de malformaciones, pero no se observaron anomalías fetales con dosis menores.

Se demostró la existencia de toxicidad debida a abacavir para el embrión en desarrollo y para el feto en ratas, pero no en conejos. Estos hallazgos incluyeron una disminución del peso corporal fetal, edema fetal, un aumento de las variaciones en el esqueleto/malformaciones, muertes intrauterinas prematuras y abortos. No se puede extraer ninguna conclusión con respecto al potencial teratogénico del abacavir debido a su toxicidad embriofetal.

En un estudio de fertilidad realizado en la rata, se ha demostrado que abacavir carece de efecto alguno sobre la fertilidad de machos o hembras. Del mismo modo, ni lamivudina ni

zidovudina tuvieron efecto alguno sobre la fertilidad. No se ha demostrado que zidovudina afecte el número de espermatozoides, ni la morfología de los mismos ni su motilidad, en el hombre.

Embarazo

No se recomienda el uso de Trilaxis® en mujeres embarazadas. No hay datos sobre el uso de Trilaxis® durante el embarazo. En el hombre ocurre transferencia placentaria de lamivudina y zidovudina, se ha confirmado para abacavir en animales. Estudios con abacavir, lamivudina y zidovudina en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Dado que los principios activos de Trilaxis® pueden inhibir la replicación del ADN, cualquier uso, especialmente durante el primer trimestre, supone un riesgo potencial para el feto.

Excreción en leche materna

Tanto lamivudina como zidovudina se excretan en la leche humana a concentraciones similares a las encontradas en el suero. Es de esperar que abacavir también se excrete por la leche materna, aunque esto no se ha confirmado aún. Se recomienda que las mujeres que estén bajo tratamiento con Trilaxis® no amamenten.

Además se recomienda que las mujeres infectadas con el VIH no amamenten a sus hijos a fin de evitar la transmisión del virus.

Empleo en pediatría

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

Empleo en ancianos

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

Empleo en insuficiencia hepática

Trilaxis® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Empleo en insuficiencia renal

Dado que Trilaxis® es un comprimido de dosis fija y el contenido de los componentes individuales no puede ser modificado, los pacientes con clearance de creatinina <50 mL/min no deben recibir Trilaxis®.

Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria

No se han realizado estudios para investigar el efecto sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Teniendo en cuenta el estado clínico del paciente y los posibles eventos adversos del Trilaxis®, se decidirá si el paciente tiene la capacidad para conducir o manejar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Se han reportado reacciones adversas durante el tratamiento de la enfermedad causada por el VIH con abacavir, lamivudina y zidovudina usados individualmente o en combinación. Debido a que Trilaxis® contiene abacavir, lamivudina y zidovudina pueden esperarse las reacciones adversas asociadas con estos componentes.

Hipersensibilidad al abacavir

En los ensayos clínicos realizados, aproximadamente el 5% de las personas que recibieron abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad; en alguno de estos casos la reacción representó un riesgo para la vida y produjo la muerte 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 presentarán fiebre y/o rash (generalmente maculopapular o urticaria) como parte del síndrome, sin embargo han ocurrido reacciones de hipersensibilidad sin rash o fiebre.

Los signos y síntomas asociados con esta reacción de hipersensibilidad a abacavir se resumen en la Tabla 1. Los mismos se han identificado a partir de estudios clínicos y del

seguimiento de farmacovigilancia tras la comercialización. Inicialmente, se pensaba que algunos pacientes que sufrían reacciones de hipersensibilidad presentaban gastroenteritis, enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis), o una afección del tipo gripal. Esta demora del diagnóstico de la hipersensibilidad condujo a que se continuara con el tratamiento con abacavir o a que volviera a instituirse, conduciendo a reacciones de hipersensibilidad más graves e incluso la 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 suelen aparecer en las primeras seis semanas de iniciado el tratamiento con abacavir (tiempo medio de aparición de 11 días), aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia. Es necesaria una estricta supervisión médica durante los dos primeros meses, debiendo programarse una consulta con el paciente cada dos semanas.

Es probable que el tratamiento intermitente pueda incrementar el riesgo de desarrollar sensibilización y por lo tanto, de que tenga lugar la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas. Consecuentemente, los pacientes deberán ser advertidos de la importancia de tomar Trilaxis® en forma regular. El reinicio del tratamiento con Trilaxis®, u otro medicamento que contenga abacavir, tras una reacción de hipersensibilidad conduce a que, en cuestión de horas, vuelvan a aparecer los síntomas. Esta recurrencia de la reacción de hipersensibilidad es generalmente más seria que en la presentación inicial, y puede incluir hipotensión con riesgo para la vida e incluso causar la muerte. Los pacientes que desarrollen esta reacción de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con Trilaxis® y nunca deben volver a ser tratados con Trilaxis® o con cualquier otro medicamento que contenga

abacavir. Para evitar una demora en el diagnóstico y minimizar el riesgo de una reacción de hipersensibilidad que ponga en peligro la vida del paciente, Trilaxis® debe ser discontinuado si una reacción de hipersensibilidad no puede ser descartarse con certeza, aún cuando otros diagnósticos sean posibles (enfermedad respiratoria, cuadro pseudogripal, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos).

Se han producido reacciones de hipersensibilidad de inicio rápido, incluyendo reacciones que ponen en peligro la vida del paciente después de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes que habían tenido solo uno de los síntomas principales de hipersensibilidad (rash cutáneo, fiebre, síntomas gastrointestinales, respiratorios o generales tales como letargo y malestar) previos a la interrupción de abacavir. El síntoma aislado de una reacción de hipersensibilidad más frecuente fue la erupción cutánea. En muy raras ocasiones se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han reiniciado la terapia y no habían tenido previamente ningún síntoma de una reacción de hipersensibilidad. En ambos casos, si se decide reiniciar el tratamiento con Trilaxis®, esto debe realizarse en un medio en el que la asistencia médica esté disponible.

Se debe advertir a cada paciente sobre esta reacción de hipersensibilidad a abacavir.

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

Se señalan en negrita los signos y síntomas que fueron reportados en al menos el 10% de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad al abacavir.

Sistema corporal	Reacción adversa
Tracto gastrointestinal	Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, úlcera bucal.
Neurológicos/psiquiátricos	Cefalea, parestesia.
Hematológicos	Linfopenia.
Hígado/páncreas	Alteración de pruebas de función hepática, hepatitis, falla hepática.

MARIA PAOLA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Lilianna Alaxsin de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.

Musculoesqueléticos	Mialgia , raramente miolisis, artralgia, aumento de creatinfosfoquinasa (CPK).
Tracto respiratorio	Disnea , dolor de garganta, tos , síndrome de distress respiratorio del adulto, falla respiratoria.
Piel	Rash (generalmente maculopapular o urticaria).
Urológicos	Aumento de creatinina, falla renal.
Otros	Fiebre , letargo , malestar , edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia.

Reacciones adversas reportadas con los componentes individuales de Trilaxis®.

Las reacciones adversas reportadas 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: frecuentes $\geq 10\%$, ocasionales 1-10%, raras $\leq 1\%$. Deberá tenerse especial cuidado en eliminar la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad si alguno de estos síntomas ocurre.

Tabla 2: Efectos adversos reportados con los componentes Individuales de Trilaxis®.

	Abacavir	Lamivudina	Zidovudina
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Raras: neutropenia, anemia (ambas ocasionalmente severas), trombocitopenia. Aplasia eritrocitaria pura.	Ocasionales: anemia, neutropenia y leucopenia Raras: trombocitopenia y pancitopenia con hipoplasia medular. Aplasia eritrocitaria pura, anemia aplásica.
Trastornos del sistema inmunológico	Ocasional: hipersensibilidad (ver información previa y tabla 1).		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Ocasional: anorexia		Raras: anorexia, acidosis láctica en ausencia de hipoxemia.
Trastornos psiquiátricos			Raras: ansiedad, depresión.
Trastornos del sistema nervioso	Ocasional: cefalea.	Ocasional: cefalea, insomnio. Raras: neuropatía periférica (parestesia).	Frecuente: cefalea. Ocasional: mareos. Raras: insomnio, parestesia, somnolencia, pérdida de la agudeza mental, convulsiones.
Trastornos cardíacos			Raras: cardiomiopatía.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Ocasionales: tos, síntomas nasales.	Raras: tos, disnea.
Trastornos gastro-	Ocasionales: náuseas, vómitos, diarrea.	Ocasionales: náuseas, vómitos, dolor	Frecuentes: náuseas. Ocasionales: vómito,

intestinales	Raras: pancreatitis.	abdominal, diarrea. Raras: elevaciones en la amilasa sérica y pancreatitis.	dolor abdominal, diarrea. Raras: flatulencia, pigmentación de la mucosa oral, alteración del gusto, dispepsia y pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares		Raras: elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas (AST, ALT). Raras: hepatitis.	Ocasionales: aumento en los niveles sanguíneos de las enzimas hepáticas y bilirrubina. Raras: alteraciones hepáticas tales como hepatomegalia severa con esteatosis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Ocasionales: erupción (sin síntomas sistémicos). Raras: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.	Ocasionales: rash, alopecia.	Raras: rash y prurito, pigmentación de uñas y piel, urticaria y sudoración.
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		Ocasionales: artralgia, desórdenes musculares. Raras: rabdomiolisis.	Ocasionales: mialgia. Rara: miopatía.
Trastornos renales y urinarios			Raras: micción frecuente.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Raras: ginecomastia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Ocasionales: fiebre, letargo, fatiga.	Ocasionales: fatiga, malestar, fiebre.	Ocasionales: malestar. Raras: fiebre, dolor generalizado, astenia, escalofríos, dolor de pecho, síndrome similar a la influenza.

Reacciones adversas asociadas con abacavir

Muchas de las reacciones adversas enumeradas anteriormente se producen ocasionalmente (náuseas, vómito, diarrea, fiebre, letargo, erupción), en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto en los pacientes con cualquiera de estos síntomas deberá evaluarse cuidadosamente la presencia de esta reacción de hipersensibilidad. Si se ha interrumpido el tratamiento con Trilaxis® en los pacientes por haber experimentado cualquiera de estos síntomas y si se decide reiniciar el tratamiento con un fármaco que contenga abacavir, esto debe realizarse en un medio en el que la asistencia médica esté fácilmente disponible. Muy raramente se han comunicado casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens Jonson o necrosis epidérmica tóxica, en los que no puede descartarse la hipersensibilidad al abacavir. En estos casos, debe interrumpirse de forma permanente el uso de fármacos que contengan abacavir.

Reacciones adversas de tipo hematológico relacionadas con zidovudina

Anemia, neutropenia y leucopenia se observaron con mayor frecuencia a dosis elevadas (1.200 a 1.500 mg/día) y en pacientes con enfermedad avanzada por VIH (especialmente en pacientes con escasa reserva de médula ósea previa al tratamiento) y particularmente en pacientes con recuentos de células CD4 menores de 100/mm³.

Puede llegar a ser necesario disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento. La anemia puede requerir transfusiones.

La incidencia de neutropenia también aumentó en aquellos pacientes cuyos recuentos de neutrófilos, niveles de hemoglobina y niveles séricos de vitamina B₁₂, fueron bajos al comenzar el tratamiento con zidovudina.

Acidosis láctica

El tratamiento con análogos nucleosídicos ha sido asociado con casos de acidosis láctica, algunas veces fatal, generalmente asociada con severa hepatomegalia y esteatosis hepática.

Lipodistrofia /anormalidades metabólicas

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia.

Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada, en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune severa, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones por patógenos oportunistas latentes o asintomáticas.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, infección avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

SOBREDOSIFICACIÓN

No ha habido experiencia de sobredosis con Trilaxis®. No se han identificado síntomas o signos específicos tras una sobredosis aguda con zidovudina o lamivudina, aparte de las enumeradas como reacciones adversas. No hubo 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 comunicaron reacciones adversas inesperadas. Se desconocen los efectos a dosis más elevadas.

De haber una sobredosis, deberá vigilarse al paciente en busca de señales de toxicidad y se aplicará un tratamiento de apoyo estándar, si fuera necesario. Como la lamivudina es dializable, puede utilizarse la hemodiálisis continua para tratar la 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 glucuronizado. No se sabe si el abacavir puede eliminarse por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

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

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Los pacientes que desarrollen signos o síntomas posiblemente relacionados con una reacción de hipersensibilidad **deben ponerse en contacto con su médico Inmediatamente.**

Se les recuerda a los pacientes hipersensibles a abacavir que nunca deben volver a tomar Trilaxis® o cualquier otro medicamento que contenga abacavir.

Los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad deberán deshacerse de los comprimidos de Trilaxis® restantes.

Por cualquier motivo que hayan interrumpido el tratamiento con Trilaxis® y especialmente cuando se haya debido a posibles reacciones adversas o enfermedad, deben ponerse en contacto con su médico antes de reiniciarlo.

No ha sido demostrado que la terapia antirretroviral actual incluyendo Trilaxis® 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 precauciones apropiadas.

El tratamiento con Trilaxis® o cualquier otro antirretroviral no cura la infección por VIH, por lo cual, todavía pueden desarrollarse infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, deben controlarse rigurosamente por profesionales con experiencia en el tratamiento de enfermedades asociadas al VIH. Los pacientes infectados con VIH y VHB deben ser informados sobre la posibilidad de un mayor deterioro hepático una vez que se discontinúa el tratamiento con lamivudina.

Los pacientes deben ser informados de que la toxicidad más importante de la zidovudina está dada por la neutropenia y/o anemia. Se deben realizar chequeos sanguíneos frecuentes.

Algunos medicamentos para el VIH pueden causar acidosis láctica con agrandamiento del hígado (hepatomegalia). Puede existir redistribución de grasa corporal.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 60, 120, 180, 240, 300 y 600 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 15 °C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Dirección técnica: Liliana Alassia de Torres, Farmacéutica y Dra. en Química.
Laboratorios Filaxis S.A.
Panamá 2121, Martínez, Pcia. de Buenos Aires - Argentina

Fecha de última revisión:



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-016649-07-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **1765** y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIOS FILAXIS S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: TRILAXIS

Nombre/s genérico/s: ABACAVIR-LAMIVUDINA-ZIDOVUDINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Laboratorios Filaxis S.A. Panamá 2121, Martínez, -Pcia. de Buenos Aires-.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: TRILAXIS .

Clasificación ATC: J05A.

Indicación/es autorizada/s: es una asociación de tres análogos nucleosídicos (abacavir, lamivudina y zidovudina) usados separadamente indicado para el tratamiento de la infección



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

por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos (mayores de 18 años), puede utilizarse solo o en combinación con otros antiretrovirales. 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. Se recomienda que la elección de esta combinación se base no solo en potenciales criterios de adherencia al tratamiento, sino principalmente en la eficacia esperada y en el riesgo asociado a los tres análogos de nucleósidos. La demostración de los beneficios esta principalmente basada en los resultados de estudios realizados en pacientes con enfermedad no avanzada, que no hayan sido tratados previamente o tratados durante un tiempo moderado con fármacos antiretrovirales. En pacientes con alta carga viral (>100.000 copias/ml) la elección de la terapia necesita especial consideración. Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se debería llevar a cabo una prueba de detección del alelo Hla-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial. Debido al historial de tratamiento y a los ensayos de resistencia, abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701, a menos que no exista otra opción terapéutica para estos pacientes.

Concentración/es: 300 MG de ZIDOVUDINA, 150 MG de LAMIVUDINA, 300 MG de ABACAVIR(COMO SULFATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ZIDOVUDINA 300 MG, LAMIVUDINA 150 MG, ABACAVIR (COMO SULFATO) 300 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 20.25 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA

A



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

420.45 MG, COLORANTE D & C AMARILLO NRO10 LACA 0.01 MG, GLICOLATO DE ALMIDON SODICO 108 MG, OPADRY 24.94 MG, COLORANTE FD&C AZUL N-1 LACA ALUMINICA 0.05 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE ALUMINIO-PVC-ACLAR ANACTÍNICO

Presentación: 60, 120, 180, 240, 300 y 600 Comprimidos recubiertos.

Contenido por unidad de venta: 60, 120, 180, 240, 300 y 600 Comprimidos recubiertos.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: Conservar entre 15 °C. y 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS FILAXIS S.A. el Certificado N° **55514**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de **20 ABR 2010** de ____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1765


**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**