

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de abacavir (como sulfato), 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película con forma de cápsula, de color azul verdoso y grabados en una cara con "GXLL1".

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Trizivir está indicado para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos (ver secciones 4.4 y 5.1). Esta combinación a dosis fija sustituye a los tres componentes (abacavir, lamivudina y zidovudina) utilizados por separado a dosis similares. Se recomienda iniciar el tratamiento con abacavir, lamivudina y zidovudina separadamente durante las primeras 6-8 semanas (ver sección 4.4). Se recomienda que la elección de esta combinación se base no sólo en potenciales criterios de adherencia al tratamiento, sino principalmente en la eficacia esperada y en el riesgo asociado a los tres análogos de nucleósidos.

La demostración del beneficio de Trizivir se basa principalmente en los resultados de estudios realizados en pacientes con enfermedad no avanzada, que no hayan sido tratados previamente o que hayan sido tratados durante un tiempo moderado con los fármacos antirretrovirales. En pacientes con una elevada carga viral (>100.000 copias/ml), la elección del tratamiento necesita una consideración especial (ver sección 5.1).

En general, la supresión virológica con este régimen triple de nucleósidos podría ser inferior a la obtenida con otros tratamientos múltiples en particular incluyendo los inhibidores de proteasa potenciados o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, por lo tanto, el uso de Trizivir sólo debe considerarse en circunstancias especiales (por ejemplo, coinfección con tuberculosis).

Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se debe llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B\*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial (ver sección 4.4). Abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B\*5701.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

La terapia deberá iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

La dosis recomendada de Trizivir en adultos (18 años de edad en adelante) es de un comprimido dos veces al día.

Trizivir puede tomarse con o sin alimentos.

Cuando se indique la interrupción del tratamiento con uno de los principios activos del Trizivir, o cuando sea necesario reducir la dosis, se dispondrá de preparados de abacavir, lamivudina y zidovudina por separado.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

Aunque no es necesario ajustar la dosis de abacavir en pacientes con una insuficiencia renal, las concentraciones de lamivudina y zidovudina aumentan en pacientes con insuficiencia renal debido a una disminución del aclaramiento. Por lo tanto, como puede precisarse un ajuste de la dosis de éstas, se recomienda que los preparados de abacavir, lamivudina y zidovudina se administren por separado a pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $\leq 50$  ml/min). Los médicos deberán remitirse a la información de prescripción individual de estos medicamentos. No se debe administrar Trizivir a pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ver secciones 4.3 y 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado. No hay datos clínicos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, por tanto, no se recomienda el uso de Trizivir a menos que se considere necesario. Si se utiliza abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh 5-6), será necesario realizar una estrecha monitorización, incluyendo el control de los niveles plasmáticos de abacavir si es posible (ver secciones 4.4 y 5.2).

### Personas de edad avanzada

Actualmente no se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años. Se recomienda cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, tales como un descenso en la función renal y alteraciones en los parámetros hematológicos.

### Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Trizivir en adolescentes y niños no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

### Ajustes de posología en pacientes con reacciones adversas hematológicas

Puede ser necesario realizar un ajuste de 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 desciende por debajo de  $1,0 \times 10^9/l$  (ver secciones 4.3 y 4.4). Como no es posible ajustar la dosis de Trizivir, deberán utilizarse preparados de abacavir, zidovudina y lamivudina por separado. Los médicos deberán remitirse a la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Ver secciones 4.4 y 4.8.

Pacientes con enfermedad renal en fase terminal.

A causa del principio activo zidovudina, el uso de Trizivir está contraindicado en pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos ( $< 0,75 \times 10^9/l$ ) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos ( $< 7,5$  g/dl ó 4,65 mmol/l) (ver sección 4.4).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Las advertencias y precauciones relevantes a abacavir, lamivudina y zidovudina se incluyen en esta sección. No existen precauciones o advertencias adicionales relativas a la combinación Trizivir.

Reacciones de hipersensibilidad (ver también sección 4.8):

Abacavir está asociado a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) (ver sección 4.8) caracterizadas por fiebre y/o erupción con otros síntomas que indican implicación multiorgánica. Se han observado RHS con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales, y en algunos casos 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.
- Trizivir nunca se debe iniciar 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, Trizivir, Triumeq).
- **Trizivir se debe interrumpir inmediatamente**, incluso en ausencia del alelo HLA-B\*5701 si se sospecha de RHS. El retraso en la interrupción del tratamiento con Trizivir tras el comienzo de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que pueda ser potencialmente mortal.
- Tras la interrupción del tratamiento con Trizivir por razones de sospecha de RHS, no se debe reiniciar el tratamiento ni con **Trizivir ni con ningún otro medicamento que contenga abacavir** (ej: Kivexa, Trizivir, Triumeq).
- Si se reinicia el 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, a los pacientes que hayan sufrido una sospecha de RHS a abacavir se les debe indicar que se deshagan de los comprimidos de Trizivir que les queden.
- Descripción clínica de la RHS a abacavir

Las RHS han sido bien caracterizadas durante los ensayos clínicos y la experiencia pos-comercialización. 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. Otros signos y síntomas que han sido observados como parte de las RHS se describen en detalle en la sección 4.8 (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 RHS empeoran al continuar el tratamiento y pueden poner en peligro la vida del paciente. Generalmente, estos síntomas se resuelven tras 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 4.8 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:

Con el uso de zidovudina se ha notificado acidosis láctica, normalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática. Los síntomas iniciales (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda), o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora).

La acidosis láctica es causa de una elevada mortalidad y puede estar asociada a pancreatitis, fallo hepático o fallo renal.

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

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

Se debe tener precaución cuando se administre zidovudina a cualquier paciente (en especial, mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes co-infectados con hepatitis C y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial.

Los pacientes que tienen un riesgo mayor deberán ser vigilados estrechamente.

#### Disfunción mitocondrial tras la exposición *in utero*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

#### 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 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 (Combivir y Trizivir). Se debe cambiar el tratamiento a un régimen alternativo si existe sospecha de desarrollo de lipoatrofia.

#### Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el 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 monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

### Reacciones adversas hematológicas

Se puede esperar la aparición de anemia, neutropenia y leucopenia (por lo general, secundaria a neutropenia) en pacientes tratados con zidovudina. Estos efectos aparecían más frecuentemente a las dosis más elevadas de zidovudina (1.200-1.500 mg/día) y en pacientes con la función medular reducida antes del tratamiento, especialmente con enfermedad avanzada por el VIH. En consecuencia, los parámetros hematológicos se controlarán cuidadosamente (ver sección 4.3) en pacientes que reciben Trizivir. Estos efectos hematológicos no se observan por lo general antes de las cuatro a seis semanas de tratamiento. En pacientes con enfermedad por el VIH sintomática avanzada, de forma general se recomienda que se realicen pruebas sanguíneas al menos cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente, al menos, mensualmente.

En pacientes con enfermedad por el VIH inicial, es poco frecuente la aparición de reacciones adversas hematológicas. Dependiendo del estado general del paciente, pueden realizarse pruebas sanguíneas con menos frecuencia, por ejemplo, cada uno o tres meses. Además, puede requerirse ajustar la dosis de zidovudina si aparece anemia severa o mielosupresión durante el tratamiento con Trizivir, o en pacientes con depresión ya existente de médula ósea, por ejemplo con niveles de hemoglobina  $< 9$  g/dl (5,9 mmol/l) o recuento de neutrófilos  $< 1,0 \times 10^9/l$  (ver sección 4.2). Dado que el ajuste de dosis no es posible en Trizivir, se deben utilizar preparaciones de abacavir, lamivudina y zidovudina por separado. Los médicos deberán remitirse a la información de prescripción individual de estos medicamentos.

### Pancreatitis

En pacientes tratados con abacavir, lamivudina y zidovudina, raramente han aparecido casos de pancreatitis. Sin embargo, no está claro si estos casos se debieron al tratamiento con el fármaco o a la enfermedad por el VIH subyacente. El tratamiento con Trizivir deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anormalidades de laboratorio indicativos de pancreatitis.

### Enfermedad hepática

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Trizivir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Trizivir no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver secciones 4.2 y 5.2).

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 Trizivir 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 retirada de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis (ver la Ficha técnica de Zeffix).

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anormalidades 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 co-infectados 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 sección 4.5).

#### Niños y adolescentes

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

#### Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaure un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Cuando sea necesario se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento. También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### Osteonecrosis

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

#### Infecciones oportunistas

Deberá informarse a los pacientes que Trizivir o cualquier otro tratamiento antirretroviral no curan la infección por el VIH, y que todavía pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por consiguiente, los pacientes deberán permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

#### 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 Trizivir, 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

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

Interacciones medicamentosas:

Hasta la fecha, existe un número insuficiente de datos relativos a la eficacia y seguridad de Trizivir cuando se administra conjuntamente INNTIs o con IPs (ver sección 5.1).

Trizivir 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 sección 4.5).

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina (ver sección 4.5).

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Trizivir contiene abacavir, lamivudina y zidovudina, por lo tanto las interacciones identificadas para éstos individualmente, son relevantes para Trizivir. Los ensayos 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 significativamente metabolizados por las enzimas del citocromo P<sub>450</sub> (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 nucleósidos y otros medicamentos metabolizados por las principales enzimas del citocromo P<sub>450</sub>.

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. La siguiente lista no es exhaustiva, pero es representativa de las clases estudiadas.



Fármacos por área terapéutica	Interacción Cambio de media geométrica (%) (Mecanismo posible)	Recomendación relativa a la co-administración
<b>MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES</b>		
Didanosina/Abacavir	Interacción no estudiada.	No se requiere un 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 <i>in vitro</i> de la actividad anti-VIH entre estavudina y zidovudina puede provocar una disminución en la eficacia de ambos fármacos.	
<b>MEDICAMENTOS ANTIINFECCIOSOS</b>		
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 Trizivir 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 Trizivir, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal (ver sección 4.2).  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 se debe evitar.
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)	
Trimetoprima/sulfametoxazol (Co-trimoxazol)/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
<b>ANTIFÚNGICOS</b>		
Fluconazol/Abacavir	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad por zidovudina (ver sección 4.8).
Fluconazol/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Fluconazol/Zidovudina (400 mg una vez al día/200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑74%  (inhibición UGT)	
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifampicina/Abacavir	Interacción no estudiada.  Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.

<b>Fármacos por área terapéutica</b>	<b>Interacción Cambio de media geométrica (%) (Mecanismo posible)</b>	<b>Recomendación relativa a la co-administración</b>
Rifampicina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Rifampicina/Zidovudina (600 mg una vez al día/200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↓48%  (inducción UGT)	
<b>ANTICONVULSIVOS</b>		
Fenobarbital/Abacavir	Interacción no estudiada.  Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de abacavir por inducción UGT.	Los datos son insuficientes para recomendar un 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 un ajuste de dosis.  Monitorizar las concentraciones de fenitoína.
Fenitoína/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Fenitoína/Zidovudina	Fenitoína AUC ↑↓	
Ácido valproico/Abacavir	Interacción no estudiada.	
Ácido valproico/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad por zidovudina (ver sección 4.8).
Ácido valproico/Zidovudina (250 mg o 500 mg tres veces al día/100 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑80%  (inhibición UGT)	
<b>ANTI-HISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H1 DE HISTAMINA)</b>		
Ranitidina/Abacavir	Interacción no estudiada.	No se requiere un ajuste de 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 un ajuste de dosis.
Cimetidina/Lamivudina	Interacción no estudiada.  Interacción clínicamente significativa poco probable. Cimetidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	
Cimetidina/Zidovudina	Interacción no estudiada.	

Fármacos por área terapéutica	Interacción Cambio de media geométrica (%) (Mecanismo posible)	Recomendación relativa a la co-administración
<b>CITOTÓXICOS</b>		
Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada.  La 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 apoyan una posible interacción entre la lamivudina y la cladribina.	Por lo tanto, se desaconseja el uso concomitante de lamivudina con cladribina (ver sección 4.4).
<b>OPIOIDES</b>		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg una vez al día durante 14 días/600 mg en dosis única, a continuación, 600 mg dos veces al día durante 14 días)	Abacavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  Metadona: CL/F ↑22%	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad por zidovudina (ver sección 4.8).  El ajuste de la dosis de metadona es poco probable en la mayoría de los pacientes; ocasionalmente puede que sea necesario la re-evaluación de la metadona.
Metadona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Metadona/Zidovudina (30 a 90 mg una vez al día/200 mg cada 4 horas)	Zidovudina AUC ↑43% Metadona AUC ↔	
<b>RETINOIDES</b>		
Compuestos retinoides (ej. isotretinoína)/Abacavir	Interacción no estudiada.  Posible interacción dado que comparten la misma vía de eliminación a través de la alcohol deshidrogenasa.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Compuestos retinoides (ej. isotretinoína)/Lamivudina No hay estudios sobre interacciones de medicamentos	Interacción no estudiada.	
Compuestos retinoides (ej. isotretinoína)/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
<b>URICOSÚRICOS</b>		
Probenecid/Abacavir	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad por zidovudina (ver sección 4.8).
Probenecid/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Probenecid/Zidovudina (500 mg cuatro veces al día/2mg/kg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑106% (inhibición UGT)	
<b>MISCELÁNEA</b>		
Etanol/Abacavir (0,7 g/kg en dosis única/600 mg en dosis única)	Abacavir: AUC ↑41% Etanol: AUC ↔  (Inhibición de la alcohol deshidrogenasa)	No se requiere un ajuste de dosis.
Etanol/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Etanol/Zidovudina	Interacción no estudiada.	

Solución de sorbitol (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) / Lamivudina	Dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral Lamivudina:  AUC ↓ 14%; 32%; 36%  Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de Trizivir con medicamentos que contienen sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej. xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar una monitorización más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica.
---	--	--

Abreviaturas: ↑ = aumento; ↓ = disminución; ↔ = ningún cambio significativo; AUC = área bajo la curva de concentraciones en función del tiempo; Cmax = concentración máxima observada; CL/F = aclaramiento oral aparente

Se ha notificado exacerbación de anemia debido a la ribavirina cuando la zidovudina forma parte del régimen utilizado para tratar el VIH, aunque no se ha dilucidado el mecanismo exacto. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina, debido a un mayor riesgo de anemia (ver sección 4.4). Se debe considerar sustituir la zidovudina en un tratamiento antirretroviral combinado si esto ya está establecido. Esto sería particularmente importante en pacientes con un historial conocido de anemia inducida por zidovudina.

El tratamiento concomitante, especialmente la terapia aguda, con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a zidovudina (ver sección 4.8). Si es necesario el tratamiento concomitante con Trizivir y cualquiera de estos medicamentos, entonces se debe tomar un cuidado especial en el seguimiento de la función renal y los parámetros hematológicos y, si es necesario, se debe 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 (véase la información anterior sobre interacciones relativas a lamivudina y cotrimoxazol), pentamidina en aerosol, pirimetamina y aciclovir a dosis utilizadas para profilaxis

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y en consecuencia, para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos de los animales, así como la experiencia clínica en mujeres embarazadas. En el presente caso, el uso de zidovudina en mujeres embarazadas, con posterior tratamiento de los recién nacidos, ha mostrado reducir la tasa de transmisión materno-fetal del VIH. No hay datos sobre el uso de Trizivir 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 Trizivir pueden inhibir la replicación del ADN celular. En un estudio con animales la zidovudina ha mostrado ser carcinógeno transplacentario y abacavir ha mostrado ser

carcinogénicos en modelos animales (ver sección 5.3). 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 Trizivir, y posteriormente se queden embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una recurrencia de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina.

#### *Disfunción mitocondrial*

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado *in vitro* e *in vivo* causar un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en lactantes VIH-negativos expuestos a análogos de nucleósidos en el útero y/o después del nacimiento (ver sección 4.4).

#### 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 frente al VIH, se puede afirmar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH 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.

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

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

#### Fertilidad

Estudios en animales mostraron que ni abacavir ni lamivudina ni zidovudina han tenido ningún efecto sobre la fertilidad (ver sección 5.3). En hombres la zidovudina ha mostrado que no afecta al recuento de espermatozoides, la morfología o la motilidad.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se deben tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de Trizivir al considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Se han comunicado reacciones adversas durante el tratamiento de la enfermedad causada por el VIH con abacavir, lamivudina y zidovudina, tomados por separado o en combinación. Dado que Trizivir contiene abacavir, lamivudina y zidovudina, puede esperarse la aparición de las reacciones adversas asociadas con estos compuestos.

#### Lista de reacciones adversas tabulada comunicados con los compuestos individuales

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

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

**Tabla 1.** Reacciones adversas comunicadas con los componentes individuales de Trizivir

Abacavir	Lamivudina	Zidovudina
<b>IMPORTANTE:</b> para información sobre la hipersensibilidad a abacavir, ver la descripción bajo <b>Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas</b>		
<u>Reacciones de hipersensibilidad a abacavir</u>		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
	<i>Poco frecuentes:</i> neutropenia, anemia (ambas ocasionalmente graves), 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
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		
<i>Frecuentes:</i> hipersensibilidad		
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
<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
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
		<i>Raras:</i> ansiedad, depresión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
<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> mareos <i>Raras:</i> insomnio, parestesia, somnolencia, pérdida de agudeza mental, convulsiones
<b>Trastornos cardíacos</b>		
		<i>Raras:</i> cardiomiopatía
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
	<i>Frecuentes:</i> tos, síntomas nasales.	<i>Poco frecuentes:</i> disnea <i>Raras:</i> tos

<b>Abacavir</b>	<b>Lamivudina</b>	<b>Zidovudina</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
<i>Frecuentes:</i> náuseas, vómitos, diarrea <i>Raras:</i> pancreatitis	<i>Frecuentes:</i> náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea <i>Raras:</i> elevaciones en la amilasa sérica y pancreatitis.	<i>Muy frecuentes:</i> náuseas <i>Frecuentes:</i> vómitos, dolor abdominal y diarrea <i>Poco frecuentes:</i> flatulencia <i>Raras:</i> pigmentación de la mucosa oral, alteración del gusto dispepsia, pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
	<i>Poco frecuentes:</i> elevaciones transitorias en las enzimas hepáticas (AST, ALT) <i>Raras:</i> hepatitis	<i>Frecuentes:</i> aumentos en los niveles sanguíneos de las enzimas hepáticas y bilirrubina <i>Raras:</i> trastornos hepáticos tales como hepatomegalia grave con esteatosis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
<i>Frecuentes:</i> erupción (sin síntomas sistémicos) <i>Muy raras:</i> eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica	<i>Frecuentes:</i> erupción, alopecia	<i>Poco frecuentes:</i> erupción y prurito <i>Raras:</i> pigmentación de piel y uñas, urticaria y sudoración.
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
	<i>Frecuentes:</i> artralgia, desórdenes musculares <i>Raras:</i> rabdomiolisis	<i>Frecuentes:</i> mialgia <i>Poco frecuentes:</i> miopatía
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
		<i>Raras:</i> micción frecuente
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>		
		<i>Raras:</i> ginecomastia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
<i>Frecuentes:</i> fiebre, letargo, fatiga	<i>Frecuentes:</i> fatiga, malestar, fiebre	<i>Frecuentes:</i> malestar <i>Poco frecuentes:</i> fiebre, dolor generalizado y astenia <i>Raras:</i> escalofríos, dolor en el pecho y síndrome de tipo pseudogripal

Muchas de las reacciones incluidas en la tabla se producen frecuentemente (náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, letargo, erupción) 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 sección 4.4.). Muy raramente se han notificado casos de eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis 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 pos comercialización. 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 (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>	<b>Erupción</b> (generalmente maculopapular o urticariforme)
<i>Tracto gastrointestinal</i>	<b>Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal</b> , úlceras bucales
<i>Tracto respiratorio</i>	<b>Disnea, tos</b> , dolor de garganta, síndrome de distress respiratorio en el adulto, fallo respiratorio
<i>Otros</i>	<b>Fiebre, letargo, malestar</b> , edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia
<i>Neurológicos/Psiquiátricos</i>	<b>Cefalea</b> , parestesias
<i>Hematológicos</i>	Linfopenia
<i>Hepáticos/Pancreáticos</i>	<b>Pruebas de función hepática elevadas</b> , hepatitis, fallo hepático
<i>Musculoesqueléticos</i>	<b>Mialgia</b> , raramente miolisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada
<i>Urológicos</i>	Creatinina elevada, fallo 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 fatales.

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 de tipo hematológico relacionadas con zidovudina

Anemia, neutropenia y leucopenia se produjeron con mayor frecuencia con dosis más altas (1.200-1.500 mg/día) y en pacientes con enfermedad por el VIH avanzada (especialmente cuando es escasa la reserva de médula ósea antes del tratamiento) y particularmente en pacientes con recuentos de células CD4 inferiores a 100/mm<sup>3</sup>. Puede llegar a ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4). La anemia puede necesitar transfusiones.

La incidencia de neutropenia también se incrementó en aquellos pacientes cuyos recuentos de neutrófilos, niveles de hemoglobina y niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> fueron bajos al comenzar el tratamiento con zidovudina.

### Acidosis láctica

Con el uso de zidovudina se han notificado casos de acidosis láctica, a veces mortales, generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática graves (ver sección 4.4).

### 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 Trizivir deben ser examinados con frecuencia por si presentaran signos de lipoatrofia. Cuando se encuentre dicho desarrollo, se debe interrumpir el tratamiento con Trizivir (ver sección 4.4).

### Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

### Síndrome de Reconstitución Inmune

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado, en los pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

### Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No se tiene experiencia de sobredosis con Trizivir. No se han identificado síntomas o signos específicos tras una sobredosis aguda con zidovudina o lamivudina aparte de las enumeradas como reacciones adversas. No hubo fallecimientos y todos los pacientes se recuperaron. Se han administrado dosis únicas de hasta 1.200 mg y dosis diarias de hasta 1.800 mg de abacavir a los pacientes en los estudios clínicos. No se comunicaron reacciones adversas inesperadas. Se desconocen los efectos de dosis mayores.

Si tiene lugar una sobredosis el paciente debe ser controlado para la detección de signos de toxicidad (ver sección 4.8) y aplicarse el tratamiento estándar de apoyo si es necesario. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque ello no se ha estudiado. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen tener un escaso efecto sobre la eliminación de zidovudina, sin embargo aumentan la eliminación del metabolito glucurónico. Se desconoce si abacavir puede eliminarse por diálisis peritoneal o por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, antivirales para el tratamiento de infecciones por el VIH, combinaciones. Código ATC: J05AR04.

*Mecanismo de acción:* Abacavir, lamivudina y zidovudina son todos INTIs e inhibidores selectivos potentes del VIH-1 y del VIH-2. Los tres medicamentos se metabolizan secuencialmente por kinasas intracelulares a los respectivos 5'-trifosfato (TP). Lamivudina-TP, carbovir-TP (la forma trifosfato activa de abacavir) y zidovudina-TP son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa (TI) del VIH. Sin embargo, su actividad antiviral principal tiene lugar mediante incorporación de la forma monofosfato en la cadena del ADN viral, terminando la cadena. Los trifosfatos de abacavir, lamivudina y zidovudina muestran una afinidad significativamente menor por las ADN polimerasas de la célula huésped.

No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina y nevirapina). No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes probados: didanosina e interferón-alfa). La actividad antiviral de abacavir en cultivo celular no se vio antagonizada cuando se combinó con los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs) didanosina, emtricitabina, estavudina o tenofovir, el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI) nevirapina o el inhibidor de la proteasa (IP) amprenavir.

#### Resistencia in vitro

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

Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 resistentes a abacavir y se han relacionado con cambios genotípicos específicos en la región del codon (codones M184V, K65R, L74V e Y115F) de la TI. La resistencia viral a abacavir se desarrolla relativamente despacio *in vitro*, precisando múltiples mutaciones para un incremento clínicamente significativo en la CE<sub>50</sub> sobre el virus de tipo salvaje.

#### Resistencia in vivo (pacientes no tratados previamente)

Las variantes M184V ó M184I emergen en pacientes infectados con VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina. En un ensayo clínico pivotal con Combivir (combinación a dosis fijas de lamivudina y zidovudina), la mayoría de pacientes que experimentaron fracaso virológico con un régimen que contenía abacavir no mostraron cambios relacionados con INTI respecto al estado basal (15%) o sólo se seleccionó M184V o M184I (78%). La frecuencia de selección global para M184V o M184I fue alta (85%) y no se observó selección de L74V, K65R e Y115F (ver Tabla). También se encontraron mutaciones de análogos de timidina (MATs), (8%), que se seleccionan por zidovudina (ZDV).

Tratamiento	Abacavir + Combivir
Número de pacientes	282
Número de fracasos virológicos	43
Número de genotipos en tratamiento	40 (100%)
K65R	0
L74V	0
Y115F	0
M184V/I	34 (85%)
MATs <sup>1</sup>	3 (8%)

1. Número de pacientes con  $\geq 1$  MAT.

Las MATs pueden ser seleccionadas cuando los análogos de timidina se asocian con abacavir. En un metaanálisis de seis ensayos clínicos, no se seleccionaron MATs en regímenes que contenían abacavir sin zidovudina (0/127), pero sí se seleccionaron en regímenes que contenían abacavir y el análogo de timidina, zidovudina (22/86, 26%). Además, la selección de L74V y K65R se redujo cuando se coadministró con ZDV (K65R: sin ZDV: 13/127, 10%; con ZDV: 1/86, 1%; L74V: sin ZDV: 51/127, 40%; con ZDV: 2/86, 2%).

#### *Resistencia in vivo (pacientes tratados previamente)*

Las variantes M184V o M184I emergen en pacientes infectados con VIH-1 que reciben tratamiento antirretroviral que contiene lamivudina y le confieren alta resistencia a lamivudina. Los datos *in vitro* disponibles sugieren que a pesar de la aparición de M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina como parte del tratamiento antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy limitados y no permiten obtener conclusiones fiables al respecto. En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTIs con actividad a mantener el tratamiento con lamivudina. Por tanto, a pesar de la aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina sólo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros INTIs activos. De manera similar, la presencia de TAMs provoca aumento de la resistencia a ZDV.

Se ha demostrado una reducción de susceptibilidad a abacavir clínicamente significativa en aislados clínicos de pacientes con replicación viral no controlada, que han sido pretratados y son resistentes a otros inhibidores de nucleósido. En un metaanálisis 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 no apareció, 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 VIH-1 plasmático basal [ARN<sub>v</sub>], el recuento de células CD4+, el número y duración de los tratamientos antirretrovirales previos) mostró que la presencia de 3 ó más mutaciones asociadas a resistencia a INTI se asoció con la respuesta reducida en la Semana 4 ( $p=0,015$ ) ó 4 o más mutaciones en la Semana 24 ( $p\leq 0,012$ ). Además, la inserción de un complejo en la posición 69 ó la mutación Q151M, frecuentemente encontrada en combinación con A62V, V75I, F77L y F116Y, causa un alto nivel de resistencia a abacavir.

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

*Resistencia fenotípica y resistencia cruzada:* La resistencia fenotípica a abacavir requiere M184V con al menos otra mutación seleccionada con abacavir, o M184V con múltiples TAMs.

La resistencia cruzada fenotípica a otros INTI con la mutación M184V o M184I sola es limitada. Zidovudina, didanosina, estavudina y tenofovir mantienen su actividad antirretroviral frente a esas variantes del VIH-1. La presencia de M184V con K65R provoca aumento de la resistencia cruzada entre abacavir, 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 otras clases de fármacos antirretrovirales, por ej. IPo o INNTI.

#### Eficacia y seguridad clínica

Un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo ha comparado la combinación de abacavir, lamivudina y zidovudina con la combinación de indinavir, lamivudina y zidovudina en pacientes no tratados previamente. Debido a la elevada proporción de interrupciones prematuras del tratamiento (el 42% de los pacientes interrumpieron el tratamiento aleatorio en la semana 48), no se pueden extraer conclusiones definitivas relativas 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 proporción de pacientes con una carga viral indetectable ( $\leq 400$  copias/ml; análisis de la población con intención de tratar (ITT), 47% frente al 49%; como análisis de la población tratada (AT) 86% frente a 94%, para las combinaciones con abacavir e indinavir, respectivamente) los resultados favorecieron la combinación con indinavir, particularmente en el subgrupo de pacientes con una elevada carga viral ( $> 100.000$  copias/ml a nivel basal, ITT 46% frente a 55%, AT 84% frente a 93% para abacavir e indinavir, respectivamente).

ACTG5095 fue un ensayo, aleatorizado (1:1:1), doble ciego, controlado con placebo realizado en 1147 adultos infectados por el VIH-1 no tratados previamente con antirretrovirales, que comparó 3 regímenes de tratamiento: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) frente a ZDV/3TC/EFV frente a ZDV/3TC/ABC. Tras una mediana de seguimiento de 32 semanas, la triple terapia con los 3 nucleósidos ZDV/3TC/ABC mostró ser virológicamente inferior a los otros dos grupos a pesar de la carga viral basal ( $< 100.000$  copias/ml) con un 26% de individuos en el grupo de ZDV/3TC/ABC, un 16% en el grupo de ZDV/3TC/EFV y un 13% en el grupo de la cuádruple terapia, categorizados como que tenían fracaso virológico (VIH ARN  $> 200$  copias/ml). En la semana 48 la proporción de pacientes con VIH ARN  $< 50$  copias/ml fue de 63%, 80% y 86% para los grupos tratados con ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV y ZDV/3TC/ABC/EFV, respectivamente. En este momento del estudio el Comité de Monitorización de Datos de Seguridad interrumpió el grupo tratado con ZDV/3TC/ABC basándose en la alta proporción de pacientes con fracaso virológico. Los

grupos restantes continuaron en un ensayo ciego. Tras una mediana de seguimiento de 144 semanas, un 25% de los individuos del grupo de ZDV/3TC/ABC/EFV y un 26% en el de ZDV/3TC/EFV fueron categorizados como que tenían fracaso virológico. No hubo diferencia significativa en el tiempo entre los dos grupos hasta el primer fracaso virológico ( $p=0,73$ ; prueba del orden logarítmico). En este estudio, la incorporación de ABC a ZDV/3TC/EFV no mejoró significativamente la eficacia.

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

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

Actualmente no se dispone de datos sobre el uso de Trizivir en pacientes intensamente tratados previamente, en pacientes que han fracasado con otros tratamientos o en pacientes con enfermedad avanzada (células CD4 < 50 células/mm<sup>3</sup>).

En pacientes sometidos previamente a un tratamiento intenso, el grado de beneficio de esta combinación de análogos de nucleósidos dependerá de la naturaleza y duración del tratamiento anterior que podría haber dado lugar a variantes del VIH-1 con resistencia cruzada a abacavir, lamivudina o zidovudina.

Hasta la fecha se dispone de un número de datos insuficientes sobre la eficacia y seguridad del Trizivir al ser administrado concomitantemente con INNTI, o con IPs.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Abacavir, lamivudina y zidovudina se absorben bien y rápidamente en el tracto gastrointestinal tras su administración oral. La biodisponibilidad absoluta de abacavir, lamivudina y zidovudina por vía oral en adultos es de, aproximadamente, el 83%, 80 – 85% y del 60 –70% respectivamente.

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

En un estudio de bioequivalencia se comparó Trizivir con abacavir 300 mg, lamivudina 150 mg y zidovudina 300 mg administrados juntos. También se estudió el efecto de los alimentos sobre la velocidad y grado de absorción. Trizivir demostró ser bioequivalente a abacavir 300 mg, lamivudina 150 mg y zidovudina 300 mg, administrados como comprimidos por separado, en lo que se refiere a los valores de  $AUC_{0-\infty}$  y  $C_{max}$ . Los alimentos disminuyeron la velocidad de absorción de Trizivir (ligera disminución de la  $C_{max}$  (media 18 - 32%) y aumento del valor de  $t_{max}$  (aproximadamente 1 hora), pero no el grado de absorción ( $AUC_{0-\infty}$ ). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos y no se recomiendan restricciones dietéticas para la administración de Trizivir.

A dosis terapéuticas (un comprimido de Trizivir 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  $\mu\text{g/ml}$  (45%), 1,33  $\mu\text{g/ml}$  (33%) y 1,56  $\mu\text{g/ml}$  (83%), respectivamente. Los valores correspondientes de la  $C_{min}$  para abacavir no pudieron establecerse y son de 0,14  $\mu\text{g/ml}$  (70%) para lamivudina y 0,01  $\mu\text{g/ml}$  (64%) para zidovudina. Las AUCs medias (CV) para abacavir, lamivudina y zidovudina durante un intervalo de dosificación de 12 horas son de 6,39  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (31%), 5,73  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (31%) y 1,50  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (47%), respectivamente.

Se observó un modesto incremento en el valor de  $C_{max}$  (28%) para zidovudina al ser administrada conjuntamente con lamivudina, sin embargo la exposición general (AUC) no se vio alterada de manera significativa. Zidovudina carece de efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de lamivudina. Se observó un efecto de abacavir sobre zidovudina (el valor de  $C_{max}$  se redujo en un 20%) y sobre lamivudina (la  $C_{max}$  se redujo en un 35%).

### Distribución

Los ensayos 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. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión limitada a albúmina, la principal proteína plasmática (< 36% a albúmina sérica *in vitro*). La unión a proteínas plasmáticas de zidovudina es del 34% al 38%. Los estudios *in vitro* de unión a proteínas plasmáticas indican que abacavir se une sólo en una proporción baja a moderada (~ 49%) a las proteínas del plasma humano a concentraciones terapéuticas. Esto indica una escasa probabilidad de interacciones con otros medicamentos por desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas.

No se han previsto interacciones medicamentosas que impliquen desplazamiento del lugar de unión con Trizivir.

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

Estudios realizados con abacavir muestran una relación LCR con respecto al AUC plasmática entre el 30 y el 44%. Los valores observados de las concentraciones máximas son 9 veces superiores a la  $CI_{50}$  de abacavir de 0,08  $\mu\text{g/ml}$  ó 0,26  $\mu\text{M}$  cuando se administran 600 mg de abacavir dos veces al día.

### Biotransformación

El metabolismo de lamivudina constituye una vía menor de eliminación. El aclaramiento de lamivudina se realiza predominantemente mediante excreción renal del fármaco inalterado. La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5 - 10%) y a la escasa unión a proteínas plasmáticas.

El principal metabolito de zidovudina en plasma y orina es el derivado 5'-glucurónido, representando el 50 - 80% de la dosis administrada que se elimina por excreción renal. Se ha identificado la 3'-amino-3'-desoxitimidina (AMT) como un metabolito de zidovudina tras la administración por vía intravenosa.

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de la dosis administrada por vía renal, como compuesto inalterado. Las principales vías metabólicas en el hombre son la de la alcohol deshidrogenasa y por glucuronidación para producir el ácido 5'-carboxílico y el 5'-glucurónido que representan alrededor del 66% de la dosis excretada en la orina.

## Eliminación

La semivida de eliminación de lamivudina observada es de 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (>70%) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Ensayos realizados en pacientes con alteración renal, demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Se precisa reducción de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina  $\leq$  50 ml/min (ver sección 4.2).

En ensayos realizados con zidovudina por vía intravenosa, el valor medio de la semivida plasmática terminal fue de 1,1 horas y el aclaramiento sistémico medio de 1,6 l/h/kg. Se estima que el aclaramiento renal de zidovudina es 0,34 l/h/kg, indicando la existencia de filtración glomerular y secreción tubular activa por los riñones. Las concentraciones de zidovudina se incrementan en pacientes con fallo renal avanzado.

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

## Poblaciones de pacientes especiales

### *Pacientes con alteración hepática*

Se han obtenido datos farmacocinéticos de abacavir, lamivudina y zidovudina por separado. El escaso número de datos de que se dispone en pacientes con cirrosis sugiere la posible acumulación de zidovudina en pacientes con alteración hepática debido a una disminución de la glucuronidación. Los datos obtenidos en pacientes con alteración hepática moderada a grave demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática.

Abacavir se metaboliza principalmente en 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. La mediana (rango) valor AUC fue de 24,1 (10,4 a 54,8) ug.h/ml. Los resultados (IC 90%) indicaron que, por término medio, el AUC de abacavir aumentó 1,89 veces (1,32; 2,70) y que la semivida de eliminación de abacavir aumentó 1,58 veces (1,22; 2,04). No es posible 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. Basados en los datos obtenidos con abacavir, no se recomienda el uso de Trizivir en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

### *Pacientes con alteración renal*

La semivida de eliminación de lamivudina observada es de 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (>70%) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Estudios realizados en pacientes con alteración renal, demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal.

En estudios realizados con zidovudina por vía intravenosa, el valor medio de la semivida plasmática terminal fue de 1,1 horas y el aclaramiento sistémico medio de 1,6 l/h/kg. Se estima que el aclaramiento renal de zidovudina es 0,34 l/h/kg, indicando la existencia de filtración glomerular y secreción tubular activa por los riñones. Las concentraciones de zidovudina se incrementan en pacientes con fallo renal avanzado.

Abacavir se metaboliza principalmente en el hígado excretándose aproximadamente un 2% de abacavir inalterado en orina. La farmacocinética de abacavir en pacientes con enfermedad renal en



fase terminal es similar a la de pacientes con función renal normal, por lo que no se precisa reducción de dosis en pacientes con alteración renal.

Dado que puede ser necesario ajustar la dosis de lamivudina y zidovudina, se recomienda la administración de preparaciones de abacavir, lamivudina y zidovudina por separado a pacientes con la función renal disminuida (aclaramiento de creatinina  $\leq 50$  ml/min). Trizivir está contraindicado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ver sección 4.3).

#### *Personas de edad avanzada*

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes mayores de 65 años.

### **5.3 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.

#### Mutagenicidad y carcinogenicidad

Ni abacavir, ni lamivudina, ni zidovudina son mutagénicos en pruebas con bacterias, pero al igual que otros análogos de nucleósidos, estos inhiben la replicación del ADN celular en ensayos *in vitro* en mamíferos tales como el ensayo de linfoma en ratón.

Lamivudina no ha mostrado actividad genotóxica en estudios *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas hasta 40 - 50 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos. Zidovudina mostró efectos clastogénicos, en una prueba de micronúcleo con dosis repetidas por vía oral en ratones y ratas. Se ha observado que los linfocitos de sangre periférica de pacientes con SIDA tratados con zidovudina tienen un elevado número de lesiones cromosómicas.

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

Abacavir tiene 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 sopesarse frente a los beneficios esperados del tratamiento.

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

Se han realizado además dos estudios de carcinogenicidad transplacentaria en ratones. En uno de los estudios, realizado por el Instituto Nacional del Cáncer de US, se administró zidovudina a las dosis máximas toleradas a ratones preñadas desde el día 12 al 18 de la gestación. Un año después del nacimiento, hubo un incremento en la incidencia de tumores en el pulmón, hígado y aparato

reproductor femenino de la descendencia expuesta al nivel de dosis más elevado (420 mg/kg de peso corporal al final de la gestación).

En un segundo estudio, se administró zidovudina a dosis de hasta 40 mg/kg a los ratones durante 24 meses, comenzando la exposición en periodo prenatal en el día 10 de la gestación. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a tumores del epitelio vaginal de aparición tardía, cuya incidencia y tiempo de aparición fueron similares a los del estudio estándar de carcinogenicidad por vía oral. Por lo tanto, el segundo estudio no evidenció el hecho de que zidovudina actuara como un carcinógeno transplacentario.

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

La mayoría de estos tumores aparecieron a la concentración de abacavir más elevada de 330 mg/kg/día en ratones y de 600 mg/kg/día en ratas. El tumor de la glándula del prepucio resultó ser una excepción, apareciendo a una dosis de 110 mg/kg 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 se ve compensado por el posible beneficio clínico.

#### Toxicidad con dosis repetida

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

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

#### Toxicología en la reproducción

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

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

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

En un estudio de fertilidad realizado en la rata, se ha demostrado que abacavir carece de efecto alguno sobre la fertilidad de machos o hembras. Del mismo modo, ni lamivudina ni zidovudina tuvieron efecto alguno sobre la fertilidad. No se ha demostrado que zidovudina afecte al número de espermatozoides, a la morfología de los mismos ni a su motilidad en el hombre.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

*Núcleo del comprimido:*  
celulosa microcristalina,  
carboximetilalmidón sódico (tipo A),  
estearato de magnesio.

*Cubierta pelicular del comprimido:*  
Opadry Verde 03B11434 conteniendo: hipromelosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, laca de aluminio de indigotina, óxido de hierro amarillo.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos de Trizivir se presentan en blísteres blancos opacos de PCTFE/PVC-Al o blísteres de PVC/PCTFE/PVC-Al/papel a prueba de niños conteniendo 60 comprimidos, o bien en frascos de polietileno de alta densidad a prueba de niños conteniendo 60 comprimidos.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Países Bajos

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/156/002 – Blíster blanco opaco de PCTFE/PVC-Al (60 Comprimidos)

EU/1/00/156/003 – Frasco (60 Comprimidos)

EU/1/00/156/004 – Blíster de PVC/PCTFE/PVC-Al/papel a prueba de niños (60 Comprimidos)

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 02 enero 2001

Fecha de la última revalidación: 02 enero 2011

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la pagina web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)  
Priory Street, Ware  
Hertfordshire, SG 12 0DJ  
Reino Unido

o

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznan  
Polonia

El prospecto impreso del medicamento debe indicar el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El PGR UE de los productos que contienen abacavir (ABC) (Ziagen, Kivexa y Trizivir) incluye el siguiente plan de minimización de riesgos en relación con la reacción de hipersensibilidad a abacavir (RHS), que es un importante riesgo identificado:

<b>Problema de seguridad</b>	<b>Hipersensibilidad a ABC (incluyendo el riesgo de menor vigilancia clínica para la RHS a ABC tras la prueba de HLA-B*5701).</b>
<b>Actividades de minimización de riesgos rutinarias</b>	La FT UE proporciona información detallada y asesoramiento relativa a la RHS a ABC.
<b>Actividades de minimización de riesgos adicionales</b>	<b>Objetivo y razón de ser:</b> Mayor comprensión y conocimiento de la RHS a ABC.
	<b>Acciones propuestas:</b> Proveer de materiales educativos actualizados a los profesionales de la salud sobre la RHS a ABC en los países donde el TAC tiene autorización de comercialización para ABC.
	<b>Criterios a utilizar para comprobar el éxito de la actividad de minimización de riesgos propuesta:</b> La implementación del programa educativo será supervisada por el TAC mediante auditoría.
	<b>Período de revisión propuesto:</b> Los materiales serán revisados anualmente.

El programa educativo sobre la RHS a ABC ha estado en marcha desde la primera aprobación de ABC como preparación activa única, ZIAGEN (EEUU: diciembre de 1998; UE: julio de 1999).

**Elementos clave incluidos en el material educativo** para aumentar la comprensión y conocimiento sobre la RHS a ABC y ampliar la información ya contenida en la FT UE actualmente aprobada:

### 1. Diagnóstico de reacción de hipersensibilidad a abacavir

**Principales síntomas asociados con la RHS a ABC** son fiebre (~ 80%), erupción cutánea (~ 70%), síntomas gastrointestinales (>50%) como náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea, malestar general, fatiga y dolor de cabeza (~ 50%) y otros síntomas (~ 30%) como síntomas respiratorios, mucosas y músculo-esqueléticos.

**En base a lo anterior, se recomienda que los pacientes se pongan inmediatamente en contacto con su médico para determinar si deben dejar de tomar abacavir si:**

- tienen una erupción cutánea; O
- tienen uno o más de los síntomas incluidos en al menos 2 de los siguientes grupos:
  - fiebre
  - dificultad respiratoria, dolor de garganta o tos
  - náuseas o vómitos o diarrea o dolor abdominal
  - cansancio excesivo o dolores o malestar general.

## **2. Pruebas farmacogenéticas**

El HLA-B\*5701 es el único marcador farmacogenético identificado que está asociado de forma consistente con un diagnóstico clínico de una reacción de RHS a ABC. Sin embargo, algunos pacientes con una sospecha de reacción de hipersensibilidad a ABC pueden no tener el alelo HLA-B\*5701.

Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, los clínicos deben hacer un cribado para HLA-B\*5701. El estado respecto a HLA-B\*5701 siempre debe ser documentado y explicado al paciente antes de iniciar el tratamiento. El diagnóstico clínico de sospecha de hipersensibilidad a ABC sigue siendo la base para la toma de decisión clínica. Nunca se debe sustituir el cribado del HLA-B\*5701 para determinar el riesgo de hipersensibilidad a ABC por una adecuada vigilancia clínica y control individualizado de los pacientes que reciben ABC. Si no se puede descartar hipersensibilidad a ABC, ABC debe ser interrumpido permanentemente, independientemente de los resultados del cribado del HLA-B\*5701. También se recomienda el cribado antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes de estado HLA-B\*5701 desconocido que previamente han tolerado abacavir.

## **3. Manejo de la reacción RHS a ABC**

Independientemente del estado HLA-B\*5701, a los pacientes a los que se les haya diagnosticado una reacción de hipersensibilidad se les debe suspender de forma inmediata el tratamiento con abacavir. Los síntomas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con ABC, pero suelen aparecer en las primeras 6 semanas de tratamiento. Un retraso en la interrupción del tratamiento con abacavir después de la aparición de hipersensibilidad, puede resultar en una reacción inmediata y potencialmente mortal. Después de la suspensión de abacavir, los síntomas de la reacción deben ser tratados según el estándar local de cuidados. La reinstauración del tratamiento puede resultar en una reacción más rápida y grave, que puede ser fatal, por lo tanto está contraindicada la reinstauración del tratamiento.

## **4. Estudios caso de hipersensibilidad**

El material educacional incluye 3 modelos de estudios caso para demostrar los diferentes escenarios clínicos y su manejo.



**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE DEL BLÍSTER x 60 COMPRIMIDOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película  
abacavir/lamivudina/zidovudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene:  
300 mg de abacavir (como sulfato)  
150 mg de lamivudina  
300 mg de zidovudina

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**Separe la Tarjeta de Información adjunta, contiene información de seguridad importante**

¡ADVERTENCIA! En caso de que aparezca cualquier síntoma indicativo de reacciones de hipersensibilidad, póngase INMEDIATAMENTE en contacto con su médico

“**Tirar de aquí**” (con la Tarjeta de Información adjunta)

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA }

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/156/002 PCTFE/PVC-Al opaco  
EU/1/00/156/004 PVC/PCTFE/PVC-Al/papel a prueba de niños

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

trizivir

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER x 60 COMPRIMIDOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg comprimidos  
abacavir/lamivudina/zidovudina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE DEL FRASCO x 60 COMPRIMIDOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película  
abacavir/lamivudina/zidovudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene:  
300 mg de abacavir (como sulfato)  
150 mg de lamivudina  
300 mg de zidovudina

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**Separe la Tarjeta de Información adjunta, contiene información de seguridad importante**

¡ADVERTENCIA! En caso de que aparezca cualquier síntoma indicativo de reacciones de hipersensibilidad, póngase INMEDIATAMENTE en contacto con su médico

“**Tirar de aquí**” (con la Tarjeta de Información adjunta)

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA }

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/156/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

trizivir

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO x 60 COMPRIMIDOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película  
abacavir/lamivudina/zidovudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene:  
300 mg de abacavir (como sulfato)  
150 mg de lamivudina  
300 mg de zidovudina

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA }

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/156/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**TARJETA DE INFORMACIÓN DE TRIZIVIR COMPRIMIDOS PARA EL PACIENTE  
(blíster y frasco)**

**CARA 1**

**IMPORTANTE - TARJETA DE INFORMACIÓN DE  
TRIZIVIR COMPRIMIDOS PARA EL PACIENTE  
(sulfato de abacavir/lamivudina/  
zidovudina)  
Lleve siempre esta tarjeta consigo**

Dado que Trizivir contiene abacavir, algunos pacientes en tratamiento con Trizivir pueden desarrollar una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica grave) que **puede representar un riesgo para la vida** si el tratamiento con Trizivir continúa. **PÓNGASE EN CONTACTO CON SU MÉDICO INMEDIATAMENTE para que le aconseje si debe o no, interrumpir el tratamiento con Trizivir si:**

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

Si ha interrumpido el tratamiento con Trizivir debido a esta reacción, **JAMÁS VUELVA A TOMAR** Trizivir, o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (**Kivexa, Ziagen o Triumeq**) ya que, **en cuestión de horas**, puede experimentar una bajada de tensión arterial que puede representar un riesgo para su vida u ocasionarle la muerte.

(véase el dorso)

**CARA 2**

Deberá ponerse inmediatamente en contacto con su médico si cree que está experimentando una reacción de hipersensibilidad a Trizivir. Escriba a continuación el nombre y el teléfono de su médico:

Doctor: .....

Tel: .....

**Si su médico no puede atenderle, deberá solicitar urgentemente asistencia médica alternativa (por ejemplo en el servicio de urgencias del hospital más cercano).**

Para más información relativa a aspectos generales de Trizivir, póngase en contacto con Laboratorios ViiV Healthcare, S.L. Tel: + 34 902 051 260

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película *abacavir/lamivudina/zidovudina*

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este 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, y 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 4.**

#### **IMPORTANTE —Reacciones de hipersensibilidad**

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

**Debe leer atentamente la información sobre “Reacciones de hipersensibilidad” en la sección 4 de este prospecto.**

El envase de Trizivir incluye una **Tarjeta de Información** para recordarle a usted y al personal médico la hipersensibilidad a Trizivir. **Debe sacar esta tarjeta y llevarla siempre con usted.**

#### **Contenido del prospecto**

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

#### **1. Qué es Trizivir y para qué se utiliza**

**Trizivir se utiliza en el tratamiento de la infección producida por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en adultos.**

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

Trizivir ayuda a controlar su enfermedad. Trizivir no cura la infección por el VIH; 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 glóbulos blancos que desempeñan una importante función ayudando a su organismo a luchar contra la infección.

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

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Trizivir

### No tome Trizivir

- Si es **alérgico** (*hipersensible*) a abacavir (o a cualquier otro medicamento que contenga abacavir — **Kivexa, Triumeq o Ziagen**), 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 le afecta alguna de estas circunstancias.

### Tenga especial cuidado con Trizivir

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

- si tiene una **enfermedad hepática moderada o grave**
- si alguna vez ha tenido una **enfermedad hepática**, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar Trizivir 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 Trizivir si padece alguna de estas circunstancias.** Usted puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento. **Para más información ver 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 enfermedades que puedan aumentar su riesgo de enfermedad cardíaca como la tensión sanguínea alta y la diabetes. No deje de tomar su medicación a menos que su médico se lo aconseje.

### Esté atento a los síntomas importantes

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

**Lea la información sobre “Otros posibles efectos adversos de Trizivir” en la sección 4 de este prospecto.**

### Proteja a otras personas

La infección por el VIH se transmite por mantener contacto sexual con alguien que padezca la infección o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas.

## Uso de Trizivir 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 adquiridos sin receta.

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

**Estos medicamentos no deben ser usados junto con Trizivir:**

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

**Informe a su médico** si está siendo tratado con alguno de los anteriores medicamentos.

**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 víricas**
- 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* (a menudo denominado **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 anteriores medicamentos.

**Algunos medicamentos interaccionan con Trizivir**

Éstos incluyen:

- **claritromicina**, un antibiótico

Si está tomando claritromicina, tome su dosis al menos dos horas antes o después de tomar Trizivir.

- **fenitoína**, para tratar la **epilepsia**.

**Informe a su médico** si está tomando fenitoína. Su médico puede decidir monitorizarle mientras esté tomando Trizivir.

- medicamentos (generalmente líquidos) que contengan **sorbitol y otros polialcoholes** (como xilitol, manitol, lactitol o maltitol), si se toman con regularidad.

**Informe a su médico o farmacéutico** si está siendo tratado con alguno de éstos.

## Metadona y Trizivir

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 se queda embarazada o si planea quedarse embarazada, hable con su médico acerca de los riesgos y beneficios para usted y su bebé de tomar Trizivir durante su embarazo.**

Trizivir y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo. **Si ha estado tomando Trizivir** durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis

de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron INTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

### **Lactancia**

**Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos**, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna. Una pequeña cantidad de los componentes de Trizivir también puede pasar a la leche materna.

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

**Consulte con su médico inmediatamente.**

### **Conducción y uso de máquinas**

**Trizivir puede causarle mareos** y tener otros efectos adversos que reduzcan su estado de alerta.

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

## **3 Cómo tomar Trizivir**

**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 Trizivir** sin hablar primero con su médico.

### **Cuánto tomar**

**La dosis normal 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. Trizivir puede tomarse con o sin alimentos.

### **Si toma más Trizivir del que debe**

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

### **Si olvidó tomar Trizivir**

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 Trizivir de forma regular, dado que la ingesta irregular puede hacer que no sea eficaz contra la infección por el VIH, y puede incrementar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad.

### **Si ha interrumpido el tratamiento con Trizivir**

Si por alguna razón, ha dejado de tomar Trizivir — 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 Trizivir o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Kivexa, Triumeq o Ziagen).** Es importante que siga esta advertencia.

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

## **4 Posibles efectos adversos**

Durante el tratamiento frente al 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 frente al VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

El tratamiento con Trizivir a menudo provoca una pérdida de grasa de 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 Trizivir y cambiar el tratamiento frente al VIH.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando está siendo tratado frente al VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de Trizivir o de otros medicamentos que esté tomando, o es debido a un efecto propio de la infección producida por el VIH. **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 Trizivir**, se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento.

Es importante que lea en la otra cara del prospecto la información bajo el epígrafe “Otros posibles efectos adversos de Trizivir”.

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

**Trizivir** contiene **abacavir** (principio activo que también está presente en **Kivexa**, **Triumeq** y **Ziagen**).

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 Trizivir podría desarrollar una reacción de hipersensibilidad a abacavir, que podría poner en riesgo su vida si continúa tomando Trizivir.

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 Trizivir, 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 Trizivir.**

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 signos frecuentemente observados son:

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

Otros síntomas pueden incluir:

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, tensión sanguínea baja y hormigueo o entumecimiento de las manos o pies.



## ¿Cuándo ocurren estas reacciones?

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

### Contacte con 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 Trizivir.**

**Mientras esté tomando Trizivir lleve siempre consigo la Tarjeta de Información para el paciente.**

### Si ha dejado de tomar Trizivir

Si ha dejado de tomar Trizivir debido a una reacción de hipersensibilidad, **JAMÁS VUELVA a tomar Trizivir o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Kivexa, Triumeq o Ziagen)**. 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 Trizivir — 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 Trizivir o cualquier otro medicamento que contenga abacavir (Kivexa, Triumeq o Ziagen)**. Es importante que siga esta advertencia.

Ocasionalmente, las reacciones de hipersensibilidad se han desarrollado en personas que vuelven a tomar abacavir, tras haber tenido un solo síntoma de los incluidos en la Tarjeta de Información 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 Trizivir, puede pedirle que tome las primeras dosis en un lugar donde tenga fácil acceso a asistencia médica por si fuese necesario.

**Si es hipersensible (alérgico) a Trizivir, debe devolver todos sus comprimidos de Trizivir sin usar, para que sean eliminados de forma segura.** Consulte con su médico o farmacéutico.

El envase de Trizivir incluye una **Tarjeta de Información** 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 (reacción alérgica grave)
- vómitos
- diarrea
- dolor de estómago
- pérdida de apetito
- sensación de mareo

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

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

- 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
- ventosidades (*flatulencia*)
- picor
- debilidad muscular.

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

- una disminución en el número de células implicadas en la coagulación de sangre (*trombocitopenia*) o en todas 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 Trizivir*”)
- inflamación del páncreas (*pancreatitis*)
- dolor en el pecho, enfermedad del músculo cardíaco (*cardiomiopatía*)
- ataques (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.**

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

- 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 si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **informe a su médico o farmacéutico.**

### **Otros posibles efectos adversos de Trizivir**

Trizivir puede causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento frente al VIH.

### **Síntomas de infección e inflamación**

#### **Exacerbación de infecciones antiguas**

Las personas con infección avanzada por el VIH (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 una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que les 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 (*trastornos autoinmunitarios*). Los síntomas de los trastornos autoinmunitarios 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 Trizivir:

**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 Trizivir 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 ser potencialmente mortal, al causar fallos en órganos internos.

La acidosis láctica es más probable que se desarrolle en pacientes que tienen alguna afección hepática o en personas obesas (con un sobrepeso importante), especialmente mujeres.

#### **Los signos de la acidosis láctica incluyen:**

- malestar (*náuseas*), vómitos
- dolor de estómago
- sensación de malestar general
- pérdida de apetito, pérdida de peso
- 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 frente al VIH pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de 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 inmunitario 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 aprecia cualquiera de estos síntomas:

**Informe a su médico.**

### **Otros efectos que pueden aparecer en los análisis de sangre**

Trizivir también puede causar:

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

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5 Conservación de Trizivir**

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 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. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6 Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Trizivir**

Los principios activos de cada comprimido recubierto con película son 300 mg de abacavir (como sulfato), 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina.

Los demás componentes son celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico y estearato de magnesio en el núcleo del comprimido. La cubierta pelicular del comprimido contiene hipromelosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, laca de aluminio de indigotina, óxido de hierro amarillo.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Los comprimidos recubiertos con película de Trizivir van marcados con “GX LL1” en una cara. Son de color azul verdoso y tienen forma de cápsula. Se presentan en blísteres conteniendo 60 comprimidos o bien en frascos de 60 comprimidos con cierre a prueba de niños.

### **Titular de la autorización de comercialización**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Países Bajos

### **Responsable de la fabricación**

Glaxo Operations UK Ltd, (operando como Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Reino Unido

o

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polonia.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare sprl/bvba  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

#### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

#### **Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

#### **Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viihealthcare.com

#### **Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)30 6986060  
contact-nl@viihealthcare.com

#### **Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 902 051 260  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969  
Infomed@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051 999

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l  
Tel: + 39 (0)45 9212611

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE,  
UNIPESSOAL, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>