



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN Nº **3620**

BUENOS AIRES, **06 JUL 2010**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016023-09-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED representada en la Argentina por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TRICIVIR / ABACAVIR 300mg – LAMIVUDINA 150mg – ZIDOVUDINA 300mg, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, aprobada por Certificado Nº 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 Nº 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

RA  
CS  
H  
A



*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°

**3620**

Que a fojas 155 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TRICIVIR / ABACAVIR 300mg – LAMIVUDINA 150mg – ZIDOVUDINA 300mg, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, aprobada por Certificado N° 49.552 y Disposición N° 1439/01, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED representada en la Argentina por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 24 a 41, 42 a 59 y 60 a 77.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1439/01 los prospectos autorizados por las fojas 24 a 41, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

AA

CS

AS

A



*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° **3620**

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 N° 49.552 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016023-09-6

DISPOSICION N°

js

**3620**

  
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 DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3620** 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 SERVICES UNLIMITED representada en la Argentina por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TRICIVIR / ABACAVIR 300mg – LAMIVUDINA 150mg – ZIDOVUDINA 300mg, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.-

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° 5200/08.-	Prospectos de fs. 24 a 41, 42 a 59 y 60 a 77, corresponde desglosar de fs. 24 a 41.-

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

*Handwritten signatures and initials:*  
 AKA  
 CV  
 H



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma  
GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED representada en la Argentina por  
GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.552  
en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... de 2010

06 JUL 2010

Expediente N° 1-0047-0000-016023-09-6

DISPOSICIÓN N°

js

3620

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

AA  
CS  
AJ

## Tricivir®

**Abacavir 300 mg**

**Lamivudina 150 mg**

**Zidovudina 300 mg**

Comprimidos recubiertos

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

Industria Inglesa

### FÓRMULA:

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

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiviral activo contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Código ATC: J05AR04).

### INDICACIONES:

**Tricivir®** es una asociación de tres análogos nucleosídicos (abacavir, lamivudina y zidovudina) indicado para el tratamiento antirretrovírico de los adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

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**). La elección de esta combinación fija deberá estar basada no sólo en el potencial criterio de adhesión, sino principalmente sobre la eficacia esperada y 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 tratados moderadamente con antirretrovirales con enfermedad no avanzada.

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

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

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

### Propiedades farmacodinámicas:

*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 productos medicinales son metabolizados secuencialmente por las kinasas intracelulares, formándose los respectivos 5'-trifosfatos (TP). Lamivudina-TP, carbovir-TP (la forma 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 lamivudina, abacavir y zidovudina tienen una afinidad considerablemente menor con 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, zalcitabina, estavudina y lamivudina.

Se han seleccionado *in vitro* aislados resistentes a abacavir del VIH-1 que están asociados 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* e *in vivo*, necesitando varias mutaciones para alcanzar un aumento ocho veces mayor de la  $CI_{50}$  en comparación con el virus de tipo salvaje, nivel que podría ser clínicamente importante. Los aislados resistentes al abacavir también pueden tener una sensibilidad menor a lamivudina, zalcitabina y/o didanosina, pero continúan siendo sensibles a zidovudina y estavudina.

No es probable que haya resistencia cruzada entre abacavir, zidovudina o lamivudina y los inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa. Se ha demostrado disminución de la susceptibilidad al abacavir en aislados clínicos de pacientes con una duplicación no controlada del virus, que habían sido tratados previamente y eran resistentes a otros inhibidores nucleosídicos. No es probable que aislados clínicos con tres o más mutaciones asociadas con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa sean susceptibles al abacavir.

### 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 el tratamiento de pacientes no tratados previamente. Debido a la alta proporción de abandono prematuro de la terapia (42% de los pacientes abandonaron el tratamiento aleatorizado por 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 conteniendo abacavir e indinavir en términos de la proporción de pacientes con carga viral indetectable ( $\leq 400$  copias/ml; análisis de intención de tratamiento (ITT), 47% versus 49%; como análisis tratado (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).

En pacientes no tratados anteriormente con antirretrovíricos, la asociación triple de abacavir, lamivudina y zidovudina fue superior, en términos de la durabilidad de la respuesta a la carga viral en 48 semanas, a la lamivudina y la zidovudina. En una población de pacientes parecida, 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 abierto que se está realizando en pacientes no tratados anteriormente con antirretrovirales, que recibieron la asociación de abacavir, lamivudina, zidovudina y efavirenz, la proporción 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 vírica 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.

Actualmente no hay datos sobre el uso de **Tricivir**<sup>®</sup> en pacientes intensamente pretratados, pacientes en los que fallaron otras terapias o pacientes con enfermedad avanzada (células  $CD_4 < 50$  células/mm<sup>3</sup>).

El grado de beneficio de esta asociación 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.

### 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 estable de abacavir, lamivudina y zidovudina fueron parecidos cuando se administró **Tricivir**<sup>®</sup> solo, o comprimidos de lamivudina y zidovudina combinados con abacavir; y también fueron parecidos a los valores obtenidos en el estudio de bioequivalencia del **Tricivir**<sup>®</sup> realizado en voluntarios sanos.

Un estudio de bioequivalencia comparó comprimidos conteniendo lamivudina y zidovudina con comprimidos de lamivudina de 150 mg y de zidovudina de 300 mg administrados conjuntamente. También se investigó el efecto de la comida sobre la velocidad y grado de absorción. Se demostró que comprimidos conteniendo lamivudina y zidovudina eran bioequivalentes a comprimidos de 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina, administrados por separado a personas en ayunas.

Un estudio de bioequivalencia comparó **Tricivir**<sup>®</sup> con 300 mg de abacavir, 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina administrados conjuntamente. También se investigó el efecto de la comida sobre la velocidad y grado de absorción. Se demostró que **Tricivir**<sup>®</sup> era bioequivalente a 300 mg de abacavir, 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina administrados en comprimidos por separado, en cuanto al  $ABC_{inf}$  y la  $C_{máx}$ . La comida disminuyó la tasa de absorción de **Tricivir**<sup>®</sup> (leve disminución del  $C_{máx}$ , media 18 a 32%) y aumentó el  $t_{máx}$  (aproximadamente 1 hora) pero no el grado de absorción ( $ABC_{inf}$ ). Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes y **Tricivir**<sup>®</sup> puede tomarse con o sin comida.

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 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 un enlace limitado con la principal proteína plasmática, la albúmina (<36% de albúmina sérica *in vitro*). El enlace de zidovudina con las proteínas plasmáticas es del 34% al 38%. Los estudios *in vitro* del enlace con las proteínas plasmáticas indican que el abacavir solamente se enlaza de forma baja a moderada (alrededor del 49%) con las proteínas plasmáticas humanas, a concentraciones terapéuticas. Ésto indica que hay poca probabilidad de interacciones con otros productos medicinales por el desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.

Por lo tanto, con **Tricivir**<sup>®</sup> no se prevén interacciones que involucren un desplazamiento al sitio de unión.

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 las concentraciones de lamivudina y zidovudina LCR/suero, 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 del SNC por lamivudina y su relación con la eficacia clínica.

Los estudios realizados con abacavir demuestran una relación LCR/ABC plasmática de entre 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  $\mu$ 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 su mínima metabolización hepática (5% al 10%) y unión a las proteínas plasmáticas.

El 5'-glucuronido 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'-glucuronido, 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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Maria Victoria Landi  
 Co-Directora Técnica



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. Hay que disminuir la dosis para los pacientes con una depuración de la creatinina de  $\leq 50$  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 hs., y la depuración sistémica media fue de 1,6 l/h/kg. Se calcula que la depuración renal de la zidovudina es de 0,34 l/h/kg, lo que indica filtración glomerular y secreción tubular activa por los riñones. 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 da una acumulación importante del fármaco. La eliminación del abacavir tiene lugar por metabolismo hepático, con excreción posterior de metabolitos, principalmente por 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:**

#### Compromiso hepático:

No hay datos sobre el uso de **Tricivir**<sup>®</sup> 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. El análisis de información de seguridad soporta el uso de 300 mg de abacavir dos veces al día en pacientes con insuficiencia hepática leve. No hay actualmente datos disponibles que soporten recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia hepática moderada; por lo tanto la administración de **Tricivir**<sup>®</sup> debe ser evitada en estos pacientes. **Tricivir**<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

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

En estudios 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 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.

Como pudiera 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  $\leq 50$  ml/minuto).

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

#### Pacientes pediátricos:

**Tricivir**<sup>®</sup> no está destinado para su uso en pacientes pediátricos. **Tricivir**<sup>®</sup> no debe ser administrado a adolescentes cuyo peso sea menor a 40 kg debido a que, por tratarse de comprimidos de dosis fija, la misma no puede ser ajustada en esta población en particular.

#### Ancianos:

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

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

La dosis oral recomendada de **Tricivir**<sup>®</sup> en adultos y adolescentes es un comprimido dos veces al día.

*Handwritten initials: RA, B*

3320



No se recomienda el uso de **Tricivir**<sup>®</sup> en adultos o adolescentes cuyo peso sea menor a 40 kilogramos puesto que se trata de comprimidos de dosis fija.

No se debe prescribir **Tricivir**<sup>®</sup> a pacientes que requieran ajuste de dosis como aquellos que presenten un clearance de creatinina <50 ml/min o que experimenten eventos adversos dosis limitante, debido a que el comprimido presenta dosis fija.

**Tricivir**<sup>®</sup> puede tomarse con o sin las comidas.

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

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

**Compromiso 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 un clearance disminuido. Por lo tanto, como 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 (clearance de creatinina ≤50 ml/min) (Ver **Propiedades farmacocinéticas**).

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

**Compromiso hepático:**

Datos limitados en pacientes con cirrosis sugieren que podría ocurrir acumulación de zidovudina, debido a una disminución de la glucuronidación. Abacavir es principalmente metabolizado por el hígado. Debido a los escasos datos disponibles sobre la administración de abacavir a pacientes con compromiso hepático, no se recomienda el uso de **Tricivir**<sup>®</sup> en pacientes con compromiso hepático moderado y está contraindicado en aquellos con compromiso hepático severo (Ver **CONTRAINDICACIONES y Propiedades farmacocinéticas**).

**Ancianos:**

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

Se aconseja 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.

**Ajustes posológicos en pacientes con reacciones hematológicas adversas:**

Pudiera ser necesario ajustar la dosis de zidovudina 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 x 10<sup>9</sup>/l (Ver **CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**). Por lo tanto, deberían administrarse preparados de abacavir, zidovudina y lamivudina por separado a estos pacientes.

**CONTRAINDICACIONES:**

**Tricivir**<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a abacavir, lamivudina o zidovudina, o a cualquiera de los excipientes (Ver información en **Reacciones de hipersensibilidad**) (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS**).

**Tricivir**<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con daño renal terminal.

Debido a la presencia del principio activo abacavir, **Tricivir**<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con compromiso hepático severo.

Debido a la presencia del principio activo zidovudina, **Tricivir**<sup>®</sup> está contraindicado en pacientes con recuento de neutrófilos anormalmente bajo (<0,75 x 10<sup>9</sup>/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 relevantes a abacavir, lamivudina y zidovudina están incluidas en esta sección. No hay precauciones y advertencias adicionales a la combinación **Tricivir**<sup>®</sup>

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Mara Victoria Carragou  
Co-Directora Técnica

*Reacción de hipersensibilidad (Ver REACCIONES ADVERSAS):*

En general, en estudios clínicos conducidos antes de la introducción de la detección del alelo HLA B\*5701, aproximadamente el 5% de las personas que reciben abacavir (Ziagenavir) desarrollan una reacción de hipersensibilidad. Algunos de estos casos fueron amenazadores para la vida y resultaron fatales a pesar de haber tomado precauciones.

- Factores de riesgo:

Estudios han mostrado que la portación del alelo HLA B\*5701 está asociada con un significativo aumento del riesgo de una reacción de hipersensibilidad al abacavir. En el estudio prospectivo CNA106030 (PREDICT-1), el uso de un pretratamiento para la detección del alelo HLA B\*5701 y posteriormente, evitando el abacavir en pacientes con este alelo, redujo la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al abacavir clínicamente sospechosas de 7,8% (66 de 847) a 3,4% (27 de 803) ( $p < 0,0001$ ) y la incidencia de reacciones de hipersensibilidad confirmadas por pruebas de parches cutáneos de 2,7% (23 de 842) a 0,0% (0 de 802) ( $p < 0,0001$ ). En base a este estudio, se estimó que de 48% a 61% de los pacientes con el alelo HLA B\*5701 desarrollarán una reacción de hipersensibilidad en el transcurso del tratamiento comparado con un 0% a un 4% de los pacientes que no tienen el alelo HLA B\*5701.

Los médicos deberían considerar la detección de la portación del alelo HLA B\*5701 en cualquier paciente infectado con VIH sin exposición previa al abacavir. Se recomienda la detección antes del reinicio de 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**<sup>®</sup>). No se recomienda el uso de abacavir en pacientes portadores conocidos del alelo HLA B\*5701 y debería ser considerado solamente en circunstancias excepcionales donde el beneficio potencial supere al riesgo y con una cuidadosa supervisión médica.

En cualquier paciente tratado con abacavir, el diagnóstico clínico de la sospecha de hipersensibilidad debe seguir siendo la base para la toma de decisiones clínicas. Aún en ausencia del alelo HLA B\*5701, es importante discontinuar el abacavir en forma permanente y no reinstaurarlo si una reacción de hipersensibilidad no ha podido ser desestimada por motivos clínicos, debido al potencial de reacciones severas o hasta fatales.

- Descripción clínica:

Las reacciones de hipersensibilidad se caracterizan por la aparición de síntomas que indican la afección de varios órganos. La mayoría de los pacientes afectados tienen fiebre y/o exantema como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios tales como disnea, dolor de garganta, tos y hallazgos anormales en las radiografías torácicas (predominantemente infiltraciones, las cuales pueden ser localizadas); síntomas gastrointestinales tales como náusea, vómito, diarrea o dolor abdominal, y pueden llevar a un diagnóstico equivocado de hipersensibilidad como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis), o gastroenteritis. Otros signos y síntomas frecuentemente observados de la reacción de hipersensibilidad pueden incluir letargo o malestar o síntomas musculoesqueléticos (mialgia, raramente miolisis, artralgia).

Los síntomas relacionados con la reacción de hipersensibilidad empeoran si se continúa con la terapia y pueden ser amenazadores para la vida. Estos síntomas usualmente se resuelven con la suspensión de abacavir.

- Tratamiento clínico:

**Los síntomas de la reacción de hipersensibilidad** usualmente aparecen dentro de las primeras seis semanas 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**<sup>®</sup>, consultando cada dos semanas.

**Independientemente de su condición HLA B\*5701, cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas de hipersensibilidad DEBE contactarse con su médico por consejos. Los pacientes a los que se les diagnostique una reacción de hipersensibilidad durante la terapia DEBEN discontinuar Tricivir<sup>®</sup> inmediatamente.**

**Tricivir<sup>®</sup> y cualquier otro medicamento conteniendo abacavir NO DEBE NUNCA volver a instituirse en pacientes en los que se haya suspendido la terapia debido a una reacción de hipersensibilidad.**

**El reinicio con abacavir seguido a una reacción de hipersensibilidad resulta en un rápido retorno de los síntomas dentro de horas. Esta recurrencia es usualmente más severa que la que se presentó inicialmente y puede incluir hipotensión amenazadora para la vida y muerte.**

Para evitar una demora en el diagnóstico y minimizar el riesgo de una reacción de hipersensibilidad amenazadora para la vida, **Tricivir**<sup>®</sup> debe ser discontinuado permanentemente en caso de no poder determinar con certeza si se trata de una reacción de hipersensibilidad o inclusive cuando otros diagnósticos son posibles (enfermedad respiratoria, enfermedad tipo gripe, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos). Si la reintroducción del tratamiento se considera necesaria, la misma debe ser realizada bajo vigilancia médica.

Es necesario un cuidado especial para aquellos pacientes que están comenzando simultáneamente un tratamiento con **Tricivir**<sup>®</sup> y otros productos medicinales inductores de toxicidad cutánea (por ej.: Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa). Ésto se debe a que podría dificultarse la diferenciación entre los rashes inducidos por estos productos y las reacciones de hipersensibilidad debidas al abacavir.

- Tratamiento luego de la interrupción de la terapia con **Tricivir**<sup>®</sup>:

Independientemente de la condición HLA B\*5701 del paciente, si por alguna razón ha sido discontinuada la terapia con **Tricivir**<sup>®</sup> 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.

Reacciones de hipersensibilidad de un comienzo súbito, incluyendo reacciones amenazadoras para la vida han ocurrido luego del reinicio con abacavir en pacientes que habían tenido uno solo de los síntomas de hipersensibilidad anterior a la discontinuación de la terapia con abacavir (rash cutáneo, fiebre, síntomas gastrointestinales, síntomas respiratorios o sintomatología constitucional como letargo y malestar). En muy raras ocasiones las reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas en pacientes quienes habían reiniciado la terapia los cuales no tuvieron síntomas precedentes de una reacción de hipersensibilidad. Si se ha decidido reiniciar la terapia con **Tricivir**<sup>®</sup> la misma debe ser realizada bajo estricta vigilancia médica.

Se recomienda la detección de la portación del alelo HLA B\*5701 previo al reinicio con abacavir en pacientes con estado HLA B\*5701 desconocido que previamente han tolerado abacavir. No se recomienda el reinicio 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 que los pacientes están completamente informados acerca de la siguiente información de reacciones de hipersensibilidad:**

-Los pacientes deben estar advertidos de la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad a abacavir que podría resultar en una reacción amenazadora para la vida 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. Así es que cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas consistentes con una posible reacción de hipersensibilidad al abacavir **DEBEN COMUNICARSE CON SU MÉDICO INMEDIATAMENTE.**

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

-Para evitar el reinicio de la terapia con **Tricivir**<sup>®</sup>, los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad deben devolver todo el **Tricivir**<sup>®</sup> no utilizado a su médico.

-Los pacientes que han suspendido la terapia con **Tricivir**<sup>®</sup> por alguna razón, y particularmente debido a posibles reacciones adversas o enfermedad, deben ser advertidos de consultar a su médico antes de reiniciar la terapia.

-Los pacientes deben ser advertidos de la importancia de tomar **Tricivir**<sup>®</sup> regularmente.

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

*Handwritten initials/signature*

*Handwritten signature*  
Gilead Sciences Argentina S.A.  
María Victoria Larrague  
Co-Directora Técnica

*Acidosis láctica/severa hepatomegalia con esteatosis:*

Se han descrito casos de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), algunas veces fatal, asociados con severa hepatomegalia y esteatosis hepática tras el uso de análogos nucleosídicos. El tratamiento con análogos nucleosídicos debe ser discontinuado si se determina un rápido aumento de los niveles de aminotransferasa, hepatomegalia progresiva o acidosis láctica/metabólica de etiología desconocida. Debilidad general, anorexia, pérdida repentina e inexplicable de peso, síntomas digestivos benignos como náusea, vómitos y dolor abdominal, síntomas respiratorios (disnea y taquipnea) pueden ser indicativos del desarrollo de acidosis láctica. 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. Estos pacientes deben ser estrictamente vigilados. El tratamiento con **Tricivir**<sup>®</sup> debe ser suspendido en pacientes que desarrollen síntomas clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad (la cual puede incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de una marcada elevación de las transaminasas).

*Redistribución adiposa:*

Redistribución/acumulación de la grasa corporal, incluyendo obesidad central, agrandamiento adiposo dorsocervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico y facial, agrandamiento mamario, elevación de los niveles de lípidos séricos y glucosa plasmática, han sido observados en forma separada o conjunta en algunos pacientes bajo terapia combinada con antirretrovirales (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Mientras que todos los miembros de las clases de inhibidores de proteasa e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa han sido asociados con uno o más de estos eventos específicos, ligados a un síndrome general comúnmente referido como lipodistrofia, los datos indican que existen diferencias en el riesgo entre los miembros individuales de las respectivas clases terapéuticas.

Además, el síndrome lipodistrófico tiene una etiología multifactorial; por ejemplo con el estadio de enfermedad de VIH, la edad avanzada y la duración del tratamiento antirretroviral, juegan un rol importante, posiblemente roles sinérgicos.

Se desconoce hasta el momento las consecuencias a largo plazo.

La evaluación clínica debe incluir la detección de signos de redistribución adiposa. Se deben considerar los niveles de lípidos en suero y glucosa en sangre. Los desórdenes lipídicos deben ser manejados clínicamente en forma apropiada.

*Reacciones hematológicas adversas:*

Puede esperarse que aparezcan anemia, neutropenia y leucopenia (habitualmente secundaria a la neutropenia) en pacientes que reciben zidovudina. Esto sucede con mayor frecuencia a las dosis más elevadas (1.200 a 1.500 mg/día) y en pacientes con pobre reserva de la médula ósea 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**<sup>®</sup> (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 con 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 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 aparecieran una seria anemia o mielosupresión durante el tratamiento con **Tricivir**<sup>®</sup>, o en el caso de 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 de <1,0 x 10<sup>9</sup>/l) (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**). Como no es posible ajustar la dosis de **Tricivir**<sup>®</sup>, 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:*

Excepcionalmente ha habido casos de pancreatitis en pacientes tratados con abacavir, lamivudina y zidovudina. No obstante, no está claro si fueron debidos al tratamiento con esos medicamentos o a la

*Handwritten initials/signature.*

*Handwritten signature and stamp of María Victoria Landry, Co-Director Técnica.*

infección subyacente con el VIH. El tratamiento con **Tricivir**<sup>®</sup> deberá abandonarse inmediatamente si aparecieran signos y síntomas clínicos o anomalías de laboratorio que sugieran pancreatitis.

*Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B:*

Las pruebas clínicas y el uso comercial de lamivudina demostraron que algunos pacientes con una infección crónica con el virus de la hepatitis B (VHB) pueden experimentar signos clínicos o de laboratorio de hepatitis recurrente cuando se abandona la lamivudina, lo cual puede tener consecuencias más serias en el caso de aquellos con una hepatología descompensada. Si se abandonara el **Tricivir**<sup>®</sup> en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB), deberá considerarse la posibilidad de vigilarlos periódicamente tanto la función hepática como los marcadores de la duplicación del VHB.

*Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C:*

Aunque el mecanismo todavía debe ser elucidado, se ha informado la exacerbación de la anemia debido a la rивabirina cuando la zidovudina es parte del régimen usado para tratar el VIH. En consecuencia, la coadministración de rивabirina y zidovudina no es aconsejada y debería considerarse el reemplazo de zidovudina en un régimen combinado de antirretrovirales, si ésta ya ha sido establecida. Esto es particularmente importante en pacientes con historia conocida de anemia inducida por zidovudina.

*Síndrome de reconstitución inmune:*

En pacientes infectados con VIH con severa deficiencia inmune al inicio del tratamiento antirretroviral, puede aparecer una reacción inflamatoria debida a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, causando condiciones clínicas serias o agravamiento de los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses del tratamiento antirretroviral. Ejemplos relevantes son citomegalovirus, retinitis, infecciones micobacterianas focalizadas o generalizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora e iniciar tratamiento cuando sea necesario.

**Uso pediátrico:**

**Tricivir**<sup>®</sup> no está destinado para su uso en pacientes pediátricos. **Tricivir**<sup>®</sup> no debe ser administrado a adolescentes cuyo peso sea menor a 40 kg debido a que, por tratarse de comprimidos de dosis fija, la misma no puede ser ajustada en esta población en particular.

**Insuficiencia hepática moderada:**

No están actualmente disponibles datos que soporten el uso de **Tricivir**<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia hepática moderada, por lo tanto, la administración de **Tricivir**<sup>®</sup> debe ser evitada en estos pacientes.

*Infecciones oportunistas:*

Los pacientes deben ser advertidos de que el tratamiento con **Tricivir**<sup>®</sup> 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.

*Varios:*

Los pacientes deben ser advertidos, que no ha sido demostrado que la terapia antirretroviral actual incluyendo **Tricivir**<sup>®</sup> 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 hay datos insuficientes de la eficacia y seguridad de **Tricivir**<sup>®</sup> administrado concomitantemente con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa o inhibidores de la proteasa (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

*Infarto de miocardio:* En un estudio epidemiológico prospectivo, observacional, diseñado para investigar el índice de infarto de miocardio en pacientes en terapia antirretroviral combinada, el uso de abacavir dentro de los seis meses previos fue correlacionado con aumento en el riesgo de infarto de miocardio. En un análisis del conjunto de estudios clínicos patrocinados por GSK no se observó un excedente de riesgo de infarto de miocardio con el uso de abacavir. No existe mecanismo biológico conocido para explicar un

CA  
RA  
4

potencial aumento. La totalidad de la información disponible proveniente de cohortes observacionales y de estudios clínicos controlados no es concluyente respecto a la relación entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto de miocardio.

Como precaución, el riesgo subyacente de enfermedad coronaria debería ser considerado cuando se prescribe una terapia antirretroviral, incluyendo abacavir, y deberían tomarse acciones para minimizar todos los factores de riesgo modificables (por ejemplo: Hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

#### **Interacciones:**

Como **Tricivir**<sup>®</sup> contiene abacavir, lamivudina y zidovudina las interacciones que pudieran identificarse entre ellos individualmente también pueden tener lugar con el **Tricivir**<sup>®</sup>. 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 glucuronidado inactivo. Los productos medicinales que son principalmente eliminados por metabolismo hepático especialmente vía glucuronidación pueden tener el potencial de inhibir el metabolismo de zidovudina. Basado en los resultados de experimentos *in vitro* y en la principal vía metabólica conocida de abacavir, el potencial de interacciones mediadas por el P<sub>450</sub> con otros medicamentos incluyendo abacavir es bajo.

Los estudios clínicos han demostrado que no hay interacciones clínicamente importantes entre el abacavir, la zidovudina y la lamivudina.

Las interacciones enumeradas más abajo no deben considerarse completas sino que son representativas de la clase de medicamentos, en la que deben ejercerse precauciones.

#### **Interacciones pertinentes al abacavir:**

Según los resultados de los experimentos *in vitro* y las principales vías metabólicas conocidas del abacavir, el potencial de interacciones de éste con otros productos medicinales mediadas por el P<sub>450</sub> es bajo. El P<sub>450</sub> 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, hay poco potencial de interacciones con inhibidores antirretrovíricos de la proteasa y otros productos medicinales metabolizados por las principales enzimas del P<sub>450</sub>.

Inductores enzimáticos potentes como rifampicina, fenobarbital y fenitoína pueden disminuir levemente las concentraciones plasmáticas de abacavir vía su acción en las UDP-glucuroniltransferasa.

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 importantes. El abacavir no tiene ningún efecto sobre el metabolismo del etanol.

Los compuestos retinoides se eliminan a través de la 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<sub>máx</sub> del abacavir y una demora de una hora del t<sub>máx</sub>, pero el ABC no cambió. 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%. La inducción de enzimas metabolizadoras de drogas no puede por lo tanto ser excluida. Este cambio no se considera clínicamente relevante para la mayoría de los pacientes, no obstante, a veces pudiera ser necesario volver a titular la dosis de metadona.

#### **Interacciones pertinentes a la lamivudina:**

La posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente con **Tricivir**<sup>®</sup> debe ser considerada, particularmente cuando la principal vía de eliminación es 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 interacciona. No obstante, a menos que el paciente tenga compromiso renal, no es necesario ajustar la dosis de la lamivudina (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**). La lamivudina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de la trimetoprima o del sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol está garantizada, los pacientes deben ser clínicamente monitoreados. Se debe evitar la coadministración de **Tricivir**<sup>®</sup> con dosis elevadas de cotrimoxazol utilizadas para el tratamiento de la neumonía provocada por *Pneumocystis carinii* y de la toxoplasmosis.

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

El metabolismo de lamivudina no incluye el CYP 3A, no siendo probable las interacciones con productos medicinales metabolizados por este sistema (por ej.: Inhibidores no nucleosídicos de proteasas).

#### **Interacciones pertinentes a la zidovudina:**

Los escasos datos existentes indican que la coadministración de zidovudina y rifampicina disminuye el ABC de zidovudina por un  $48\% \pm 34\%$ . Sin embargo, se desconoce la importancia clínica de esto.

Los escasos datos existentes indican que el probenecid aumenta la vida media y el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo de la zidovudina al disminuir la glucuronidación. La excreción renal del glucurónido (y posiblemente de la zidovudina en sí) disminuye en presencia de probenecid.

Se ha comunicado que los niveles hemáticos de fenitoína son bajos en algunos pacientes que reciben zidovudina, y se observó un nivel elevado en un paciente. Estas observaciones indican que deben vigilarse cuidadosamente las concentraciones de fenitoína en los pacientes que reciben **Tricivir**<sup>®</sup> y fenitoína.

Atovaquone: La zidovudina no parece afectar la farmacocinética del atovaquone. Sin embargo, los datos farmacocinéticos han mostrado que el atovaquone parece disminuir la tasa del metabolismo de zidovudina a su metabolito glucurónido (ABC del estado estable de zidovudina aumentó en un 33% y el pico de concentración plasmática del glucurónido disminuyó en un 19%). A dosis de zidovudina de 500 ó 600 mg/día parece poco probable que un curso concomitante de tres semanas de atovaquone para el tratamiento de PCP aguda (neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, antes *carinii*), resulte en un incremento en las reacciones adversas, atribuibles a mayores concentraciones plasmáticas de zidovudina. Es aconsejable tener cuidado adicional y monitorear a los pacientes que reciben una terapia prolongada de atovaquone.

Claritromicina: Los comprimidos de claritromicina reducen la absorción de zidovudina. Esto puede evitarse separando la administración de zidovudina y claritromicina hasta por lo menos dos horas.

Ácido valproico o metadona coadministrados con zidovudina han demostrado aumentar el ABC, con la correspondiente disminución en su depuración. Debido a los datos disponibles limitados su significancia clínica es desconocida.

Otros medicamentos incluyendo, pero no limitados, al ácido acetilsalicílico, codeína, morfina, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, oxazepam, lorazepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina pueden alterar el metabolismo de la zidovudina al inhibir competitivamente la glucuronidación, o al inhibir directamente el metabolismo microsomal hepático. Deberá considerarse cuidadosamente la posibilidad de interacciones antes de utilizar esos medicamentos, especialmente cuando el tratamiento sea a largo plazo, en asociación con **Tricivir**<sup>®</sup>.

OS  
RA  
M



Zidovudina en combinación con ribavirina o estavudina son antagonistas *in vitro*. Deberá evitarse el uso de **Tricivir**<sup>®</sup> al mismo tiempo que ribavirina o estavudina.

El tratamiento concomitante, especialmente a corto plazo, con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (por ej.: Pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferon, vincristina, vinblastina y doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a la zidovudina. De necesitarse el tratamiento concomitante con **Tricivir**<sup>®</sup> y cualquiera de estos medicamentos, deberá tenerse un cuidado especial de vigilar la función renal y los parámetros hematológicos y, si fuera necesario, se disminuirá la dosis de uno o más de los agentes.

Los escasos datos obtenidos en las pruebas clínicas no indican un riesgo mucho mayor de reacciones adversas a la zidovudina con cotrimoxazol (Ver **Interacciones**), pentamidina en aerosol, pirimetamina y aciclovir.

Se debe evitar la coadministración de **Tricivir**<sup>®</sup> con dosis elevadas de cotrimoxazol utilizadas para el tratamiento de la neumonía provocada por *Pneumocystis carinii* y de la toxoplasmosis.

#### Toxicología general:

Los efectos clínicamente relevantes de estos tres medicamentos combinados son anemia, neutropenia y leucopenia. En estudios toxicológicos abacavir demostró incrementar el peso del hígado en ratas y monos. Su relevancia clínica es desconocida. No hay evidencia de estudios clínicos de que abacavir sea hepatotóxico. Además, la autoinducción del metabolismo de abacavir o la inducción del metabolismo de otros medicamentos metabolizados hepáticamente no se ha observado en el hombre.

#### Carcinogenicidad/Mutagenicidad:

Ni lamivudina, ni abacavir ni zidovudina fueron mutagénicos en las pruebas bacterianas; pero, como muchos análogos nucleosídicos, tienen 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* a dosis que dieron concentraciones plasmáticas hasta 40 a 50 veces.

En estudios a largo plazo en ratas y ratones lamivudina administrada por vía oral no mostró potencial carcinogénico alguno. 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 roturas de los cromosomas. Un estudio piloto ha demostrado que la zidovudina es incorporada dentro del ADN nuclear del leucocito en adultos, incluyendo mujeres embarazadas tomando 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. La significancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

Abacavir tiene un leve potencial de causar daño cromosomal 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 los estudios de carcinogenicidad de lamivudina por vía oral, realizados en ratones y ratas, lamivudina no mostró potencial carcinogénico alguno. Así también no hay información del riesgo tumorigénico de abacavir en animales. 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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 María Victoria Lavagna  
 Co-Directora Técnica

3620



Además, 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, ratones recibieron zidovudina 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 parecidos 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 transplacentario.

*Toxicidad reproductiva:*

La lamivudina no fue teratogénica en estudios en animales pero ha demostrado 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 las 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. Estos hallazgos incluyeron disminución del peso corporal, 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:**

No se recomienda usar **Tricivir**<sup>®</sup> en mujeres embarazadas. No hay datos sobre el uso de **Tricivir**<sup>®</sup> en el embarazo. Transferencia placentaria de lamivudina y zidovudina ocurren en humanos, y se ha confirmado para abacavir en animales. Estudios con abacavir, lamivudina y zidovudina en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Como los principios activos de **Tricivir**<sup>®</sup> pueden inhibir la replicación del ADN, cualquier uso, especialmente durante el primer trimestre, presenta un riesgo potencial para el feto.

Se han reportado elevaciones moderadas y transitorias de los niveles de lactato sérico, que pueden deberse a la disfunción mitocondrial, en neonatos y niños expuestos en útero o peri-partum a inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa. Se desconoce la implicancia de los aumentos transitorios de lactato en suero. Se han reportado muy raramente, retrasos en el desarrollo, convulsiones y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, la relación causal entre estos eventos y la exposición de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa en útero o peri-partum no se ha establecido. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales para el uso de la terapia antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

**Lactancia:**

Tanto lamivudina como zidovudina se excretan por la leche a concentraciones parecidas a las encontradas en el suero. Se supone que abacavir también sería excretado por la leche materna. Si bien esto no se ha confirmado, se recomienda que las mujeres que tomen **Tricivir**<sup>®</sup> no amamenten.

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

**Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria:**

Handwritten initials: RA, A

Handwritten signature and stamp: **Carolina Larraque**, **Coordinadora Técnica**

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**<sup>®</sup> al decidir la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria.

#### 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**<sup>®</sup> contiene abacavir, lamivudina y zidovudina pueden esperarse las reacciones adversas asociadas con estos componentes (Ver Tabla 2).

El establecimiento del perfil de seguridad de **Tricivir**<sup>®</sup> en estudios clínicos no está aún disponible.

Los eventos adversos reportados con abacavir, lamivudina y zidovudina están listados en la Tabla 2. En el caso de muchos de estos eventos adversos no se sabe a ciencia cierta si estuvieron relacionados con los principios activos, con la amplia gama de productos medicinales empleados para tratar la infección por VIH, o bien si fueron consecuencia del proceso patológico subyacente.

#### Hipersensibilidad al abacavir (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES):

Los signos y síntomas asociados con la hipersensibilidad al abacavir se resumen en la Tabla 1.

En general, en los estudios clínicos conducidos antes de la introducción de la detección del alelo HLA B\*5701, aproximadamente el 5% de las personas que recibieron abacavir desarrollaron una reacción de hipersensibilidad; algunos de éstos fueron amenazadores para la vida y resultó ser fatal 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 rash (generalmente maculopapular o urticarial) como parte del síndrome, sin embargo han ocurrido reacciones de hipersensibilidad sin rash o fiebre.

Se pensó al principio que algunos de los pacientes que sufrían reacciones de hipersensibilidad tenían gastroenteritis, una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis), o algo parecido a la gripe. Esta demora del diagnóstico de la hipersensibilidad condujo a que se continuara con el abacavir o a que volviera a instituirse, lo que ocasionó 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 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.

No han sido identificados los factores de riesgo que pueden predecir la ocurrencia o severidad de hipersensibilidad al abacavir. Sin embargo, es probable que la terapia intermitente pueda incrementar el riesgo de desarrollar sensibilización y por lo tanto la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas.

Consecuentemente, los pacientes deberán ser advertidos de la importancia de tomar **Tricivir**<sup>®</sup> regularmente.

La reinstauración de **Tricivir**<sup>®</sup>, u otro medicamento conteniendo abacavir, tras una reacción de hipersensibilidad conduce a un rápido regreso de los síntomas, en cuestión de horas. **Esta recurrencia de la reacción de hipersensibilidad fue generalmente más seria que la anterior, y puede incluir una gravísima hipotensión 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<sup>®</sup> y nunca deben volver a ser tratados con Tricivir<sup>®</sup> o con cualquier otro medicamento que contenga abacavir (por ej.: Ziagenavir o Kivexa<sup>®</sup>).**

CS  
RA  
R

Para evitar una demora en el diagnóstico y minimizar el riesgo de una reacción de hipersensibilidad amenazadora para la vida, **Tricivir**® debe ser discontinuado si una reacción de hipersensibilidad no puede ser determinada con certeza, aún cuando otros diagnósticos son posibles (Enfermedad respiratoria, enfermedad similar a la gripe, gastroenteritis o reacciones a otros medicamentos). Si se considera que la reintroducción es necesaria, ésta debe realizarse bajo control médico.

Reacciones de hipersensibilidad de rápida aparición, incluyendo reacciones amenazadoras para la vida, han ocurrido seguidas a la reintroducción de abacavir en pacientes quienes habían tenido un único síntoma de hipersensibilidad (Rash cutáneo, fiebre, síntomas gastrointestinales, respiratorios o constitutivos tales como letargo y malestar) previos a la interrupción de abacavir. En muy raras ocasiones se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han 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 el 10% de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad al abacavir.

Sistema corporal	Reacción adversa
Tracto gastrointestinal	<u>Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, úlcera bucal.</u>
Neurológicos/psiquiátricos	<u>Cefalea, parestesia.</u>
Hematológicos	Linfopenia.
Hígado/páncreas	<u>Aumento en los tests de función hepática.</u>
Musculoesqueléticos	<u>Mialgia</u> , miolisis, artralgia, aumento de creatinfosfoquinasa (CPK).
Tracto respiratorio	<u>Disnea</u> , dolor de garganta, <u>tos</u> , síntomas similares a la influenza, síndrome de distress respiratorio en adultos, falla respiratoria
Piel	<u>Rash (generalmente maculopapular o urticarial)</u>
Urológicos	Aumento de creatinina, insuficiencia renal.
Varios	<u>Fiebre, letargo, malestar</u> , edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia.

Efectos adversos reportados con los componentes individuales:

Los efectos adversos reportados con los componentes individuales de **Tricivir**® se presentan en la Tabla 2. Sin embargo, debe tenerse 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 Tricivir®.**

(Los eventos adversos subrayados fueron reportados en al menos el 5% de los pacientes).

IMPORTANTE: Para información sobre hipersensibilidad al abacavir, ver la información contenida en la Tabla 1.

	Abacavir	Lamivudina	Zidovudina
Tracto	<u>Náuseas, vómito,</u>	<u>Náuseas, vómito, diarrea,</u>	<u>Náusea, vómito, anorexia,</u>

CS  
RPA  
↓

*[Handwritten signature]*  
Gerente General  
Caracas  
Dirección Técnica

gastrointestinal	<u>diarrea.</u>	<u>dolor abdominal o retorcijones.</u>	diarrea, dolor abdominal, pigmentación de la mucosa oral, dispepsia y flatulencia.
Neurológicos/ Psiquiátricos	<u>Cefalea.</u>	<u>Cefalea</u> , insomnio, neuropatía periférica (o parestesia).	<u>Cefalea</u> , insomnio, parestesia, mareos, somnolencia, pérdida de la agudeza mental, convulsiones, ansiedad, depresión.
Hematológicos		Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente severas) han ocurrido en combinación con zidovudina, aplasia pura de células rojas, trombocitopenia.	Anemia, neutropenia, leucopenia y anemia aplásica (ver debajo para más detalles), trombocitopenia, pancitopenia con hipoplasia medular y aplasia pura de células rojas.
Hígado/Páncreas	Pancreatitis.	Aumento transitorio de las enzimas hepáticas (AST, ALT), aumento en la amilasa sérica, pancreatitis.	Desórdenes hepáticos tales como hepatomegalia severa con esteatosis, aumento en los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas, bilirrubina, pancreatitis.
Musculoesquelético		<u>Desórdenes musculares</u> , artralgia, rabdomiolisis.	<u>Mialgia</u> , miopatía.
Tracto respiratorio		Tos, síntomas nasales.	Tos, disnea.
Piel	Rash sin síntomas sistémicos. Muy raramente eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	<u>Rash</u> , <u>alopecia</u> .	Rash, pigmentación de uñas y piel, urticaria, prurito, sudoración.
Metabólico/ Endócrino	*Acidosis láctica, Hiperlactatemia, Redistribución/ Acumulación de la grasa corporal**	*Acidosis láctica, Hiperlactatemia, Redistribución/ Acumulación de la grasa corporal**	*Acidosis láctica, Hiperlactatemia, Redistribución/ Acumulación de la grasa corporal**
Varios	<u>Fiebre</u> , <u>letargo</u> , <u>fatiga</u> , <u>anorexia</u> .	<u>Fiebre</u> , <u>malestar</u> , <u>fatiga</u> .	<u>Malestar</u> , fiebre, frecuencia urinaria, alteración del gusto, dolor generalizado, escalofríos, dolor de pecho, síndrome similar a la influenza, ginecomastia, astenia.

\*Acidosis láctica: Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**.

\*\*Redistribución adiposa: Redistribución/acumulación de la grasa corporal (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

La incidencia de estos eventos depende de múltiples factores incluyendo la combinación particular de drogas antirretrovirales.

**Eventos adversos con abacavir:**

María Patricia Carreque  
 Co-Directora Técnica

3820



Algunos de los eventos adversos listados más arriba para abacavir (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, fatiga, rash) comúnmente ocurren como parte de la hipersensibilidad al abacavir. Por lo tanto, los pacientes con cualquiera de esos síntomas deberían ser evaluados cuidadosamente ante la presencia de esta reacción de hipersensibilidad. Si **Tricivir**<sup>®</sup> es discontinuado debido a la aparición de estos síntomas y luego se decide reiniciar la terapia, ésta debe ser bajo estricta vigilancia médica (Ver **Tratamiento luego de la interrupción de la terapia con Tricivir**<sup>®</sup>).

**Acidosis láctica:**

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

**Eventos hematológicos adversos con zidovudina:**

Anemia, neutropenia, leucopenia y anemia aplásica aparecen más frecuentemente a dosis elevadas (1.200 a 1.500 mg/día) y en pacientes afectados con la 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 CD<sub>4</sub> menor de 100/mm<sup>3</sup>. Pudiera ser necesario disminuir la dosis o cesar el tratamiento (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**). La anemia puede requerir transfusiones. La incidencia de neutropenia también aumentó en aquellos pacientes cuyo recuento de neutrófilos, niveles de hemoglobina y de la vitamina B<sub>12</sub> en el suero fueron bajos al comenzar el tratamiento con zidovudina.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

No ha habido experiencia con sobredosis de **Tricivir**<sup>®</sup>. No se identificaron síntomas o signos concretos 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 comunicaron reacciones adversas inesperadas. Se desconocen los efectos de dosis más elevadas.

De haber una sobredosis, deberá vigilarse al paciente en busca de señales de toxicidad (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se aplicará el tratamiento de apoyo estándar que venga al caso. 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. 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 Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

**PRESENTACIÓN:**


Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

**CONSERVACIÓN:**

A una temperatura inferior a los 30°C.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.  
Elaborado por: GlaxoSmithKline, Inglaterra.  
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.**

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Mariano Vittoni, Gerente  
C/ Dirección Técnica

3620



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.

GDS18-IPI09

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

*Handwritten initials:*  
AA  
AJ

*Handwritten signature:* YCJ  
~~GlaxoSmithKline Argentina S.A.~~  
María Victoria Rodríguez  
C/ Servicio 2 Técnica