



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° - 11838

BUENOS AIRES, 24 OCT 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010159-16-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma Viiv HEALTHCARE UK LIMITED representada en el país por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TRICIVIR / ABACAVIR - LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR (COMO SULFATO) 300,00 mg - LAMIVUDINA 150,00 mg - ZIDOVUDINA 300,00 mg; aprobada por Certificado N° 49.552.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° - 11838

certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TRICIVIR / ABACAVIR - LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR (COMO SULFATO) 300,00 mg - LAMIVUDINA 150,00 mg - ZIDOVUDINA 300,00 mg, aprobada por Certificado N° 49.552 y Disposición N° 1439/01, propiedad de la firma Viiv HEALTHCARE UK LIMITED representada en el

J *1*



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° - 11838

país por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 3 a 25, 37 a 59 y 71 a 93, para los prospectos y de fojas 26 a 36, 60 a 70 y 94 a 104, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1439/01 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 25 y la información para el paciente autorizada por las fojas 26 a 36, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.552 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010159-16-6

DISPOSICIÓN N° - 11838

As

Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°... **11838** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.552 y de acuerdo a lo solicitado por la firma Viiv HEALTHCARE UK LIMITED representada en el país por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TRICIVIR / ABACAVIR – LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ABACAVIR (COMO SULFATO) 300,00 mg – LAMIVUDINA 150,00 mg – ZIDOVUDINA 300,00 mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 3620/10.	Prospectos de fs. 3 a 25, 37 a 59 y 71 a 93, corresponde desglosar de fs. 3 a 25. Información para el paciente de fs. 26 a 36, 60 a 70 y 94 a 104, corresponde desglosar de fs. 26 a 36.-



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma Viiv HEALTHCARE UK LIMITED representada en el país 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...**24 OCT 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-010159-16-6

DISPOSICIÓN N°

11838

Jfs

Jfs

Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



- 11838

PROYECTO DE PROSPECTO

24 OCT 2016

TRICIVIR®
ABACAVIR 300 mg
LAMIVUDINA 150 mg
ZIDOVUDINA 300 mg

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

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

ACCION TERAPEUTICA

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

INDICACIONES

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

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

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

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

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

Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se debería llevar a cabo la detección de la portación del alelo HLA-B*5701 en todos los pacientes infectados por HIV, independientemente de su origen racial (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**). No debe usarse abacavir en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

Los tres productos medicinales son metabolizados secuencialmente por las quinasas intracelulares, formándose los respectivos 5'-trifosfatos (TP). Lamivudina-TP, carbovir-TP (la forma trifosfato activa del abacavir) y zidovudina-TP son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa reversa (TR) del HIV. 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 16464
APODERADA

PROYECTO DE PROSPECTO

de abacavir, lamivudina y zidovudina tienen una afinidad considerablemente menor por las ADN-polimerasas de la célula huésped.

No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes ensayados: abacavir, didanosina y nevirapina). No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes ensayados: didanosina e interferón alfa). La actividad antiviral de abacavir en cultivos celulares no fue antagonizada cuando se combinó con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INTRs) didanosina, emtricitabina, estavudina o tenofovir, el inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (INNTR) nevirapina, o el inhibidor de la proteasa (IP) amprenavir.

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

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

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

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

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

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA H.P. 18434
AV. DEL CERCA

PROYECTO DE PROSPECTO

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

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

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

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

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

PROYECTO DE PROSPECTO

Eficacia y seguridad clínica

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

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

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

En un pequeño estudio piloto con diseño abierto, en curso, realizado en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales, que recibieron la combinación de abacavir, lamivudina, zidovudina y efavirenz, la proporción de pacientes con una carga viral no detectable (<400 copias/ml) fue aproximadamente del 90%, y el 80% tenían <50 copias/ml al cabo de 24 semanas de tratamiento. Actualmente no se dispone de datos sobre el uso de **Tricivir[®]** en pacientes intensamente tratados previamente, pacientes que fracasaron con otras terapias o pacientes con enfermedad avanzada (células CD₄ <50 células/mm³).

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

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

Propiedades farmacocinéticas

 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scarserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA MLP 16364
 BUENOS AIRES, ARGENTINA

PROYECTO DE PROSPECTO

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 HIV-1, los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio de abacavir, lamivudina y zidovudina fueron similares tanto cuando se administró **Tricivir**[®] solo, como cuando se administraron comprimidos de lamivudina y zidovudina combinados con abacavir; los parámetros obtenidos en estado de equilibrio fueron también similares a los valores obtenidos en el estudio de bioequivalencia de **Tricivir**[®] en voluntarios sanos.

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

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

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

Distribución

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

No se prevén interacciones que involucren un desplazamiento al sitio de unión con **Tricivir**[®].

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

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

Metabolismo

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

Acc

PROYECTO DE PROSPECTO

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

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

Eliminación

La vida media de eliminación observada de lamivudina es de 5 a 7 horas. La depuración sistémica media de la lamivudina es aproximadamente de 0,32 l/h/kg, siendo predominantemente renal (>70%) a través del sistema de transporte catiónico orgánico. Los estudios realizados en pacientes con compromiso renal demostraron que la eliminación de la lamivudina es afectada por la disfunción renal. Debe reducirse la dosis en pacientes con una depuración de la creatinina de ≤ 50 ml/minuto (ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

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

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

Poblaciones especiales de pacientes**Insuficiencia hepática**

Los datos farmacocinéticos han sido obtenidos para abacavir, lamivudina y zidovudina por separado. La limitada información sobre pacientes con cirrosis sugiere que puede darse una acumulación de la zidovudina en pacientes con daño hepático, debido a una glucuronidación disminuida. Los datos obtenidos de pacientes con un compromiso hepático de moderado a severo muestran que la farmacocinética de la lamivudina no es afectada en forma significativa por la disfunción hepática. Abacavir es metabolizado principalmente por el hígado. Se ha estudiado la farmacocinética de abacavir en pacientes con alteración hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6) recibiendo una dosis única de 600 mg; el valor de AUC medio (rango) fue 24,1 (10,4 a 54,8) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Los resultados indicaron que, por término medio (IC 90%), el AUC de abacavir aumentó 1,89 veces (1,32; 2,70) y que la vida media de eliminación de abacavir aumentó 1,58 veces (1,22; 2,04). No es posible hacer una recomendación definitiva 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. En base a los datos obtenidos para abacavir, **Tricivir**[®] no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Insuficiencia renal

La vida media de eliminación observada para lamivudina es de 5 a 7 hs. La depuración sistémica promedio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con depuración predominantemente renal (>70%) vía el sistema de transporte catiónico orgánico. Los estudios realizados en pacientes con compromiso renal demostraron que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal.

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

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



PROYECTO DE PROSPECTO

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

Dado que podría ser necesario ajustar las dosis de lamivudina y zidovudina, se recomienda administrar en forma separada zidovudina, lamivudina y abacavir a pacientes con una función renal disminuida (depuración de la creatinina de ≤ 50 ml/minuto). **Tricivir[®]** está contraindicado en pacientes con enfermedad renal terminal (Ver **CONTRAINDICACIONES**).

Ancianos

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser instituido por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el HIV.

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

Tricivir[®] puede tomarse con o sin alimentos.

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Aunque no es necesario un ajuste de dosis de abacavir en pacientes con disfunción renal, las concentraciones de lamivudina y zidovudina están aumentadas en pacientes con compromiso renal debido a una depuración disminuida. Por lo tanto, dado que puede ser necesario un ajuste de la dosis, se recomienda que se administren preparaciones por separado de abacavir, lamivudina y zidovudina a pacientes con la función renal reducida (depuración de creatinina ≤ 50 ml/min). Los médicos deberán remitirse al prospecto individual de estos productos medicinales. **Tricivir[®]** no debería ser administrado a pacientes con enfermedad renal terminal (Ver **CONTRAINDICACIONES** y **Propiedades farmacocinéticas**).

Insuficiencia Hepática

Abacavir es metabolizado principalmente en el hígado. No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, por lo tanto no se recomienda el uso de **Tricivir[®]** a menos que se lo considere necesario. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Score de Child-Pugh 5-6) se requiere monitoreo estrecho que incluya, si es posible, los niveles plasmáticos de abacavir (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **Propiedades farmacocinéticas**).

Ancianos

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

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

Población pediátrica

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

Ajustes posológicos en pacientes con reacciones hematológicas adversas

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasseria
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 A MODERADA

PROYECTO DE PROSPECTO

separado a estos pacientes. Los médicos deben consultar la información para prescribir de cada uno de estos productos por separado

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS y REACCIONES ADVERSAS**)

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

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

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

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

Reacciones de hipersensibilidad (Ver REACCIONES ADVERSAS)

Abacavir está asociado a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) (ver **REACCIONES ADVERSAS**) caracterizadas por fiebre y/o erupción cutánea con otros síntomas que indican compromiso multiorgánico. Se han observado RHS con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales, y en raras ocasiones han sido mortales, cuando no se han tratado adecuadamente.

El riesgo de que ocurran RHS con abacavir es alto para pacientes portadores del alelo HLA-B*5701. Sin embargo, las RHS con abacavir se notificaron con menor frecuencia en pacientes que no eran portadores de este alelo.

Por tanto, se debe seguir lo siguiente:

- Se debe documentar el estatus del HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento.
- Nunca se debe iniciar **Tricivir**[®] en pacientes con HLA-B*5701 positivo, ni en pacientes con HLA-B*5701 negativo que hayan tenido sospecha de RHS a abacavir en tratamientos previos con medicamentos que contenían abacavir (ej: Kivexa[®], Ziagenavir[®], Triumeq[®]).
- **Se debe interrumpir Tricivir**[®] **inmediatamente**, incluso en ausencia del alelo HLA-B*5701 si se sospecha de RHS. El retraso en la interrupción del tratamiento con **Tricivir**[®] tras el comienzo de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que puede ser potencialmente mortal.
- Tras la interrupción del tratamiento con **Tricivir**[®] por razones de sospecha de RHS, no se debe reiniciar el tratamiento ni con **Tricivir**[®] ni con **ningún otro medicamento que contenga abacavir** (ej: Kivexa[®], Ziagenavir[®], Triumeq[®]).
- El reinicio del tratamiento con medicamentos que contengan abacavir tras una sospecha de RHS a abacavir puede ocasionar una reaparición de los síntomas en horas. Esta recurrencia es normalmente más grave que la inicial y puede incluir una hipotensión que puede ser potencialmente mortal y ocasionar la muerte.
- Con el fin de evitar un reinicio del tratamiento con abacavir, se debe indicar a los pacientes que hayan sufrido una sospecha de RHS a abacavir que se deshagan de los comprimidos de **Tricivir**[®] que les queden.

• **Descripción clínica de la RHS a abacavir**

Las RHS han sido bien caracterizadas durante los ensayos clínicos y la experiencia postcomercialización. Los síntomas normalmente aparecen en las primeras seis semanas (la mediana de tiempo de aparición



es de 11 días) desde el inicio del tratamiento con abacavir, **aunque estas reacciones pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento.**

En casi todas las RHS aparecerán fiebre y/o erupción cutánea. Otros signos y síntomas que han sido observados como parte de las RHS se describen en detalle en la sección **REACCIONES ADVERSAS - Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas** incluyendo síntomas respiratorios y gastrointestinales. De forma importante, estos síntomas **pueden dar lugar a que se diagnostique equivocadamente una RHS como una enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis.**

Los síntomas relacionados con esta RHS 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.

Raramente, pacientes que han interrumpido el tratamiento con abacavir por otras razones que no eran síntomas de RHS también han sufrido reacciones potencialmente mortales al cabo de unas horas tras reiniciar el tratamiento con abacavir (ver sección **REACCIONES ADVERSAS- Descripción de reacciones adversas seleccionadas**). El reinicio del tratamiento en estos pacientes se debe hacer en un lugar donde haya disponibilidad de asistencia médica.

Acidosis láctica

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

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

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

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

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

Los pacientes con alto riesgo deben ser estrictamente vigilados.

Disfunción mitocondrial luego de la exposición in utero

Los análogos de nucleótidos y nucleósidos pueden impactar en un grado variable en la función mitocondrial, lo cual es más pronunciado con estavudina, didanosina y zidovudina. Ha habido reportes de disfunción mitocondrial en bebés HIV negativos expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido; éstos se referían principalmente a esquemas que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactemia, hiperlipasemia). Estas reacciones adversas fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si dichos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos deben ser tenidos en cuenta para cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleótido y de nucleósido, que presente hallazgos clínicos severos de etiología desconocida, particularmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del HIV.

Lipoatrofia

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con la pérdida de grasa subcutánea, que ha sido relacionada con la toxicidad mitocondrial. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia está relacionada con

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scarserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA C.P. 1542
 BUENOS AIRES, ARGENTINA

PROYECTO DE PROSPECTO

la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa, que es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, puede no ser reversible cuando se cambia a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes deben ser evaluados regularmente para detectar signos de lipoatrofia durante el tratamiento con zidovudina y los medicamentos que contienen zidovudina (3TC Complex® y Tricivir®). Se debe cambiar el tratamiento a un esquema alternativo si existe sospecha de desarrollo de lipoatrofia.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento de peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorear los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. El tratamiento de los trastornos lipídicos queda a consideración clínica.

Reacciones adversas hematológicas

Puede esperarse que aparezcan anemia, neutropenia y leucopenia (habitualmente secundaria a la neutropenia) en pacientes que reciben zidovudina. Estos efectos suceden con mayor frecuencia a las dosis más elevadas de zidovudina (1.200 a 1.500 mg/día) y en pacientes con la función medular reducida antes del tratamiento, especialmente en presencia de una infección avanzada por VIH. Por lo tanto, deberán vigilarse cuidadosamente los parámetros hematológicos de los pacientes que tomen **Tricivir®** (Ver **CONTRAINDICACIONES**). Estos efectos hematológicos no suelen observarse antes de las cuatro a seis semanas de tratamiento. En el caso de los pacientes con una infección avanzada y sintomática por el VIH, se recomienda generalmente que se realicen análisis de sangre por lo menos cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento, y por lo menos una vez al mes de allí en adelante.

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

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

Pancreatitis

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

Enfermedad hepática

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Tricivir®** en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. **Tricivir®** no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y *Propiedades farmacocinéticas*).

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

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

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

Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis B o C

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

Niños y adolescentes

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

Síndrome de reconstitución inmune

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

Osteonecrosis

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

Infecciones oportunistas

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

Infarto de miocardio

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

Transmisión

PROYECTO DE PROSPECTO

A pesar de que se ha probado que la supresión viral eficaz con tratamiento antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión conforme a las guías nacionales.

Interacciones

Al momento hay datos insuficientes con respecto a la eficacia y seguridad de **Tricivir**[®] administrado concomitantemente con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa o inhibidores de la proteasa (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

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

Se debe evitar el uso concomitante de estavudina con zidovudina (Ver **Interacciones**).

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina (Ver **Interacciones**).

Interacciones

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

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

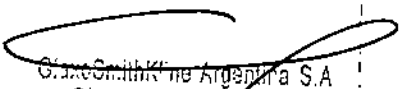
Abacavir, lamivudina y zidovudina no son metabolizados en forma significativa por las enzimas del citocromo P450 (tales como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6), ni tampoco inhiben o inducen este sistema enzimático. Por lo tanto, hay poco potencial de interacciones con antirretrovirales inhibidores de la proteasa,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

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

Fármacos por área terapéutica	Interacción Cambio de media geométrica (%) (Mecanismo posible)	Recomendación relativa a la co-administración
ANTIRRETROVIRALES		
Didanosina/Abacavir	Interacción no estudiada.	No se requiere ajuste de dosis
Didanosina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Didanosina/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
Estavudina/Abacavir	Interacción no estudiada.	Combinación no recomendada
Estavudina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Estavudina/Zidovudina	El antagonismo in vitro de la actividad anti-HIV entre estavudina y zidovudina puede provocar una disminución en la eficacia de ambos fármacos.	
ANTI-INFECCIOSOS		

PROYECTO DE PROSPECTO

Atovaquona/Abacavir	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles.
Atovaquona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Atovaquona/Zidovudina (750 mg dos veces al día con los alimentos/ 200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑33% Atovaquona AUC ↔	
Claritromicina/Abacavir	Interacción no estudiada.	Separar la administración de Tricivir® y claritromicina al menos 2 horas
Claritromicina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Claritromicina/Zidovudina (500 mg dos veces al día/ 100 mg cada 4 horas)	Zidovudina AUC ↓12%	
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir	Interacción no estudiada.	No es necesario ajustar la dosis de Tricivir® , a menos que el paciente tenga insuficiencia renal (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN) Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deben ser vigilados clínicamente. No se han estudiado dosis altas de trimetoprima/ sulfametoxazol para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) y la toxoplasmosis, por lo que debe ser evitada.
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días / 300 mg en dosis única)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibición del transportador de cationes orgánicos)	
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazole)/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
ANTIFUNGICOS		
Fluconazol/Abacavir	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorear los signos de toxicidad por zidovudina (Ver REACCIONES ADVERSAS).
Fluconazol/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Fluconazol/Zidovudina (400 mg una vez al día/200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑74% (inhibición UGT)	
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina/Abacavir	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT.	Los datos son insuficientes para recomendar ajuste de dosis.
Rifampicina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Rifampicina/Zidovudina (600 mg una vez al día/200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↓48% (inducción UGT)	
ANTICONSULSIVOS		


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18424
 APODERADA

PROYECTO DE PROSPECTO

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

- 11836



PROYECTO DE PROSPECTO

Cimetidina/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
CITOTOXICOS		
Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Lamivudina <i>in vitro</i> , inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también respaldan una posible interacción entre la lamivudina y la cladribina.	Por lo tanto no se recomienda el uso concomitante de lamivudina con cladribina (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).
OPIOIDEOS		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg una vez al día durante 14 días /600 mg dosis única, luego 600 mg dos veces por día durante 14 días)	Abacavir: AUC ↔ C _{max} ↓35% Metadona: CL/F ↑22%	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorear los signos de toxicidad de zidovudina (Ver REACCIONES ADVERSAS).
Metadona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Metadona/Zidovudina (30 a 90 mg una vez por día/200 mg cada 4 horas)	Zidovudina AUC ↑43% Metadona AUC ↔	El ajuste de dosis de metadona es poco probable en la mayoría de los pacientes; ocasionalmente se requiere la re-titulación de metadona.
RETINOIDEOS		
Compuestos retinoideos (por ej. isotretinoína)/Abacavir	Interacción no estudiada. Posible interacción dado que comparten la misma vía de eliminación a través del alcohol deshidrogenasa.	Los datos son insuficientes para recomendar ajuste de dosis.
Compuestos retinoideos (por ej. isotretinoína)/Lamivudina No hay estudios de interacción de drogas	Interacción no estudiada.	
Compuestos retinoideos (por ej. isotretinoína)/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
URICOSURICOS		
Probenecid/Abacavir	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles.
Probenecid/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Monitorear los signos de toxicidad de zidovudina (Ver REACCIONES ADVERSAS).
Probenecid/Zidovudina (500 mg 4 veces al día/2 mg/kg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑106% (inhibición UGT)	
MISCELANEA		

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scarserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODEFADA

PROYECTO DE PROSPECTO

Etanol/Abacavir (0,7 g/kg en única dosis/600 mg en única dosis)	Abacavir: ABC ↑41% Etanol: AUC ↔ (Inhibición de alcohol deshidrogenasa)	No se requiere ajuste de dosis
Etanol/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Etanol/Zidovudina	Interacción no estudiada.	

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

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

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Carcinogenicidad/Mutagenicidad

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

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

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

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

PROYECTO DE PROSPECTO

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

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

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

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

Se concluye que, dado que el incremento en la incidencia de tumores en el primer estudio de carcinogenicidad trasplacentaria representa un riesgo hipotético, éste debe sopesarse frente al beneficio terapéutico probado. Los estudios de carcinogenicidad realizados con abacavir administrado por vía oral en ratones y ratas, demostraron un incremento en la incidencia tanto de tumores malignos como no malignos. Los tumores malignos aparecieron en la glándula del prepucio de machos y en el clítoris de hembras de ambas especies, y en ratas, en la glándula tiroidea de machos así como en el hígado, vejiga urinaria, ganglios linfáticos y debajo de la piel de hembras de ratas.

La mayoría de estos tumores aparecieron a la concentración de abacavir más elevada de 330 mg/kg/día en ratones y de 600 mg/kg/día en ratas. La excepción fue el tumor de la glándula del prepucio, dado que ocurrió a una dosis de 110 mg/kg en ratones. La exposición sistémica en el nivel de no-efecto en ratas y ratones fue equivalente a 3 y 7 veces la exposición sistémica en humanos durante el tratamiento.

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

Toxicidad con dosis repetida

En los estudios toxicológicos, abacavir demostró aumentar el peso del hígado en ratas y monos. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. No existe evidencia a partir de los estudios clínicos de que abacavir sea hepatotóxico. Adicionalmente, no se ha observado en el hombre autoinducción del metabolismo de abacavir o inducción del metabolismo de otros fármacos metabolizados en el hígado.

Se observó una leve degeneración del miocardio en el corazón de ratones y ratas tras la administración de abacavir durante dos años. Las exposiciones sistémicas resultaron equivalentes a 7 a 24 veces la exposición sistémica esperada en humanos. No se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo.

Toxicidad reproductiva:

Lamivudina no fue teratogénica en estudios en animales pero ha mostrado evidencias de causar un incremento en las muertes embrionarias tempranas en conejos a exposiciones sistémicas relativamente

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Cecilia A. Scasserra
COORDINADORA TÉCNICA M.P. 18474
APODERADA

PROYECTO DE PROSPECTO

bajas, comparables a aquellas alcanzadas en el hombre. El efecto no fue observado en ratas aún a exposiciones sistémicas muy elevadas.

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

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

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

Embarazo

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

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

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

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

Lactancia

Abacavir y sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Abacavir también se excreta en la leche humana.

Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas por HIV, se puede afirmar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas por HIV son muy bajas (<4% de las concentraciones séricas maternas) y éstas disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los bebés alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de abacavir y lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad.

PROYECTO DE PROSPECTO

Tras la administración de una dosis única de 200 mg de zidovudina a mujeres infectadas por el HIV, la concentración media de zidovudina en la leche humana y en el suero fue similar.

Se recomienda que las madres infectadas por el HIV no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia con el fin de evitar la transmisión del HIV.

Fertilidad

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

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Efectos adversos reportados con los componentes individuales

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

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

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas con los componentes individuales de Tricivir®.

IMPORTANTE: para información sobre hipersensibilidad al abacavir, ver abajo la información contenida en la sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas- Reacciones de hipersensibilidad a abacavir"

	Abacavir	Lamivudina	Zidovudina
Trastornos en sangre y sistema linfático		<i>Poco frecuentes:</i> neutropenia, anemia (ambas ocasionalmente severas), trombocitopenia. <i>Muy raras:</i> aplasia eritrocitaria pura.	<i>Frecuentes:</i> anemia, neutropenia y leucopenia. <i>Poco frecuentes:</i> trombocitopenia y pancitopenia con hipoplasia medular. <i>Raras:</i> aplasia eritrocitaria pura. <i>Muy raras:</i> anemia aplásica.
Trastornos del sistema inmune	<i>Frecuentes:</i> hipersensibilidad.		
Trastornos metabólicos y de alimentación	<i>Frecuentes:</i> anorexia. <i>Muy raras:</i> acidosis láctica	<i>Muy raras:</i> acidosis láctica	<i>Raras:</i> anorexia, acidosis láctica en ausencia de hipoxemia.
Trastornos psiquiátricos			<i>Raras:</i> ansiedad, depresión.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18474
APODERADA

AS

PROYECTO DE PROSPECTO

Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes:</i> Dolor de cabeza.	<i>Frecuentes:</i> Dolor de cabeza, insomnio. <i>Muy raras:</i> neuropatía periférica (parestesia).	<i>Muy frecuentes:</i> Dolor de cabeza. <i>Frecuentes:</i> mareo <i>Raras:</i> insomnio, parestesia, somnolencia, pérdida de agudeza mental, convulsiones.
Trastornos cardíacos			<i>Raras:</i> cardiomiopatía.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		<i>Frecuentes:</i> Tos, síntomas nasales.	<i>Poco frecuentes:</i> disnea. <i>Raras:</i> Tos.
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuentes:</i> Nauseas, vómitos, diarrea. <i>Raras:</i> pancreatitis.	<i>Frecuentes:</i> Nauseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal. <i>Raras:</i> amilasa sérica elevada, pancreatitis.	<i>Muy frecuentes:</i> Náuseas, <i>Frecuentes:</i> vómitos, diarrea, dolor abdominal. <i>Poco frecuentes:</i> flatulencia <i>Raras:</i> pigmentación mucosa oral, alteración del gusto, dispepsia, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares		<i>Poco frecuentes:</i> Aumento transitorio de las enzimas hepáticas (AST, ALT). <i>Raras:</i> hepatitis	<i>Frecuentes:</i> aumento en los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas y bilirrubina. <i>Raras:</i> trastornos hepáticos tales como hepatomegalia severa con esteatosis.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	<i>Frecuentes:</i> Erupción cutánea (sin síntomas sistémicos). <i>Muy raras:</i> eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.	<i>Frecuentes:</i> Erupción cutánea, alopecia.	<i>Poco frecuentes:</i> Erupción cutánea, prurito. <i>Raras:</i> pigmentación de uñas y piel, urticaria, sudoración.
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conectivo		<i>Frecuentes:</i> artralgia desordenes musculares, <i>Raras:</i> rabdomiólisis.	<i>Frecuentes:</i> Mialgia. <i>Poco frecuentes:</i> miopatía.
Trastornos renales y urinarios			<i>Raras:</i> frecuencia urinaria
Trastornos del sistema reproductivo y mamas			<i>Raras:</i> ginecomastia

PROYECTO DE PROSPECTO

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Frecuentes: fatiga, letargo, fiebre.	Frecuentes: fatiga, malestar, fiebre.	Frecuentes: malestar. Poco frecuentes: fiebre, dolor generalizado, astenia. Raras: escalofrío, dolor de pecho, síntomas similares a la influenza.
---	---	--	--

Muchas de las reacciones incluidas en la tabla (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción cutánea) se producen frecuentemente en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, en los pacientes con cualquiera de estos síntomas se debe evaluar cuidadosamente la aparición de esta reacción de hipersensibilidad (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Muy raramente se han notificado casos de eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson o necrosis epidérmica tóxica en los que no se puede descartar hipersensibilidad a abacavir. En estos casos debe interrumpirse permanentemente el tratamiento con medicamentos que contengan abacavir.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad a abacavir

Los signos y síntomas de las RHS se describen a continuación. Estos se han identificado o bien en los ensayos clínicos o en vigilancia postcomercialización. Aquellos que se han notificado en **al menos un 10%** de pacientes con reacción de hipersensibilidad aparecen en **negrita**.

Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad tienen fiebre y/o erupción cutánea (normalmente maculopapular o urticariforme) como parte del síndrome, sin embargo, algunas reacciones han tenido lugar sin erupción ni fiebre. Otros síntomas clave incluyen síntomas gastrointestinales, respiratorios o constitucionales como letargo y malestar.

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

Los síntomas relacionados con esta RHS empeoran con el tratamiento prolongado y puede suponer una amenaza para la vida y en casos raros, han sido mortales.

Reiniciar abacavir tras una RHS con abacavir puede resultar en una rápida reaparición de los síntomas en cuestión de horas. La recurrencia de las RHS es normalmente más grave que en la aparición inicial y puede incluir una hipotensión que puede ser potencialmente mortal, e incluso mortal. Han tenido lugar reacciones similares de forma no frecuente tras reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes que tuvieron solamente uno de los síntomas clave de hipersensibilidad (ver arriba) antes de interrumpir abacavir y en muy raras ocasiones también se ha observado en pacientes que han reiniciado el

tratamiento sin síntomas precedentes de RHS (ej. pacientes que anteriormente se habían considerado tolerantes a abacavir).

Reacciones adversas hematológicas con zidovudina

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

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

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

Acidosis láctica

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

Lipoatrofia

El tratamiento con zidovudina ha sido asociado con la pérdida de grasa subcutánea que es más evidente en la cara, extremidades y nalgas. Los pacientes que reciben **Tricivir**[®] deben ser examinados con frecuencia e interrogados para detectar signos de lipoatrofia. Cuando se encuentre dicho desarrollo, se debe interrumpir el tratamiento con **Tricivir**[®] (ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

Síndrome de reconstitución inmune

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

Osteonecrosis

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

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante el reporte de reacciones adversas luego de la autorización del producto medicinal. Esto permite el monitoreo del balance riesgo/ beneficio del medicamento.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No hay experiencia con sobredosis de **Tricivir**[®]. No se identificaron síntomas o signos específicos tras sobredosis agudas de zidovudina o lamivudina, aparte de los enumerados como reacciones adversas. No hubo ninguna muerte, y todos los pacientes se recuperaron. Se han administrado dosis únicas de hasta

-11838



PROYECTO DE PROSPECTO

1.200 mg, y dosis diarias de hasta 1.800 mg de abacavir a pacientes en estudios clínicos. No se informaron reacciones adversas inesperadas. Se desconocen los efectos de dosis más elevadas.

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

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

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

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

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura inferior a los 30°C.

Director Técnico: Eduardo D. Camino Farmacéutico

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

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

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

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

EMA abril 2016

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

Page 23 of 34

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scascerra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

-11838



PROYECTO DE PROSPECTO

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TRICIVIR®
ABACAVIR 300 mg
LAMIVUDINA 150 mg
ZIDOVUDINA 300 mg

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted. No debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- **Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.** Ver sección Posibles efectos adversos

IMPORTANTE —Reacciones de hipersensibilidad

Tricivir® contiene abacavir (que es también el principio activo de medicamentos como Kivexa®, Triumeq® y Ziagenavir®). Algunas personas que toman abacavir pueden desarrollar una **reacción de hipersensibilidad** (reacción alérgica grave), que puede poner en riesgo la vida si continúan tomando productos que contienen abacavir.

Debe leer atentamente la información sobre "Reacciones de hipersensibilidad" en la sección 4 de esta Información para el Paciente.

El envase de Tricivir® incluye una **tarjeta informativa** para recordarle a usted y al personal médico la hipersensibilidad a abacavir. **Debe sacar esta tarjeta y llevarla siempre con usted.**

Contenido de la Información para el Paciente:

1. Qué es Tricivir® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tricivir®
3. Cómo tomar Tricivir®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tricivir®
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tricivir® y para qué se utiliza

Tricivir® se utiliza en el tratamiento de la infección producida por el HIV (virus de la inmunodeficiencia humana) en adultos.

Tricivir® contiene tres principios activos que se usan para el tratamiento de la infección producida por el HIV: abacavir, lamivudina y zidovudina. Todos ellos pertenecen a un grupo de medicamentos antirretrovirales denominados *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos* (INTIs).



11838

PROYECTO DE PROSPECTO

Tricivir® ayuda a controlar su enfermedad. **Tricivir®** no cura la infección por HIV; reduce la cantidad de virus en el organismo y la mantiene en un nivel bajo. Esto ayuda a que su organismo aumente el número de células CD4 en sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulo blanco que desempeñan una importante función ayudando a su organismo a luchar contra infecciones.

No todo el mundo responde al tratamiento con **Tricivir®** de la misma manera. Su médico controlará la eficacia de su tratamiento.

2. **Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tricivir®**

No tome Tricivir®

- Si es **alérgico (hipersensible)** a abacavir (o a cualquier otro medicamento que contenga abacavir — **Kivexa®**, **Triumeq®** o **Ziagenavir®**), lamivudina o zidovudina, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Lea atentamente toda la información sobre "Reacciones de hipersensibilidad" en la sección 4 de este prospecto.

- si padece problemas **graves de riñón**
- si tiene un **recuento muy bajo de glóbulos rojos (anemia)** o un **nivel muy bajo de glóbulos blancos (neutropenia)**.

Consulte a su médico si piensa que padece alguna de estas circunstancias.

Tenga especial cuidado con Tricivir®

Algunas personas que toman **Tricivir®** tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- si tiene una enfermedad en el hígado moderada o severa
- si alguna vez ha tenido una **enfermedad hepática**, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar **Tricivir®** sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar)
- si tiene un **sobrepeso** importante (especialmente si es mujer)

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Tricivir® si padece alguna de estas circunstancias. Usted puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento. **Para más información vea la sección 4.**

Reacciones de hipersensibilidad a abacavir

Incluso los pacientes que no presentan el gen HLA-B*5701 pueden desarrollar una **reacción de hipersensibilidad** (una reacción alérgica grave). Lea atentamente la información sobre reacciones de hipersensibilidad en la sección 4 de este prospecto.

Riesgo de ataque al corazón

No puede excluirse una asociación entre el tratamiento con abacavir y un riesgo aumentado de ataque al corazón.

Informe a su médico si tiene problemas de corazón, fuma o sufre de enfermedades que puedan aumentar su riesgo de enfermedad cardíaca como la presión sanguínea alta y la diabetes. No deje de tomar **Tricivir®** a menos que su médico se lo aconseje.

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman **Tricivir®** desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras toma **Tricivir®**.

Lea la información sobre "Otros posibles efectos adversos de Tricivir®" en la sección 4 de este prospecto.



Proteja a otras personas

La infección por HIV se transmite por mantener contacto sexual con alguien que padece la enfermedad o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el HIV a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Uso de Tricivir® con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los medicamentos a base de plantas y los de venta libre.

Recuerde informar a su médico o farmacéutico si empieza a tomar un nuevo medicamento mientras está tomando **Tricivir®**.

Estos medicamentos no deben ser usados junto con Tricivir®:

- estavudina o emtricitabina para tratar **infección por HIV**
- otros medicamentos que contengan lamivudina, utilizados para tratar la **infección por HIV o la hepatitis B**
- ribavirina o inyecciones de ganciclovir para tratar **infecciones virales**
- altas dosis de **cotrimoxazol** (asociación de trimetoprima y sulfametoxazol), un antibiótico
- **cladribina**, utilizada para tratar la **leucemia de células vellosas**.

Informe a su médico si está siendo tratado con alguno de los medicamentos mencionados arriba.

Algunos medicamentos pueden aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos, o hacer que éstos empeoren

Éstos incluyen:

- valproato sódico, para tratar la **epilepsia**
- interferón, para tratar **infecciones virales**
- pirimetamina, para tratar la **malaria** y otras infecciones parasitarias
- dapsona, para prevenir la **neumonía** y tratar infecciones de la piel
- fluconazol o flucitosina, para tratar **infecciones por hongos** como **Candida**
- pentamidina o atovacuona, para tratar infecciones parasitarias como **neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP)**
- anfotericina o cotrimoxazol, para tratar **infecciones fúngicas y bacterianas**
- probenecid, para tratar la **gota** y condiciones similares, y administrado con algunos antibióticos para hacerlos más efectivos
- **metadona**, usada como **sustituto de la heroína**
- vincristina, vinblastina o doxorubicina, para tratar el **cáncer**.

Informe a su médico si está tomando alguno de los medicamentos mencionados arriba.

Algunos medicamentos interaccionan con Tricivir®

Éstos incluyen:

- **claritromicina**, un antibiótico
Si está tomando claritromicina, tome su dosis al menos dos horas antes o después de tomar **Tricivir®**.
- **fenitoína**, para tratar la **epilepsia**.
Informe a su médico si está tomando fenitoína. Su médico puede decidir monitorearlo mientras esté tomando **Tricivir®**.

Metadona y Tricivir®

Abacavir aumenta la velocidad a la cual se elimina la metadona del organismo. Si está tomando metadona, deberá ser controlado por si sufre algún síntoma de abstinencia. Puede necesitar que su dosis de metadona sea modificada.

Embarazo

Si está embarazada, si queda embarazada o si planea quedar embarazada, hable con su médico acerca de los riesgos y beneficios para usted y su bebé de tomar Tricivir® durante su embarazo.

Tricivir® y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo. Si Ud. ha tomado Tricivir® durante el embarazo, su médico puede requerirle análisis de sangre regularmente y otros ensayos para monitorear el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres han tomado NRTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección contra el HIV fue mayor que el riesgo de efectos adversos.

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con Tricivir® comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

Lactancia

Las mujeres infectadas por el HIV no deben dar el pecho a sus hijos, porque la infección por HIV puede pasar al bebé a través de la leche materna. Una pequeña cantidad de los ingredientes de Tricivir® puede pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho, o tiene dudas sobre la lactancia:

Consulte con su médico inmediatamente.

Se aconseja a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con Tricivir® comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

Conducción y uso de máquinas

Tricivir® puede causarle mareos y tener otros efectos adversos que reduzcan su estado de alerta.

No conduzca ni use máquinas a no ser que se sienta bien.

3. Cómo tomar Tricivir®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Permanezca en contacto con su médico y no deje de tomar Tricivir® sin hablar primero con su médico.

Cuánto tomar

La dosis normal de Tricivir® en adultos es de un comprimido dos veces al día.

Tome los comprimidos a intervalos regulares, dejando transcurrir aproximadamente 12 horas entre cada comprimido.

Trague los comprimidos enteros, con un poco de agua. Tricivir® puede tomarse con o sin alimentos.

Si toma más Tricivir® del que debe

Si accidentalmente toma demasiado Tricivir®, comuníquese a su médico o farmacéutico o póngase en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano para que le aconsejen.

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

Si olvidó tomar Tricivir®

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y luego continúe con su tratamiento como antes.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Es importante tomar Tricivir® de forma regular, dado que la ingesta irregular puede hacer que no sea eficaz contra la infección por el HIV, y puede incrementar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad.



Si ha interrumpido el tratamiento con Tricivir®

Si por alguna razón, ha dejado de tomar **Tricivir®** — especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o por otra enfermedad:

Consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento. Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Si su médico considera que pudo haber relación, **le indicará que nunca debe volver a tomar Tricivir® o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Kivexa®, Triumeq® o Ziagenavir®).** Es importante que siga esta advertencia.

Si su médico le aconseja reiniciar el tratamiento con **Tricivir®**, puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica si fuese necesario.

4. Posibles efectos adversos

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico controlará estos cambios.

El tratamiento con **Tricivir®** a menudo provoca una pérdida de grasa en las piernas, brazos y cara (lipoatrofia). Esta pérdida de grasa corporal ha demostrado no ser completamente reversible después de dejar de tomar zidovudina. Su médico debe vigilar los signos de lipoatrofia. Si nota cualquier pérdida de grasa en sus piernas, brazos y cara informe a su médico. Cuando estos síntomas ocurren, se debe dejar de tomar **Tricivir®** y cambiar el tratamiento contra el VIH.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, sin embargo no todas las personas los sufren.

Cuando está siendo tratado frente al HIV, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de **Tricivir®** o de otros medicamentos que esté tomando, o es debido a un efecto propio de la infección producida por el HIV. **Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.**

Incluso los pacientes que no presentan el gen HLA-B*5701 pueden desarrollar una **reacción de hipersensibilidad** (una reacción alérgica grave), descrita en este prospecto en el recuadro llamado "Reacciones de hipersensibilidad".

Es muy importante que lea y comprenda la información sobre esta grave reacción.

Además de los efectos adversos listados a continuación para Tricivir®, se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento.

Es importante que lea la información bajo el título "Otros posibles efectos adversos de Tricivir®".

AS

Reacciones de hipersensibilidad

Tricivir® contiene **abacavir** (principio activo que también está presente en **Kivexa®**, **Triumeq®** y **Ziagenavir®**).

Abacavir puede producir una reacción alérgica grave conocida como reacción de hipersensibilidad. Estas reacciones de hipersensibilidad se han observado con más frecuencia en personas que tomaban medicamentos que contenían abacavir.

¿Quién sufre estas reacciones?

Cualquier persona que esté tomando **Tricivir®** podría desarrollar una reacción de hipersensibilidad a abacavir, que podría poner en riesgo su vida si continúa tomando **Tricivir®**.

Usted tiene más probabilidad de desarrollar esta reacción si tiene un gen llamado **HLA-B*5701** (pero puede sufrir dicha reacción incluso si usted no tiene este gen). Antes de iniciar el tratamiento con **Tricivir®**, le deberían haber realizado la prueba de detección de este gen. **Si usted sabe que tiene este gen, dígaselo a su médico antes de tomar Tricivir®**. Alrededor de 3 a 4 de cada 100 pacientes tratados con abacavir en un ensayo clínico que no presentaban el gen HLA-B*5701 desarrollaron una reacción de hipersensibilidad.

¿Cuáles son los síntomas?

Los síntomas más frecuentes son:

- **fiebre** (temperatura elevada) y **erupción cutánea**.

Otros síntomas comunes son:

- náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal (estómago) y cansancio excesivo.

Otros síntomas incluyen:

Dolor de las articulaciones o músculos, hinchazón del cuello, dificultad respiratoria, dolor de garganta, tos, dolor de cabeza ocasional, inflamación en el ojo (*conjuntivitis*), úlceras bucales, presión sanguínea baja y hormigueo o entumecimiento de las manos o pies.

¿Cuándo ocurren estas reacciones?

Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con **Tricivir®**, pero es más probable que lo hagan en las primeras 6 semanas de tratamiento.

Contacte a su médico inmediatamente:

- 1 si tiene una erupción cutánea o
- 2 si tiene síntomas incluidos en al menos 2 de los siguientes grupos
 - fiebre
 - dificultad respiratoria, dolor de garganta o tos
 - náuseas o vómitos, diarrea o dolor abdominal
 - cansancio excesivo o dolores o malestar general.

Su médico puede aconsejarle dejar de tomar Tricivir®.

Si ha dejado de tomar Tricivir®

Si ha dejado de tomar **Tricivir®** debido a una reacción de hipersensibilidad, **JAMÁS VUELVA** a tomar **Tricivir®** o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (**Kivexa®**, **Triumeq®** o

As

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserin
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18454
APODERADA

PROYECTO DE PROSPECTO

Ziagenavir®). Si lo hace, en cuestión de horas, puede experimentar una bajada de tensión arterial que puede ocasionarle la muerte.

Si por alguna razón, ha interrumpido el tratamiento con **Tricivir®** — especialmente porque piensa que tiene efectos adversos o por otra enfermedad:

Consulte a su médico antes de volver a iniciar el tratamiento.

Su médico comprobará si sus síntomas estaban relacionados con una reacción de hipersensibilidad. Si su médico considera que pudo haber relación, **le indicará que nunca debe volver a tomar Tricivir® o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Kivexa®, Triumeq® o Ziagenavir®)**. Es importante que siga esta advertencia.

Ocasionalmente, se han desarrollado reacciones de hipersensibilidad en personas que vuelven a tomar abacavir, tras haber tenido un solo síntoma de los incluidos en la Tarjeta de advertencia antes de que dejaran de tomarlo.

Muy raramente, los pacientes que han tomado medicamentos que contenían abacavir en el pasado sin síntomas de hipersensibilidad han desarrollado una reacción de hipersensibilidad al volver a tomarlo.

Si su médico le aconseja reiniciar el tratamiento con **Tricivir®**, puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica si fuese necesario.

Si es hipersensible a Tricivir®, debe devolver todos sus comprimidos de Tricivir® sin usar, para que sean eliminados de forma segura. Consulte con su médico o farmacéutico.

El envase de **Tricivir®** incluye una **Tarjeta de advertencia** para recordarle a usted y al personal sanitario acerca de las reacciones de hipersensibilidad. **Separe la tarjeta del envase y llévela siempre con usted.**

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a **más de 1 de cada 10** pacientes:

- dolor de cabeza
- malestar (*náuseas*).

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** pacientes:

- reacción de hipersensibilidad
- vómitos
- diarrea
- dolor de estómago
- pérdida de apetito
- sensación de mareo
- cansancio, falta de energía
- fiebre (temperatura elevada)
- sensación general de malestar
- dificultad para conciliar el sueño (*insomnio*)
- dolores musculares y molestias
- dolor de las articulaciones
- tos
- nariz irritada o con exceso de secreción nasal
- erupción cutánea
- pérdida de cabello

Los efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre son:



- 11830

PROYECTO DE PROSPECTO

- recuento bajo de glóbulos rojos (*anemia*) o recuento bajo de glóbulos blancos (*neutropenia o leucopenia*)
- aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado
- aumento en la cantidad de *bilirrubina* en sangre (una sustancia producida en el hígado) que puede provocar un color amarillento de la piel.

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes:

- dificultad para respirar
- gases (*flatulencia*)
- picazón
- debilidad muscular.

Un efecto adverso poco frecuente que puede aparecer en los análisis de sangre es:

- una disminución en el número de células implicadas en la coagulación de sangre (*trombocitopenia*) o en todas las clases de glóbulos (*pancitopenia*).

Efectos adversos raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes:

- alteraciones hepáticas, como ictericia, aumento del tamaño del hígado, hígado graso, inflamación (*hepatitis*)
- acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre; ver la siguiente sección "Otros posibles efectos adversos de Tricivir[®]")
- inflamación del páncreas (*pancreatitis*)
- dolor en el pecho, enfermedad del músculo cardíaco (*cardiomiopatía*)
- convulsiones
- sensación de depresión o ansiedad, dificultad para concentrarse, somnolencia
- indigestión, alteraciones del gusto
- cambios en el color de las uñas, de la piel o de las mucosas dentro de la boca
- sensación de gripe — escalofríos y sudoración
- sensación de hormigueo en la piel (pinchazos)
- sensación de debilidad en las extremidades
- rotura del tejido muscular
- entumecimiento
- micción frecuente
- aumento del tamaño de los pechos en el hombre

Los efectos adversos raros que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- aumento de una enzima llamada amilasa
- fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos (*aplasia pura de glóbulos rojos*).

Efectos adversos muy raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes:

- erupción de la piel, que puede formar ampollas que parecen pequeñas dianas (punto central oscuro rodeado por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (*eritema multiforme*)
- erupción diseminada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y los genitales (*síndrome de Stevens-Johnson*), y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (*necrólisis epidérmica tóxica*).

Si nota cualquiera de estos síntomas contacte con un médico urgentemente.

Un efecto adverso muy raro que pueden aparecer en los análisis de sangre es:

PROYECTO DE PROSPECTO

- fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos o blancos (anemia *aplásica*).

Si tiene efectos adversos

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o molesto, o si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico o farmacéutico.**

Otros posibles efectos adversos de Tricivir®

Tricivir® puede causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento para el HIV.

Síntomas de infección e inflamación

Exacerbación de infecciones antiguas

Las personas con infección avanzada por el HIV (SIDA) tienen sistemas inmunológicos débiles y más probabilidad de sufrir infecciones graves (infecciones oportunistas). Cuando estas personas comienzan el tratamiento, se pueden encontrar con que infecciones antiguas, que estaban ocultas, se reagudizan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas probablemente son debidos a un fortalecimiento del sistema inmune del organismo, que le permite combatir estas infecciones. Los síntomas normalmente incluyen **fiebre**, más alguno de los siguientes:

- dolor de cabeza
- dolor de estómago
- dificultad para respirar

En casos raros, dado que el sistema inmune se vuelve más fuerte también puede atacar al tejido corporal sano (*enfermedades autoinmunes*). Los síntomas de las enfermedades autoinmunes pueden aparecer muchos meses después de que haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de la infección por el VIH. Los síntomas pueden incluir:

- palpitaciones (latidos rápidos o irregulares) o temblor
- hiperactividad (movimiento excesivo o agitación)
- debilidad que empieza en las manos y los pies y se desplaza hacia el tronco del cuerpo.

Si aprecia cualquier síntoma de infección mientras está tomando **Tricivir®**:

Informe a su médico inmediatamente. No tome ningún otro medicamento para la infección sin que su médico se lo aconseje.

La acidosis láctica es un efecto adverso raro pero grave

Algunas personas que toman **Tricivir®** desarrollan un trastorno denominado acidosis láctica, junto con un aumento del tamaño del hígado.

La acidosis láctica se debe a un aumento de los niveles de ácido láctico en el organismo. Es raro, y si aparece, normalmente se desarrolla al cabo de unos pocos meses de tratamiento. Puede suponer un riesgo para la vida, al causar fallos en órganos internos.

Es más probable que la acidosis láctica se desarrolle en personas que tienen alguna afección hepática, o en personas obesas (sobrepeso importante), especialmente mujeres.

Los signos de la acidosis láctica incluyen:

- náuseas, vómitos
- dolor de estómago
- malestar general
- pérdida de apetito, pérdida de peso



11836

PROYECTO DE PROSPECTO

- respiración dificultosa, rápida y profunda
- entumecimiento o debilidad de las extremidades

Durante el tratamiento, su médico controlará estrechamente cualquier signo que indique que puede estar desarrollando acidosis láctica. Si usted aprecia cualquiera de los síntomas anteriormente listados o le preocupa algún otro síntoma:

Acuda a su médico lo antes posible.

Puede tener problemas óseos

Algunos pacientes que reciben un tratamiento combinado para el HIV pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis. Con esta afección, muere parte del tejido óseo por la reducción del aporte de sangre al hueso. Las personas tienen más probabilidad de padecer esta enfermedad:

- si han estado tomando tratamiento combinado durante un largo periodo de tiempo
- si también toman unos medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si consumen alcohol
- si su sistema inmune está muy debilitado
- si tienen sobrepeso.

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

- rigidez en las articulaciones
- dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla u hombro)
- dificultad de movimiento.

Si tiene cualquiera de estos síntomas:

Informe a su médico.

Otros efectos que pueden aparecer en los análisis de sangre

Tricivir[®] también puede causar:

- aumento de los niveles de ácido láctico en sangre, que en raras ocasiones puede derivar en una acidosis láctica

Reporte de efectos adversos

Si Ud. tiene cualquier efecto adverso, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos Ud. puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

5. Conservación de Tricivir[®]

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

Conservar a temperatura inferior a los 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

11838



PROYECTO DE PROSPECTO

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tricivir®

Cada comprimido recubierto contiene:

Ingredientes activos: abacavir (como sulfato) 300 mg, lamivudina 150 mg y zidovudina 300 mg.

Otros ingredeintes: celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, estearato de magnesio y Opadrý Verde 03B11434.

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino Farmacéutico

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

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

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

EMA abril 2016

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

Logo GlaxoSmithKline
Logo ViiV Healthcare