

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de abacavir (sob a forma de sulfato), 150 mg de lamivudina e 300 mg de zidovudina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película azuis-esverdeados, oblongos e gravados “GX LL1” numa face.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Trizivir é indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) em adultos (ver secções 4.4 e 5.1). Esta associação fixa substitui os três componentes (abacavir, lamivudina e zidovudina) utilizados separadamente em doses semelhantes. Recomenda-se iniciar o tratamento com abacavir, lamivudina e zidovudina em separado durante as primeiras 6-8 semanas (ver secção 4.4). Recomenda-se que a escolha desta associação fixa se baseie não só nos potenciais critérios de adesão à terapêutica, mas principalmente na eficácia e risco esperados relativamente aos três análogos de nucleósido.

A demonstração do benefício de Trizivir baseia-se principalmente nos resultados de ensaios clínicos efetuados em doentes sem terapêutica antirretrovírica prévia ou com terapêutica prévia moderada e infeção não avançada. A escolha da terapêutica deverá ser cuidadosamente considerada em doentes com carga vírica elevada (> 100.000 cópias/ml) (ver secção 5.1).

Globalmente, a supressão virológica com este regime nucleosídeo triplo pode ser inferior à obtida com outras terapêuticas múltiplas, especialmente as que contêm inibidores da protease potenciados ou inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos. Assim, a utilização de Trizivir só deve ser considerada em circunstâncias especiais (ex. coinfeção com tuberculose).

Antes do início da terapêutica com abacavir, deve ser realizado o teste para deteção da presença do alelo HLA-B\*5701 em qualquer doente infetado pelo VIH, independentemente da sua origem étnica (ver secção 4.4). O abacavir não deve ser utilizado em doentes que se saiba possuírem o alelo HLA-B\*5701.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

A terapêutica deve ser prescrita por um médico experiente no controlo da infeção VIH.

A dose recomendada de Trizivir em adultos (idade igual ou superior a 18 anos) é um comprimido, duas vezes por dia.

Trizivir pode ser administrado com ou sem alimentos.

Caso seja indicada interrupção do tratamento com uma das substâncias ativas de Trizivir ou necessária redução da dose, estão disponíveis formulações separadas de abacavir, lamivudina e zidovudina.

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste da dose de abacavir em doentes com disfunção renal, no entanto, as concentrações de lamivudina e zidovudina estão aumentadas em doentes com compromisso renal devido a diminuição da depuração. Portanto, como poderá ser necessário ajuste da dose destas substâncias, recomenda-se a administração de formulações separadas de abacavir, lamivudina e zidovudina em doentes com função renal diminuída (depuração da creatinina  $\leq 50$  ml/min). Os médicos deverão consultar os respetivos resumos das características do medicamento. Trizivir não deve ser administrado a doentes com doença renal terminal (ver secções 4.3 e 5.2).

#### *Compromisso hepático*

O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. Não existe informação clínica disponível em doentes com compromisso hepático moderado ou grave, e por isso não se recomenda a utilização de Trizivir, a menos que se considere necessário. É necessário monitorizar cuidadosamente os doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5-6), incluindo monitorização dos níveis plasmáticos de abacavir se possível (ver secções 4.4 e 5.2).

#### *Idosos*

Atualmente, não estão disponíveis dados farmacocinéticos em doentes de idade superior a 65 anos. Recomenda-se precaução especial neste grupo etário devido a alterações associadas à idade, tais como diminuição da função renal e alterações dos parâmetros hematológicos.

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de Trizivir em adolescentes e crianças não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Ajuste da dose em doentes com reações adversas hematológicas

Poderá ser necessário ajuste da dose de zidovudina caso o nível de hemoglobina diminua para valores inferiores a 9 g/dl ou 5,59 mmol/l ou o número de neutrófilos diminua para valores inferiores a  $1,0 \times 10^9/l$  (ver secções 4.3 e 4.4). Como não é possível ajustar a dose de Trizivir, devem utilizar-se formulações separadas de abacavir, lamivudina e zidovudina. Os médicos deverão consultar os respetivos resumos das características do medicamento.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Ver secções 4.4 e 4.8.

Doentes com doença renal terminal.

Devido à substância ativa zidovudina, Trizivir é contraindicado em doentes com número de neutrófilos anormalmente baixo ( $< 0,75 \times 10^9/l$ ) ou níveis de hemoglobina anormalmente baixos ( $< 7,5$  g/dl ou 4,65 mmol/l) (ver secção 4.4).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

As advertências e precauções especiais relevantes ao abacavir, lamivudina e zidovudina estão

incluídas nesta secção. Não há advertências ou precauções adicionais relevantes à associação Trizivir.

Reações de hipersensibilidade (ver também secção 4.8):

O abacavir está associado com um risco de reações de hipersensibilidade (RHS) (ver secção 4.8) caracterizadas por febre e/ou erupção cutânea com outros sintomas que indicam envolvimento multissistémico. Foram observadas reações de hipersensibilidade com abacavir, algumas das quais foram potencialmente fatais, e em casos raros fatais, quando não foram tratadas de forma apropriada.

O risco de ocorrência de reação de hipersensibilidade com abacavir é elevado em doentes que possuam o alelo HLA-B\*5701. Contudo, foram notificadas reações de hipersensibilidade com abacavir numa baixa frequência em doentes que não possuem este alelo.

Assim, deve manter-se o seguinte:

- o estado de HLA-B\*5701 deve ser sempre documentado antes de se iniciar a terapêutica.
- Trizivir nunca deve ser iniciado em doentes com presença do alelo HLA-B\*5701, nem em doentes negativos para a presença do alelo HLA-B\*5701 que tiveram uma suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir num regime anterior contendo abacavir (por exemplo Kivexa, Ziagen, Triumeq).
- **Trizivir tem de ser interrompido imediatamente**, mesmo na ausência do alelo HLA-B\*5701, se se suspeitar de uma reação de hipersensibilidade. Um atraso na interrupção do tratamento com Trizivir após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação potencialmente fatal.
- Após interromper o tratamento com Trizivir devido a suspeita de uma reação de hipersensibilidade, **Trizivir ou qualquer outro medicamento contendo abacavir** (por exemplo Kivexa, Ziagen, Triumeq) **não pode nunca ser reiniciado**.
- Reintroduzir medicamentos contendo abacavir após uma suspeita de reação de hipersensibilidade com abacavir pode resultar num regresso imediato dos sintomas em poucas horas. Esta recorrência é geralmente mais grave do que a forma inicial e poderá incluir hipotensão potencialmente fatal e morte.
- A fim de evitar a reiniciação de abacavir, os doentes que tenham apresentado uma suspeita de reação de hipersensibilidade devem ser instruídos a desfazer-se dos comprimidos de Trizivir não utilizados.

- *Descrição clínica da reação de hipersensibilidade ao abacavir*

As reações de hipersensibilidade ao abacavir foram bem caracterizadas ao longo dos estudos clínicos e durante o acompanhamento pós-comercialização. Os sintomas aparecem normalmente nas primeiras seis semanas (média do tempo para início de 11 dias) após início do tratamento com abacavir, **embora estas reações possam ocorrer em qualquer altura durante a terapêutica**.

Quase todas as reações de hipersensibilidade ao abacavir irão incluir febre e/ou erupção cutânea. Outros sinais e sintomas que foram observados como parte da reação de hipersensibilidade ao abacavir estão descritos em detalhe na secção 4.8 (Descrição das reações adversas selecionadas), incluindo sintomas respiratórios e gastrointestinais. É importante referir que esses sintomas **poderão confundir o diagnóstico de reação de hipersensibilidade com doença respiratória (pneumonia, bronquite, faringite) ou gastroenterite**.

Os sintomas relacionados com a reação de hipersensibilidade agravam com a continuação da terapêutica e podem pôr a vida em risco. Estes sintomas resolvem-se geralmente com a interrupção do abacavir.

Raramente, os doentes que pararam de tomar abacavir por razões que não os sintomas de reação de hipersensibilidade também tiveram reações potencialmente fatais horas após o reinício da terapêutica

com abacavir (ver Secção 4.8 Descrição das reações adversas seleccionadas). Nestes doentes, o reinício de abacavir tem de ser feito num local em que a assistência médica seja facilmente disponibilizada.

#### Acidose láctica

Foram notificados casos de acidose láctica geralmente associados a hepatomegalia e esteatose hepática, com a utilização de zidovudina. Os sintomas iniciais (hiperlactatemia sintomática) incluem sintomas digestivos benignos (náuseas, vômitos e dor abdominal), mal-estar não específico, perda de peso, perda de apetite, sintomas respiratórios (respiração rápida e/ou profunda) ou sintomas neurológicos (incluindo fraqueza motora).

A acidose láctica conduz a uma elevada taxa de mortalidade e pode estar associada a pancreatite, insuficiência hepática ou insuficiência renal.

Geralmente a acidose láctica ocorreu poucos a vários meses após início do tratamento.

O tratamento com zidovudina deve ser descontinuado caso ocorra hiperlactatemia sintomática e acidose metabólica/láctica, hepatomegalia progressiva ou elevação rápida dos níveis de transaminases.

Deve tomar-se precaução quando se administra zidovudina a qualquer doente (particularmente mulheres obesas) com hepatomegalia, hepatite ou outros fatores de risco conhecidos para doença hepática e esteatose hepática (incluindo certos medicamentos e álcool). Os doentes coinfectados com hepatite C e tratados com interferão alfa e ribavirina podem constituir um de risco especial.

Doentes de maior risco devem ser cuidadosamente seguidos.

#### Disfunção mitocondrial após exposição *in utero*

Os análogos dos nucleosídeos e nucleótidos podem, num grau variável, ter um impacto na função mitocondrial, o qual é mais pronunciado com a estavudina, didanosina e zidovudina. Existem notificações de disfunção mitocondrial em lactentes VIH negativos, expostos *in utero* e/ou após o nascimento a análogos dos nucleosídeos; estas estavam relacionadas predominantemente com regimes contendo zidovudina. As principais reações adversas notificadas são afeções hematológicas (anemia, neutropenia) e perturbações metabólicas (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estes acontecimentos foram com frequência transitórios. Foram notificadas raramente afeções neurológicas de início tardio (hipertonia, convulsões, comportamento anormal). Desconhece-se presentemente se estas afeções neurológicas são transitórias ou permanentes. Estes resultados devem ser tidos em consideração em qualquer criança exposta *in utero* a análogos dos nucleosídeos e nucleótidos que apresentem sinais clínicos graves de etiologia desconhecida, especialmente sinais neurológicos. Estes resultados não afetam as recomendações nacionais atuais para utilizar a terapêutica antirretroviral em mulheres grávidas para prevenção da transmissão vertical do VIH.

#### Lipoatrofia

O tratamento com zidovudina foi associado à perda de gordura subcutânea, que foi ligada a toxicidade mitocondrial. A incidência e gravidade da lipoatrofia estão relacionadas com a exposição cumulativa. Esta perda de gordura, que é mais evidente na face, membros e nádegas, pode não ser reversível quando se muda para um regime sem zidovudina. Os doentes devem ser regularmente avaliados relativamente a sinais de lipoatrofia durante a terapêutica com zidovudina e com medicamentos com zidovudina (Combivir e Trizivir). A terapêutica deve ser alterada para um regime alternativo se existir a suspeita de desenvolvimento de lipoatrofia.

#### Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretrovírica pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas

para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

### Reações adversas hematológicas

Nos doentes em tratamento com zidovudina é expectável a ocorrência de anemia, neutropenia e leucopenia (geralmente secundária à neutropenia). Estas reações ocorreram mais frequentemente com as doses mais elevadas de zidovudina (1200-1500 mg por dia) e em doentes com compromisso da medula óssea prévio ao início do tratamento, particularmente com infeção VIH avançada. Os parâmetros hematológicos devem portanto ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.3) em doentes tratados com Trizivir. Estes efeitos hematológicos não são usualmente observados antes de quatro a seis semanas de tratamento. Nos doentes com infeção VIH sintomática avançada, recomenda-se geralmente a realização de análises sanguíneas pelo menos de duas em duas semanas, durante os primeiros três meses de terapêutica, e pelo menos mensalmente findo este período.

Em doentes com infeção VIH precoce, as reações adversas hematológicas são pouco frequentes. Dependendo do estado geral do doente, as análises sanguíneas poderão ser efetuadas com menos frequência, por ex. mensalmente ou de três em três meses. Poderá ser também necessário o ajuste da dose de zidovudina, caso ocorra anemia grave ou mielodepressão durante o tratamento com Trizivir ou em doentes com compromisso pré-existente da medula óssea, por ex. hemoglobina < 9 g/dl (5,9 mmol/l) ou número de neutrófilos <  $1,0 \times 10^9/l$  (ver secção 4.2). Como não é possível ajustar a dose de Trizivir, devem utilizar-se formulações separadas de zidovudina, abacavir e lamivudina. Os médicos deverão recorrer à informação de prescrição individual destes medicamentos.

### Pancreatite

Ocorreram, raramente, casos de pancreatite em doentes tratados com abacavir, lamivudina e zidovudina. No entanto, não está esclarecido se estes casos foram devidos ao tratamento com estes medicamentos ou à infeção VIH subjacente. O tratamento com Trizivir deve ser suspenso imediatamente caso surjam sinais clínicos, sintomas ou anomalias laboratoriais sugestivas de pancreatite.

### Doença hepática

Caso a lamivudina esteja a ser utilizada concomitantemente para o tratamento do VIH e VHB, está disponível informação adicional sobre a utilização da lamivudina no tratamento da hepatite B no RCM de Zeffix.

A segurança e a eficácia de Trizivir não foram estabelecidas em doentes com disfunção hepática significativa subjacente. Trizivir não está recomendado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secções 4.2 e 5.2).

Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica de associação antirretrovírica têm um risco acrescido de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. No caso de terapêutica concomitante antivírica para a hepatite B ou C, consultar a informação relevante para estes medicamentos.

Caso Trizivir seja interrompido em doentes coinfectados pelo vírus da hepatite B, recomenda-se a monitorização periódica dos testes da função hepática e dos marcadores de replicação do VHB, uma vez que a interrupção da lamivudina pode resultar em exacerbação aguda da hepatite (ver RCM de Zeffix).

Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica ativa, têm um aumento da frequência de anomalias da função hepática durante a terapêutica de associação antirretrovírica e devem ser monitorizados de acordo com a prática padronizada. Se se verificar nestes doentes um agravamento da doença hepática, deverá ser considerada a paragem ou interrupção do tratamento.

## Doentes coinfectados com o vírus da hepatite B ou C

O uso concomitante de ribavirina com zidovudina não é recomendado devido a um aumento de risco de anemia (ver secção 4.5).

## Crianças e adolescentes

A informação disponível não é suficiente para recomendar a utilização de Trizivir em crianças ou adolescentes. As reações de hipersensibilidade são particularmente difíceis de identificar nesta população de doentes.

## Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Tem sido relatada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves e hepatite autoimune) na configuração de reativação imunológica; contudo, o tempo relatado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento.

## Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença pelo VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

## Infeções oportunistas

Os doentes devem ser alertados para o facto de que Trizivir, ou qualquer outra terapêutica antirretrovírica, não é uma cura para a infeção VIH, pelo que podem continuar a desenvolver infeções oportunistas e outras complicações da infeção VIH. Devem, portanto, manter-se sob cuidadosa observação clínica por médicos experientes no tratamento destas doenças associadas à infeção VIH.

## Enfarte do miocárdio

Estudos observacionais mostraram uma associação entre enfarte do miocárdio e o uso de abacavir. Esses estudos incluíram principalmente doentes com experiência prévia de terapêutica antirretrovírica. Dados dos ensaios clínicos mostraram um número limitado de enfartes do miocárdio e não conseguiram excluir um pequeno aumento do risco. No conjunto, os dados disponíveis dos estudos coorte observacionais e de ensaios aleatorizados mostram alguma inconsistência pelo que não podem confirmar ou refutar a relação de causalidade entre o tratamento com abacavir e o risco de enfarte do miocárdio. Até à data, não foi encontrado nenhum mecanismo biológico para explicar um potencial aumento do risco. Quando prescrever Trizivir devem ser tomadas ações para tentar minimizar todos os fatores de risco modificáveis (por exemplo fumar, hipertensão e hiperlipidémia).

## Transmissão

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretrovírica tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco

residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

#### Interações medicamentosas:

Até à data, a informação sobre a eficácia e segurança de Trizivir em administração concomitante com NNRTIs ou com PIs é limitada (ver secção 5.1).

Trizivir não deve ser tomado com quaisquer outros medicamentos que contenham lamivudina ou com medicamentos que contenham emtricitabina.

O uso concomitante de estavudina com zidovudina deve ser evitado (ver secção 4.5).

Não é recomendada a combinação de lamivudina com cladribina (ver secção 4.5).

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Trizivir contém abacavir, lamivudina e zidovudina, pelo que, quaisquer interações identificadas com estes fármacos individualmente são relevantes para o Trizivir. Os ensaios clínicos demonstraram que não existem interações clinicamente significativas entre o abacavir, a lamivudina e a zidovudina.

O abacavir é metabolizado pelas enzimas UDP-glucuroniltransferase (UGT) e álcool desidrogenase; a administração concomitante de indutores ou inibidores das enzimas UGT ou com compostos eliminados através da álcool desidrogenase pode alterar a exposição ao abacavir. A zidovudina é principalmente metabolizada pelas enzimas UGT; a administração concomitante de indutores ou inibidores das enzimas UGT pode alterar a exposição à zidovudina. A lamivudina é depurada ao nível renal. A secreção renal ativa da lamivudina na urina é mediada através de transportadores catiónicos orgânicos (OCTs); a administração concomitante de lamivudina com inibidores OCT pode aumentar a exposição à lamivudina.

O abacavir, a lamivudina e a zidovudina não são significativamente metabolizados pelas enzimas do citocromo P<sub>450</sub> (tais como CYP 3A4, CYP 2C9 ou CYP 2D6) nem inibem ou induzem este sistema enzimático. Assim, o potencial para interações com antirretrovíricos inibidores da protease, não nucleosídeos e outros medicamentos metabolizados pelas principais enzimas P<sub>450</sub> é baixo.

Foram realizados estudos de interação apenas em adultos. A lista abaixo não deve ser considerada exaustiva mas é representativa das classes estudadas.

<b>Medicamentos por Área Terapêutica</b>	<b>Interação Variação geométrica média (%) (Mecanismo possível)</b>	<b>Recomendação relativa a administração concomitante</b>
<b>MEDICAMENTOS ANTIRRETROVÍRICOS</b>		
Didanosina/Abacavir	Interação não estudada.	Não é necessário ajuste de dose.
Didanosina/Lamivudina	Interação não estudada.	
Didanosina/Zidovudina	Interação não estudada.	
Estavudina/Abacavir	Interação não estudada.	Combinação não recomendada.
Estavudina/Lamivudina	Interação não estudada.	
Estavudina/Zidovudina	Antagonismo in vitro da atividade anti-VIH entre a estavudina e a zidovudina pode resultar em eficácia reduzida de ambos os fármacos.	
<b>MEDICAMENTOS ANTI-INFECIOSOS</b>		
Atovaquona/Abacavir	Interação não estudada.	Dada a pouca informação disponível desconhece-se o
Atovaquona/Lamivudina	Interação não estudada.	

Atovaquona/Zidovudina (750 mg duas vezes dia com alimentos/200 mg três vezes dia)	Zidovudina AUC ↑33% Atovaquona AUC ↔	significado clínico.
Clarithromicina/Abacavir	Interação não estudada.	Administração separada de Trizivir e claritromicina por pelo menos 2 horas.
Clarithromicina/Lamivudina	Interação não estudada.	
Clarithromicina /Zidovudina (500 mg duas vezes dia/100 mg cada 4 horas)	Zidovudina AUC ↓12%	
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir	Interação não estudada.	Não é necessário ajuste de dose de Trizivir, exceto se o doente tiver compromisso renal (Ver Secção 4.2).  Quando a administração concomitante com cotrimoxazol é justificada, os doentes devem ser monitorizados clinicamente. Doses elevadas de trimetoprim/sulfametoxazol para o tratamento da pneumonia a <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) e da toxoplasmose não foram estudadas e devem ser evitadas.
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg uma vez dia por 5 dias/300 mg dose única)	Lamivudina: AUC ↑40%  Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔  (inibição do transportador catiónico orgânico)	
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Zidovudina	Interação não estudada.	

#### ANTIFÚNGICOS

Fluconazol/Abacavir	Interação não estudada.	Dada a pouca informação disponível desconhece-se o significado clínico. Monitorizar sinais de toxicidade da zidovudina (ver secção 4.8).
Fluconazol/Lamivudina	Interação não estudada.	
Fluconazol/Zidovudina (400 mg uma vez dia/200 mg três vezes dia)	Zidovudina AUC ↑74%  (Inibição da UGT)	

#### ANTIBACILARES

Rifampicina/Abacavir	Interação não estudada.  Potencial para diminuir ligeiramente as concentrações plasmáticas de abacavir através da indução da UGT.	Informação insuficiente para recomendar ajuste de dose.
----------------------	---	---

Medicamentos por Área Terapêutica	Interação Variação geométrica média (%) (Mecanismo possível)	Recomendação relativa a administração concomitante
Rifampicina/Lamivudina	Interação não estudada.	Informação insuficiente para recomendar ajuste de dose.
Rifampicina/Zidovudina (600 mg uma vez dia/200 mg três vezes dia)	Zidovudina AUC ↓48%  (Indução da UGT)	
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Fenobarbital/Abacavir	Interação não estudada.  Potencial para diminuir ligeiramente as concentrações plasmáticas de abacavir através da indução da UGT.	Informação insuficiente para recomendar ajuste de dose.
Fenobarbital/Lamivudina	Interação não estudada.	

Fenobarbital/Zidovudina	Interação não estudada.  Potencial para diminuir ligeiramente as concentrações plasmáticas de zidovudina através da indução da UGT.	
Fenitoína/Abacavir	Interação não estudada.  Potencial para diminuir ligeiramente as concentrações plasmáticas de abacavir através da indução da UGT.	Informação insuficiente para recomendar ajuste de dose.  Monitorizar as concentrações de fenitoína.
Fenitoína/Lamivudina	Interação não estudada.	Dada a pouca informação disponível desconhece-se o significado clínico. Monitorizar sinais de toxicidade da zidovudina (ver secção 4.8).
Fenitoína/Zidovudina	Fenitoína AUC ↑↓	
Ácido valpróico/Abacavir	Interação não estudada.	
Ácido valpróico/Lamivudina	Interação não estudada.	
Ácido valpróico/Zidovudina (250 mg ou 500 mg três vezes dia/100 mg três vezes dia)	Zidovudina AUC ↑80%  (Inibição da UGT)	
<b>ANTI-HISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H<sub>2</sub> DA HISTAMINA)</b>		
Ranitidina/Abacavir	Interação não estudada.	Não é necessário ajuste de dose.
Ranitidina/Lamivudina	Interação não estudada.  Improvável uma interação clinicamente significativa. A ranitidina é eliminada apenas em parte pelo sistema renal de transporte catiónico orgânico.	
Ranitidina/Zidovudina	Interação não estudada.	
Cimetidina/Abacavir	Interação não estudada.	Não é necessário ajuste de dose.
Cimetidina/Lamivudina	Interação não estudada.  Improvável uma interação clinicamente significativa. A cimetidina é eliminada apenas em parte pelo sistema renal de transporte catiónico orgânico.	
Cimetidina/Zidovudina	Interação não estudada.	

<b>Medicamentos por Área Terapêutica</b>	<b>Interação Variação geométrica média (%) (Mecanismo possível)</b>	<b>Recomendação relativa a administração concomitante</b>
<b>CITOTÓXICOS</b>		
Cladribina/Lamivudina	Interação não estudada.  <i>In vitro</i> , a lamivudina inibe a fosforilação intracelular da cladribina levando a um potencial risco de perda de eficácia da cladribina em caso de combinação em contexto clínico. Alguns resultados clínicos também suportam a possível interação entre a lamivudina e a cladribina.	Assim, não é recomendado o uso concomitante de lamivudina com cladribina (ver secção 4.4).

<b>OPIÓIDES</b>		
Metadona/Abacavir (40 a 90 mg uma vez dia por 14 dias/600 mg dose única, depois 600 mg duas vezes dia por 14 dias)	Abacavir: AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓35%  Metadona: CL/F ↑22%	Dada a pouca informação disponível desconhece-se o significado clínico. Monitorizar sinais de toxicidade da zidovudina (ver secção 4.8).  Improvável ajuste de dose de metadona na maioria dos doentes; ocasionalmente pode ser necessária nova titulação da metadona.
Metadona/Lamivudina	Interação não estudada.	
Metadona/Zidovudina (30 a 90 mg uma vez dia/200 mg cada 4 horas)	Zidovudina AUC ↑43% Metadona AUC ↔	
<b>RETINÓIDES</b>		
Compostos retinóides (e.x. isotretinoína)/Abacavir	Interação não estudada.  Interação possível dada a via de eliminação comum através da álcool desidrogenase.	Informação insuficiente para recomendar ajuste de dose.
Compostos retinóides (e.x. isotretinoína)/Lamivudina Sem estudos de interação medicamentosa	Interação não estudada.	
Compostos retinóides (e.x. isotretinoína)/Zidovudina	Interação não estudada.	
<b>URICOSÚRICOS</b>		
Probenecida/Abacavir	Interação não estudada.	Dada a pouca informação disponível desconhece-se o significado clínico. Monitorizar sinais de toxicidade da zidovudina (ver secção 4.8).
Probenecida/Lamivudina	Interação não estudada.	
Probenecida/Zidovudina (500 mg quatro vezes dia/2 mg/kg três vezes dia)	Zidovudina AUC ↑106%  (Inibição da UGT)	
<b>DIVERSOS</b>		
Etanol/Abacavir (0,7 g/kg dose única/600 mg dose única)	Abacavir: AUC ↑41% Etanol: AUC ↔  (Inibição da álcool desidrogenase)	Não é necessário ajuste de dose.
Etanol/Lamivudina	Interação não estudada.	
Etanol/Zidovudina	Interação não estudada.	
Solução de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Lamivudina	Dose única de 300 mg de solução oral de lamivudina  Lamivudina:  AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%; 55%.	Quando possível, evitar a administração concomitante crónica de Trizivir com medicamentos contendo sorbitol ou outros poliálcoois com ação osmótica ou álcoois monossacáridos (ex.: xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar a monitorização mais frequente da carga vírica de VIH-1 quando a administração concomitante crónica não pode ser evitada.

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓=diminuição; ↔= nenhuma alteração significativa; AUC=área sob a concentração versus curva de tempo; C<sub>max</sub>=concentração máxima observada; CL/F=depuração oral aparente

Foi notificada exacerbação da anemia devida à ribavarina quando a zidovudina é parte do regime

utilizado para tratar o VIH, embora o mecanismo exato permaneça por esclarecer. O uso concomitante de ribavarina com zidovudina não é recomendado devido a um risco aumentado de anemia (ver secção 4.4). Deve ser considerada a substituição da zidovudina num regime de terapêutica antirretrovírica combinada se este já estiver estabelecido. Isto será particularmente importante em doentes com história conhecida de anemia induzida pela zidovudina.

O tratamento concomitante, especialmente terapêutica aguda, com medicamentos potencialmente nefrotóxicos ou mielosupressores (e.x. pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferão, vincristina, vinblastina e doxorrubicina) também pode aumentar o risco de reações adversas à zidovudina (ver secção 4.8). Se for necessária terapêutica concomitante com Trizivir e qualquer um destes medicamentos então deve ser tida atenção adicional em monitorizar a função renal e os parâmetros hematológicos e, se necessário, a dose de um ou mais dos agentes deve ser reduzida.

Dados limitados de ensaios clínicos não indicam um risco significativamente aumentado de reações adversas à zidovudina com cotrimoxazol (ver acima informação de interação relativa à lamivudina e cotrimoxazol), aerosol de pentamidina, pirimetamina e aciclovir em doses utilizadas em profilaxia.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Regra geral, devem ser tidos em conta os dados animais assim como a experiência clínica em mulheres grávidas ao decidir-se utilizar agentes antirretrovíricos para o tratamento da infeção pelo VIH em mulheres grávidas e, conseqüentemente, para a redução do risco de transmissão vertical do VIH para o recém-nascido. No caso em questão, a utilização de zidovudina na mulher grávida, com tratamento subsequente dos seus recém-nascidos, demonstrou reduzir a taxa de transmissão materno-fetal do VIH. Não há informação sobre a utilização de Trizivir na gravidez. Uma quantidade razoável de dados em mulheres grávidas a tomar individualmente abacavir, lamivudina e zidovudina em combinação indica não existirem malformações por toxicidade (mais de 300 resultados de exposição do primeiro trimestre). Uma grande quantidade de dados em mulheres grávidas a tomar lamivudina ou zidovudina indica não existirem malformações por toxicidade (mais de 3000 resultados de exposição do primeiro trimestre cada, dos quais mais de 2000 resultados envolveram exposição a ambas lamivudina e zidovudina). Uma quantidade razoável de dados (mais de 600 resultados de exposição do primeiro trimestre) indica não existirem malformações por toxicidade para o abacavir. Com base na razoável quantidade de dados mencionada, o risco de malformações é improvável no ser humano.

As substâncias ativas de Trizivir podem inibir a replicação do ADN celular, num estudo animal a zidovudina demonstrou ser um carcinógeno transplacentário e em modelos animais o abacavir demonstrou ser carcinogénico (ver secção 5.3). Desconhece-se a relevância clínica destas observações.

Para doentes coinfectadas com hepatite que estejam a ser tratadas com medicamentos contendo lamivudina tais como Trizivir e que subsequentemente fiquem grávidas, deve ser considerada a possibilidade de recorrência da hepatite após descontinuação da lamivudina.

##### *Disfunção mitocondrial*

Foi demonstrado *in vitro* e *in vivo* que análogos nucleosídeos e nucleotídeos causam um grau variável de dano mitocondrial. Têm existido relatos de disfunção mitocondrial em lactentes VIH-negativos expostos a análogos nucleosídeos *in utero* e/ou no pós-natal (ver secção 4.4).

##### Amamentação

Abacavir e os seus metabolitos são excretados no leite de ratos fêmea lactantes. O abacavir também é excretado no leite humano.

Com base em mais de 200 pares mãe/criança tratados para o VIH, as concentrações séricas de lamivudina nos lactentes amamentados por mães tratadas para o VIH são muito baixas (<4% das

concentrações séricas maternas) e diminuem progressivamente para níveis indetectáveis quando os lactentes amamentados atingem as 24 semanas de idade. Não estão disponíveis dados sobre a segurança do abacavir e da lamivudina quando administrados a bebês com menos de três meses de idade.

Após a administração de uma dose única de 200 mg de zidovudina a mulheres infetadas pelo VIH as concentrações médias de zidovudina foram semelhantes no leite humano e no soro.

Recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem os seus lactentes sob nenhuma circunstância para evitar a transmissão do VIH.

#### Fertilidade

Estudos em animais mostraram que nem o abacavir nem a lamivudina nem a zidovudina tiveram qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3). Nos homens, a zidovudina não mostrou afetar o número, a morfologia ou a motilidade dos espermatozoides.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. O estado clínico do doente e o perfil de efeitos adversos de Trizivir devem ser tidos em conta quando se considerar a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Foram notificadas reações adversas durante o tratamento da infeção VIH com abacavir, lamivudina e zidovudina, em separado ou em associação. Como Trizivir contém abacavir, lamivudina e zidovudina, poderão esperar-se reações adversas associadas a estes três compostos.

##### Lista tabelada de reações adversas notificadas para as substâncias individuais

Na tabela 1 referem-se as reações adversas notificadas para o abacavir, lamivudina e zidovudina. As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgãos e frequência absoluta. A frequência é definida como muito frequentes (>1/10), frequentes (>1/100 a <1/10), pouco frequentes (>1/1000 a <1/100), raros (>1/10000 a <1/1000), muito raros (<1/10000). Deve tomar-se precaução para eliminar a possibilidade de reação de hipersensibilidade se ocorrer qualquer um destes sintomas.

**Tabela 1:** Reações adversas notificadas para os componentes individuais de Trizivir

Abacavir	Lamivudina	Zidovudina
<b>IMPORTANTE: para informação sobre a reação de hipersensibilidade ao abacavir, ver a informação abaixo sob Descrição das reações adversas selecionadas</b>		
<b>Hipersensibilidade a abacavir</b>		
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>		

<b>Abacavir</b>	<b>Lamivudina</b>	<b>Zidovudina</b>
	<i>Pouco frequentes:</i> neutropenia, anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia <i>Muito raros:</i> aplasia pura a células vermelhas	<i>Frequentes:</i> anemia, neutopenia e leucopenia <i>Pouco frequentes:</i> trombocitopenia e pancitopenia com hipoplasia medular <i>Raros:</i> aplasia pura a células vermelhas <i>Muito raros:</i> anemia aplástica
<b><i>Doenças do sistema imunitário</i></b>		
<i>Frequentes:</i> hipersensibilidade		
<b><i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i></b>		
<i>Frequentes:</i> anorexia <i>Muito raros:</i> acidose láctica	<i>Muito raros:</i> acidose láctica	<i>Raros:</i> anorexia, acidose láctica na ausência de hipoxemia
<b><i>Afeções do foro psiquiátrico</i></b>		
		<i>Raros:</i> ansiedade, depressão
<b><i>Doenças do sistema nervoso</i></b>		
<i>Frequentes:</i> cefaleias	<i>Frequentes:</i> cefaleias, insónia <i>Muito raros:</i> neuropatia periférica (parestesia)	<i>Muito frequentes:</i> cefaleias <i>Frequentes:</i> tonturas <i>Raros:</i> insónia, parestesia, sonolência, perda de acuidade mental, convulsões
<b><i>Cardiopatias</i></b>		
		<i>Raros:</i> cardiomiopatia
<b><i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i></b>		
	<i>Frequentes:</i> tosse, sintomas nasais	<i>Pouco frequentes:</i> dispneia <i>Raros:</i> tosse
<b><i>Doenças gastrointestinais</i></b>		
<i>Frequentes:</i> náuseas, vômitos, diarreia <i>Raros:</i> pancreatite	<i>Frequentes:</i> náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia <i>Raros:</i> aumento da amilase sérica, pancreatite	<i>Muito frequentes:</i> náuseas <i>Frequentes:</i> vômitos, dor abdominal e diarreia <i>Pouco frequentes:</i> flatulência <i>Raros:</i> pigmentação da mucosa oral, alteração do paladar, dispepsia, pancreatite

<b>Abacavir</b>	<b>Lamivudina</b>	<b>Zidovudina</b>
<b><i>Afeções hepatobiliares</i></b>		
	<i>Pouco frequentes:</i> aumentos transitórios das enzimas hepáticas (AST, ALT) <i>Raros:</i> hepatite	<i>Frequentes:</i> aumento dos níveis sanguíneos das enzimas hepáticas e da bilirrubina <i>Raros:</i> doença hepática tal como hepatomegalia grave com esteatose
<b><i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i></b>		
<i>Frequentes:</i> erupção cutânea (sem sintomas sistémicos) <i>Muito raros:</i> eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica	<i>Frequentes:</i> erupção cutânea, alopecia	<i>Pouco frequentes:</i> erupção cutânea e prurido <i>Raros:</i> pigmentação das unhas e pele, urticária e sudação
<b><i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i></b>		
	<i>Frequentes:</i> artralgia, distúrbios musculares <i>Raros:</i> rabdomiólise	<i>Frequentes:</i> mialgia <i>Pouco frequentes:</i> miopatia
<b><i>Doenças renais e urinárias</i></b>		
		<i>Raros:</i> poliúria
<b><i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i></b>		
		<i>Raros:</i> ginecomastia
<b><i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i></b>		
<i>Frequentes:</i> febre, letargia, fadiga	<i>Frequentes:</i> fadiga, mal-estar geral, febre	<i>Frequentes:</i> mal-estar geral <i>Pouco frequentes:</i> febre, dor generalizada e astenia <i>Raros:</i> arrepios, dor torácica e síndrome gripal

Muitas das reações adversas listadas na tabela ocorrem frequentemente (náuseas, vômitos, diarreia, febre, letargia, erupção cutânea) em doentes com hipersensibilidade a abacavir. Assim, os doentes com qualquer destes sintomas devem ser cuidadosamente avaliados para despiste desta reação de hipersensibilidade (ver secção 4.4). Foram notificados, muito raramente, casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, nos casos em que a hipersensibilidade ao abacavir não pôde ser excluída. Nestes casos, deverão interromper-se permanentemente os medicamentos que contenham abacavir.

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### *Hipersensibilidade a abacavir*

Os sinais e sintomas desta reação de hipersensibilidade estão listados abaixo. Estes foram identificados a partir de estudos clínicos ou da vigilância pós-comercialização. Aqueles que foram notificados em pelo menos 10% dos doentes com uma reação de hipersensibilidade estão em negrito.

Quase todos os doentes que desenvolvem reações de hipersensibilidade irão ter febre e/ou erupção cutânea (normalmente maculopapular ou urticariana) como parte do síndrome, contudo ocorreram reações sem erupção cutânea ou febre. Outros sintomas chave incluem sintomas gastrointestinais, respiratórios ou constitucionais como letargia ou mal-estar geral.

<i>Pele</i>	<b>Erupção cutânea</b> (normalmente maculopapular ou urticariana)
<i>Trato gastrointestinal</i>	<b>Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal</b> , ulceração na boca
<i>Trato respiratório</i>	<b>Dispneia, tosse</b> , garganta irritada, síndrome de dificuldade respiratória do adulto, insuficiência respiratória
<i>Diversos</i>	<b>Febre, letargia, mal-estar geral</b> , edema, linfadenopatia, hipotensão, conjuntivite, anafilaxia
<i>Neurológicos/Psiquiátricos</i>	<b>Cefaleia</b> , parestesia
<i>Hematológicos</i>	Linfopenia
<i>Fígado/pâncreas</i>	<b>Aumento dos testes da função hepática</b> , hepatite, insuficiência hepática
<i>Musculosqueléticos</i>	<b>Mialgia</b> , raramente miólise, artralgia, aumento da creatina fosfoquinase
<i>Urologia</i>	Aumento da creatinina, insuficiência renal

Os sintomas relacionados com esta reação de hipersensibilidade agravam-se com a continuação da terapêutica e podem ser potencialmente fatais e em casos raros, foram fatais.

Reintroduzir abacavir após uma reação de hipersensibilidade ao abacavir resulta num regresso imediato dos sintomas em algumas horas. Esta recorrência da reação de hipersensibilidade é geralmente mais grave do que a forma inicial e poderá incluir hipotensão potencialmente fatal e morte. Ocorreram pouco frequentemente reações semelhantes após o reinício de abacavir em doentes que tiveram apenas um dos sintomas chave de hipersensibilidade (ver acima) antes de interromperem abacavir; e foram observados, em ocasiões muito raras, em doentes que reiniciaram a terapêutica sem sintomas precedentes de uma reação de hipersensibilidade (i.e., doentes anteriormente considerados como sendo tolerantes ao abacavir).

#### **Reações adversas hematológicas da zidovudina**

Anemia, neutropenia e leucopenia, as quais ocorreram mais frequentemente com doses elevadas (1.200-1.500 mg/dia) e em doentes com infeção VIH avançada (especialmente quando a reserva da medula óssea é pobre previamente ao tratamento) e especialmente em doentes com valores de CD4 inferiores a 100/mm<sup>3</sup>. Poderá ser necessária redução da dose ou interrupção da terapêutica (ver secção 4.4). Poderá ser necessária transfusão devido à anemia.

A incidência de neutropenia foi também aumentada nos doentes cuja contagem de neutrófilos, níveis de hemoglobina e níveis séricos de vitamina B<sub>12</sub> eram baixos no início da terapêutica com zidovudina.

#### **Acidose láctica**

O tratamento com zidovudina tem sido associado a casos de acidose láctica, por vezes fatais, geralmente associada com hepatomegalia grave e esteatose hepática (ver secção 4.4).

### Lipoatrofia

O tratamento com zidovudina foi associado à perda de gordura subcutânea, que é mais evidente na face, membros e nádegas. Os doentes em tratamento com Trizivir devem ser examinados frequentemente e questionados quanto a sinais de lipoatrofia. Quando é observado esse desenvolvimento, o tratamento com Trizivir não deve ser continuado (ver secção 4.4).

### Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretrovírica (ver secção 4.4).

### Síndrome de Reativação Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Tem sido relatada a ocorrência de doenças autoimunes (tais como Doença de Graves e hepatite autoimune) na configuração de reativação imunológica; contudo, o tempo relatado para o início é mais variável e estas situações podem ocorrer vários meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

### Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença pelo VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica antirretrovírica combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## **4.9 Sobredosagem**

Não há experiência de casos de sobredosagem com Trizivir. Além das reações adversas já referidas, não foram identificados sinais ou sintomas específicos após sobredosagem aguda com zidovudina ou lamivudina. Não ocorreram mortes e todos os doentes recuperaram. Nos ensaios clínicos realizados, foram administradas doses únicas de abacavir até 1200 mg e doses diárias até 1800 mg. Não foram notificadas reações adversas inesperadas. Desconhecem-se os efeitos de doses superiores.

Caso ocorra sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a evidência de toxicidade (ver secção 4.8), recomendando-se o tratamento de suporte padrão conforme necessário. Visto que a lamivudina é dialisável, a hemodiálise contínua poderá ser utilizada no tratamento da sobredosagem, embora esta hipótese não tenha sido estudada. A hemodiálise e a diálise peritoneal parecem ter um efeito limitado na eliminação da zidovudina, contudo, aumentam a eliminação do metabolito glucuronido. Desconhece-se se o abacavir é eliminado por diálise peritoneal ou hemodiálise.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

#### Grupo farmacoterapêutico

Antivíricos para uso sistémico, antivíricos para tratamento de VIH, combinações, código ATC: J05AR04.

### Mecanismo de ação

O abacavir, a lamivudina e a zidovudina são todos NRTIs e inibidores seletivos e potentes do VIH-1 e do VIH-2. Todos os três fármacos são metabolizados sequencialmente até o 5'-trifosfato (TP) respetivo, pelas cinases intracelulares. A lamivudina-TP, o carbovir-TP (forma trifosfatada ativa do abacavir) e a zidovudina-TP são substratos para, e inibidores competitivos da transcriptase reversa (TR) do VIH. No entanto, pensa-se que a sua principal atividade antivírica consiste na incorporação da forma monofosfatada na cadeia de ADN vírica, resultando no término da cadeia. Os trifosfatos de abacavir, lamivudina e zidovudina mostram afinidade significativamente inferior para as ADN-polimerases das células do hospedeiro.

Não foram observados efeitos antagonistas *in vitro* com lamivudina e outros antirretrovíricos (agentes testados: abacavir, didanosina e nevirapina). Não foram observados efeitos antagonistas *in vitro* com zidovudina e outros antirretrovíricos (agentes testados: didanosina e interferão-alfa). A atividade antivírica do abacavir em culturas celulares não foi antagonizada quando em combinação com os análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs) didanosina, emtricitabina, estavudina ou tenofovir, o análogo não nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa (NNRTI) nevirapina ou o inibidor da protease (IP) amprenavir.

### Resistência *in vitro*

A resistência do VIH-1 à lamivudina relaciona-se com o desenvolvimento de uma alteração M184I ou, mais frequentemente do aminoácido M184V próximo do sítio ativo da TR vírica.

Foram selecionados *in vitro* isolados de VIH-1 resistentes ao abacavir, associados com alterações genotípicas específicas na região dos codões para a TR (codão M184V, K65R, L74V e Y115F). A resistência vírica ao abacavir desenvolve-se com relativa lentidão *in vitro*, sendo necessárias múltiplas mutações para um aumento clinicamente relevante na CE<sub>50</sub> do vírus selvagem.

### Resistência *in vivo* (doentes sem terapêutica prévia)

As variantes M184V ou M184I surgem em doentes infetados com o VIH-1 tratados com terapêuticas antirretrovíricas contendo lamivudina. A maioria dos doentes que sofreram falência virológica com um regime contendo abacavir, nos ensaios clínicos principais com Combivir (associação de dose fixa de lamivudina e zidovudina), demonstraram que, ou não tiveram alterações relacionadas com NRTIs desde o basal (15%) ou apenas seleção M184V ou M184I (78%). A frequência de seleção total para M184V ou M184I foi alta (85%), e a seleção de L74V, K65R e Y115F não foi observada (ver tabela). Também foram encontradas mutações dos análogos da timidina (TAMs) (8%), que são selecionadas pela zidovudina.

<b>Terapêutica</b>	<b>Abacavir + Combivir</b>
<b>Número de indivíduos</b>	282
<b>Número de Falências Virológicas</b>	43
<b>Número de Genótipos em Terapêutica</b>	40 (100%)
<b>K65R</b>	0
<b>L74V</b>	0
<b>Y115F</b>	0
<b>M184V/I</b>	34 (85%)
<b>TAMs<sup>1</sup></b>	3 (8%)

1. Número de indivíduos com TAMs ≥1.

As TAMs podem ser selecionadas quando os análogos da timidina são associados ao abacavir. Numa meta-análise de seis ensaios clínicos, as TAMs não foram selecionadas por regimes contendo abacavir

sem zidovudina (0/127), mas foram selecionados por regimes contendo abacavir e o análogo da timidina zidovudina (22/86, 26%). Adicionalmente, a seleção de L74V e K65R foi reduzida quando administrado concomitantemente com zidovudina (K65R: sem zidovudina: 13/127, 10%; com zidovudina: 1/86, 1%; L74V: sem zidovudina: 51/127, 40%; com zidovudina: 2/86, 2%).

#### *Resistência in vivo (doentes com terapêutica prévia)*

As variantes M184V ou M184I surgem em doentes infetados com o VIH-1 tratados com terapêuticas antirretrovíricas contendo lamivudina, e conferem um nível elevado de resistência à lamivudina. Os dados *in vitro*, têm a tendência a sugerir que a continuação da lamivudina no regime antirretrovírico, apesar do desenvolvimento de M184V, pode originar atividade antirretrovírica residual (provavelmente através do compromisso da replicação vírica). A relevância clínica destes dados não foi estabelecida. De facto, os dados clínicos disponíveis são muito limitados e impedem quaisquer conclusões fiáveis neste campo. De qualquer forma, deve ser sempre preferida a iniciação de NRTIs suscetíveis, à manutenção da terapêutica com lamivudina. Assim, a manutenção da terapêutica com lamivudina, apesar da emergência da mutação M184V, apenas deve ser considerada em casos onde não estão disponíveis outros NRTIs ativos. Da mesma forma, a presença de TAMs origina aumento da resistência a zidovudina.

Foi demonstrada uma redução clinicamente significativa na suscetibilidade a abacavir, em isolados clínicos de doentes com replicação vírica não controlada, que foram tratados previamente e são resistentes a outros inibidores dos nucleosídeos. Numa meta-análise de cinco ensaios clínicos, onde o abacavir foi adicionado para intensificar a terapêutica, de 166 indivíduos, 123 (74%) tiveram M184V/I, 50 (30%) tiveram T215Y/F, 45 (27%) tiveram M41L, 30 (18%) tiveram K70R e 25 (15%) tiveram D67N. O K65R esteve ausente e L74V e Y115F foram pouco frequentes ( $\leq 3\%$ ). Modelos de regressão logística do valor preditivo para o genótipo (ajustado para ARN VIH-1 plasmático [ARNv] no basal, contagem das células CD4+, número e duração de terapêuticas antirretrovíricas anteriores), demonstraram que a presença de 3 ou mais mutações associadas a resistência a NRTIs, estava associada a uma resposta reduzida à semana 4 ( $p=0,015$ ) ou 4 ou mais mutações na semana 24 ( $p\leq 0,012$ ). Adicionalmente, o complexo de inserção 69 ou a mutação Q151M, normalmente encontrada em associação com A62V, V75I, F77L e F116Y, causam um nível elevado de resistência ao abacavir.

Mutações da Transcriptase Reversa no basal	Semana 4 (n = 166)		
	n	Alteração Média ARNv ( $\log_{10}$ c/ml)	Percentagem com <400 cópias/ml ARNv
Nenhuma	15	-0,96	40%
Apenas M184V	75	-0,74	64%
Qualquer mutação NRTI	82	-0,72	65%
Quaisquer duas mutações associadas a NRTI	22	-0,82	32%
Quaisquer três mutações associadas a NRTI	19	-0,30	5%
Quatro ou mais mutações associadas a NRTI	28	-0,07	11%

#### *Resistência fenotípica e resistência cruzada*

A resistência fenotípica ao abacavir requer M184V com, pelo menos outra mutação ao abacavir, ou M184V com múltiplas TAMs. A resistência fenotípica cruzada a outros NRTIs apenas com a mutação

M184V ou M184I é limitada. A zidovudina, didanosina, estavudina e tenofovir mantêm a sua atividade antirretrovírica contra estas variantes VIH-1. A presença de M184V com K65R aumenta a resistência cruzada entre abacavir, tenofovir, didanosina e lamivudina, e M184V com L74V aumenta a resistência cruzada entre abacavir, didanosina e lamivudina. A presença de M184V com Y115F aumenta a resistência cruzada entre abacavir e lamivudina. A utilização apropriada de abacavir pode ser seguida utilizando algoritmos atualmente recomendados para as resistências.

Não é provável a ocorrência de resistência cruzada entre o abacavir, lamivudina ou zidovudina e antirretrovíricos de outras classes como por exemplo os IPs ou os NNRTIs.

### Eficácia e segurança clínicas

Num ensaio clínico randomizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, realizado em doentes sem tratamento prévio, a associação de abacavir, lamivudina e zidovudina foi comparada à associação de indinavir, lamivudina e zidovudina. Devido à elevada proporção de abandonos precoces (42 % dos doentes abandonaram o tratamento randomizado pela 48ª semana), não é possível obter conclusões definitivas sobre a equivalência entre estes dois regimes terapêuticos à 48ª semana. Apesar de se ter observado um efeito antivírico semelhante entre os regimes contendo abacavir e indinavir, em termos de proporção de doentes com carga vírica não detetável ( $\leq 400$  cópias/ml; análise intenção de tratar (ITT), 47 % *versus* 49 %; análise tratados (AT), 86 % *versus* 94 %, para as associações contendo abacavir e indinavir, respetivamente), os resultados foram favoráveis à associação contendo indinavir, particularmente no subgrupo de doentes com carga vírica elevada ( $> 100.000$  cópias/ml no início; ITT, 46 % *versus* 55 %; AT, 84 % *versus* 93 %, para o abacavir e indinavir, respetivamente).

ACTG5095 foi um ensaio clínico randomizado (1:1:1), de dupla ocultação, controlado por placebo efetuado em 1147 adultos infetados com o VIH-1 sem tratamento prévio, comparando três regimes: zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) vs ZDV/3TC/EFV vs ZDV/3TC/ABC. Após um seguimento médio de 32 semanas, a terapêutica tripla com os três nucleosídeos ZDV/3TC/ABC demonstrou ser virológicamente inferior aos outros dois braços, independentemente da carga vírica inicial ( $<$  ou  $> 100.000$  cópias/ml), com 26% dos doentes no braço ZDV/3TC/ABC, 16% no braço ZDV/3TC/EFV e 13% no braço com 4 fármacos, classificado como falência virológica (ARN VIH  $>200$  cópias/ml). À semana 48, a proporção de doentes com ARN VIH  $<50$  cópias/ml foi de 63%, 80% e 86% para os braços, ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV e ZDV/3TC/ABC/EFV, respetivamente. Nesta altura, o Grupo de Monitorização dos Dados de Segurança do estudo parou o braço ZDV/3TC/ABC, baseado na maior proporção de doentes com falência virológica. Os braços que permaneceram no estudo continuaram numa forma cega. Após um seguimento médio de 144 semanas, 25% dos doentes no braço ZDV/3TC/ABC/EFV e 26% no braço ZDV/3TC/EFV foram classificados como apresentando falência virológica. Não existiram diferenças significativas no tempo de primeira falência virológica ( $p=0,73$ ; teste log-rank) entre os dois braços. Neste estudo, a adição de ABC a ZDV/3TC/EFV não melhorou significativamente a eficácia.

		ZDV/3TC/ABC	ZDV/3TC/EFV	ZDV/3TC/ABC/EFV
Falência Virológica (ARN VIH $>200$ cópias/ml)	32 semanas	26%	16%	13%
	144 semanas	-	26%	25%
Sucesso Virológico (48 semanas ARN VIH $< 50$ cópias/ml)		63%	80%	86%

Num pequeno ensaio clínico piloto em curso, aberto, em doentes sem terapêutica antirretrovírica prévia, tratados com uma associação de abacavir, lamivudina, zidovudina e efavirenze, a proporção de doentes com carga vírica não detetável ( $< 400$  cópias/ml) foi, aproximadamente, 90 %, em que 80 % tinham  $< 50$  cópias/ml após 24 semanas de tratamento.

Atualmente não está disponível informação sobre a utilização de Trizivir em doentes sujeitos a

tratamento prévio intenso, em doentes com insucesso terapêutico com outros tratamentos ou em doentes com infeção avançada (células CD4 < 50 células/mm<sup>3</sup>).

Em doentes com tratamento prévio intenso, o grau de benefício desta associação de nucleosídeos dependerá da natureza e duração da terapêutica prévia, a qual poderá ter selecionado variantes VIH-1 com resistência cruzada ao abacavir, lamivudina ou zidovudina.

Até à data, a informação sobre a eficácia e segurança de Trizivir administrado concomitantemente com NNRTIs ou com PIs é limitada.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

O abacavir, a lamivudina e a zidovudina são bem e rapidamente absorvidos no trato gastrointestinal, após administração oral. A biodisponibilidade oral absoluta do abacavir, lamivudina e zidovudina no adulto é de, cerca de, 83 %, 80 - 85 %, e 60 - 70 %, respetivamente.

Num ensaio clínico farmacocinético em doentes infetados com o VIH-1, os parâmetros farmacocinéticos do abacavir, lamivudina e zidovudina no estado estacionário foram semelhantes quando se administrou Trizivir isolado ou o comprimido de lamivudina/zidovudina em associação com abacavir, tendo sido também similares aos valores obtidos no ensaio clínico de bioequivalência com Trizivir em voluntários saudáveis.

Num ensaio clínico de bioequivalência, Trizivir foi comparado com 300 mg de abacavir, 150 mg de lamivudina e 300 mg de zidovudina, tomados simultaneamente. Foi também estudado o efeito dos alimentos na velocidade e grau de absorção. Trizivir mostrou ser bioequivalente a 300 mg de abacavir, 150 mg de lamivudina e 300 mg de zidovudina, administrados como comprimidos separados, relativamente à AUC<sub>0-∞</sub> e C<sub>max</sub>. Os alimentos diminuíram a velocidade de absorção do Trizivir [ligeira diminuição na C<sub>max</sub> (média 18 - 32 %) e aumento do t<sub>max</sub> (aproximadamente 1 hora)], mas não o grau de absorção (AUC<sub>0-∞</sub>). Estas alterações não se consideram clinicamente relevantes, não sendo recomendadas restrições alimentares na administração de Trizivir.

Nas doses terapêuticas (um comprimido de Trizivir, duas vezes por dia) em doentes, as médias (CV) no estado estacionário dos valores de C<sub>max</sub> de abacavir, da lamivudina e da zidovudina no plasma são de 3,49 µg/ml (45%), 1,33 µg/ml (33%) e 1,56 µg/ml (83%), respetivamente.

Os valores correspondentes da C<sub>min</sub> não puderam ser estabelecidos para o abacavir, sendo de 0,14 µg/ml (70%) para a lamivudina e 0,01 µg/ml (64%) para a zidovudina. As médias (CV) da AUC para o abacavir, lamivudina e zidovudina, num intervalo posológico de 12 h são de 6,39 µg.h/ml (31%), 5,73 µg.h/ml (31%) e 1,50 µg.h/ml (47%), respetivamente.

Observou-se ligeiro aumento na C<sub>max</sub> (28 %) da zidovudina quando administrada com lamivudina, no entanto, a exposição global (AUC) não foi significativamente alterada. A zidovudina não teve efeito na farmacocinética da lamivudina. O abacavir teve efeito sobre a zidovudina (redução de 20 % na C<sub>max</sub>) e lamivudina (redução de 35 % na C<sub>max</sub>).

### Distribuição

Ensaio clínico de administração intravenosa efetuados com abacavir, lamivudina e zidovudina mostraram que o volume de distribuição aparente médio é de 0,8, 1,3 e 1,6 l/kg, respetivamente. A lamivudina tem farmacocinética linear em todas as doses terapêuticas e baixa ligação à principal proteína plasmática, albumina (< 36 % à albumina sérica, *in vitro*). A ligação da zidovudina às proteínas plasmáticas é de 34 % a 38 %. Estudos *in vitro* de ligação às proteínas plasmáticas indicam que o abacavir se liga apenas pouco a moderadamente (≈ 49 %) às proteínas plasmáticas humanas, quando em concentrações terapêuticas. Este facto indica uma baixa probabilidade para interações medicamentosas devidas a deslocação da ligação às proteínas plasmáticas.

Não se preveem interações medicamentosas com Trizivir envolvendo deslocação dos locais de ligação.

A informação disponível mostra que o abacavir, a lamivudina e a zidovudina penetram no sistema nervoso central (SNC) e atingem o líquido cefalorraquidiano (LCR). A média das razões LCR/concentração sérica da lamivudina e da zidovudina, 2 - 4 horas após administração oral, foram aproximadamente 0,12 e 0,5, respetivamente. Desconhece-se o verdadeiro grau de penetração da lamivudina no SNC e a sua relação com qualquer eficácia clínica.

Os ensaios clínicos com abacavir demonstraram uma relação LCR/AUC plasmática entre 30 a 44 %. Os valores observados para as concentrações máximas são 9 vezes superiores à  $CI_{50}$  do abacavir de 0,08 µg/ml ou 0,26 µM, quando o abacavir é administrado duas vezes por dia, em doses de 600 mg.

### Biotransformação

O metabolismo da lamivudina é uma via menor de eliminação. A lamivudina é predominantemente eliminada por excreção renal da forma inalterada. A probabilidade de interações medicamentosas metabólicas com a lamivudina é baixa devido ao reduzido grau de metabolismo hepático (5 - 10 %) e à baixa ligação às proteínas plasmáticas.

O 5'-glucuronido da zidovudina é o metabolito principal no plasma e na urina, representando aproximadamente 50 - 80 % da dose administrada eliminada por excreção renal. A 3'-amino-3'-desoxitimidina (AMT) foi identificada como sendo um metabolito da zidovudina, após administração intravenosa.

O abacavir é metabolizado principalmente por via hepática, sendo excretados por via renal aproximadamente 2 % da dose administrada, na forma inalterada. As principais vias metabólicas no ser humano são pela desidrogenase alcoólica e por glucuronidação, com formação do ácido 5'-carboxílico e do 5'-glucuronido que representam cerca de 66 % da dose excretada na urina.

### Eliminação

O tempo de semi-vida de eliminação observado para a lamivudina é 5 a 7 horas. A depuração sistémica média da lamivudina é aproximadamente 0,32 l/h/kg, com predominância da depuração renal (> 70 %) através do sistema de transporte catiónico orgânico. Ensaios clínicos em doentes com insuficiência renal mostraram que a eliminação da lamivudina é afetada pela disfunção renal. É necessário redução da dose em doentes com depuração da creatinina  $\leq 50$  ml/min (ver secção 4.2.).

Com base em ensaios clínicos com zidovudina administrada por via intravenosa, o tempo de semi-vida plasmática terminal médio foi 1,1 horas e a depuração sistémica média 1,6 l/h/kg. Estima-se que a depuração renal da zidovudina seja de 0,34 l/h/kg, indicando filtração glomerular e secreção tubular renal ativa. As concentrações de zidovudina estão aumentadas em doentes com insuficiência renal avançada.

O tempo de semi-vida médio do abacavir é de cerca de 1,5 horas. Após administração de doses repetidas de 300 mg de abacavir, duas vezes por dia por via oral, não há acumulação significativa do abacavir. O abacavir é eliminado por metabolização hepática com excreção subsequente dos metabolitos, principalmente na urina. Cerca de 83 % da dose administrada de abacavir é eliminada na urina, inalterada e na forma de metabolitos, o restante é eliminado nas fezes.

### Populações especiais de doentes

#### *Compromisso hepático*

Os dados de farmacocinética foram obtidos para o abacavir, lamivudina e zidovudina separadamente. Informação limitada obtida em doentes com cirrose sugere que pode ocorrer acumulação da zidovudina em doentes com compromisso hepático, devido a diminuição da glucuronidação. A

informação obtida em doentes com compromisso hepático moderado a grave mostra que a farmacocinética da lamivudina não é significativamente alterada pela disfunção hepática.

O abacavir é metabolizado principalmente pelo fígado. A farmacocinética do abacavir foi estudada em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação de Child-Pugh 5-6) a tomar uma dose única de 600 mg; o valor mediano (intervalo) de AUC foi de 24,1 (10,4 a 54,8) ug.h/ml. Os resultados mostraram que ocorreu um aumento médio (IC 90%) de um fator de 1,89 na AUC do abacavir [1,32: 2,70], e de um factor de 1,58 no seu tempo de semivida de eliminação [1,22: 2,04]. Não é possível fazer uma recomendação definitiva sobre a redução da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro devido à substancial variabilidade de exposição ao abacavir nesta população de doentes. Com base na informação obtida para abacavir, Trizivir não está recomendado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

#### *Compromisso renal*

O tempo de semi-vida de eliminação observado para a lamivudina é de 5 a 7 horas. A depuração sistémica média da lamivudina é, aproximadamente, 0,32 l/h/kg, com predominância da depuração renal (> 70 %), via sistema de transporte catiónico orgânico. Os ensaios clínicos em doentes com compromisso renal mostraram que a eliminação da lamivudina é alterada pela disfunção renal.

Com base em ensaios clínicos com zidovudina administrada por via intravenosa, o tempo de semi-vida plasmática terminal médio foi 1,1 horas e a depuração sistémica média 1,6 l/h/kg. Estima-se que a depuração renal da zidovudina seja de 0,34 l/h/kg, indicando filtração glomerular e secreção tubular renal ativa. As concentrações de zidovudina estão aumentadas em doentes com compromisso renal avançado.

O abacavir é metabolizado principalmente por via hepática, sendo excretados na urina aproximadamente 2 %, na forma inalterada. A farmacocinética do abacavir em doentes com doença renal terminal é semelhante à de doentes com função renal normal, não sendo, portanto, necessário redução da dose em doentes com compromisso renal.

Como poderá ser necessário ajuste da dose de lamivudina e de zidovudina, recomenda-se a administração de formulações separadas de abacavir, lamivudina e zidovudina em doentes com função renal diminuída (depuração da creatinina  $\leq$  50 ml/min). Trizivir é contra-indicado em doentes com doença renal terminal (ver secção 4.3).

#### *Idosos*

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em doentes com idade superior a 65 anos.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não está disponível informação sobre o tratamento com a associação abacavir, lamivudina e zidovudina no animal. Os efeitos toxicológicos clinicamente relevantes destes três fármacos são anemia, neutropenia e leucopenia.

#### Mutagenicidade e carcinogenicidade

O abacavir, a lamivudina e a zidovudina não foram mutagénicos nos testes bacterianos, no entanto, em coerência com outros análogos de nucleósido, inibem a replicação do ADN celular *in vitro* em células de mamíferos, tais como no ensaio do linfoma no ratinho.

A lamivudina não mostrou qualquer atividade genotóxica em estudos *in vivo*, em doses que originaram concentrações plasmáticas até 40-50 vezes superiores aos níveis plasmáticos clínicos. A zidovudina mostrou efeitos clastogénicos num teste de formação de micronúcleos no ratinho e no rato, após administração oral reiterada. Observou-se também que os linfócitos do sangue periférico de doentes com SIDA tratados com zidovudina, continham um maior número de fragmentações cromossómicas.

Foi demonstrado num estudo piloto que a zidovudina é incorporada no ADN nuclear do leucócito do adulto, incluindo na mulher grávida tomando zidovudina para tratamento de infeções a VIH-1, ou para a prevenção da transmissão vírica de mãe para filho. A zidovudina foi também incorporada no ADN dos leucócitos da criança a partir do sangue do cordão de mães tratadas com zidovudina. Um estudo genotóxico transplacentário conduzido em macacos, comparou a zidovudina isoladamente com a associação de zidovudina e lamivudina em níveis de exposição equivalentes às humanas. Este estudo demonstrou que fetos expostos *in utero* à associação retiveram um maior nível de incorporação do análogo do nucleósido no ADN em múltiplos órgãos fetais e demonstrou evidência de um maior encurtamento do telómero do que nos expostos à zidovudina isoladamente. Desconhece-se o significado clínico destes resultados.

O abacavir, em concentrações elevadas, tem baixo potencial para induzir danos cromossómicos, *in vitro* e *in vivo*, portanto, qualquer risco potencial para o ser humano deve ser ponderado relativamente aos benefícios esperados do tratamento.

O potencial carcinogénico da associação abacavir, lamivudina e zidovudina não foi estudado. Em estudos de carcinogenicidade a longo prazo no rato e no ratinho, a lamivudina por via oral não mostrou qualquer potencial carcinogénico. Em estudos de carcinogenicidade após administração oral, no ratinho e rato fêmea, a zidovudina induziu o aparecimento tardio de tumores do epitélio vaginal. Num estudo subsequente de carcinogenicidade intravaginal, confirmou-se a hipótese de que os tumores vaginais resultaram da exposição local prolongada do epitélio vaginal dos roedores a concentrações elevadas de zidovudina não metabolizada excretada na urina. Não foram observados outros tumores relacionados com o fármaco em ambas as espécies, para qualquer dos sexos.

Adicionalmente, foram realizados dois estudos de carcinogenicidade transplacentar no ratinho fêmea. Num dos ensaios clínicos, efetuado pelo US National Cancer Institute, foram administradas doses máximas toleradas de zidovudina a ratinhas grávidas, do 12º ao 18º dia de gestação. Um ano após o nascimento, observou-se um aumento na incidência de tumores a nível pulmonar, hepático e do aparelho reprodutor feminino na ninhada que tinha sido exposta à dose mais elevada (420 mg/kg de peso corporal).

No outro ensaio clínico, a zidovudina foi administrada em doses até 40 mg/kg durante 24 meses, com início na fase pré-natal, ao 10º dia de gestação. As ocorrências relacionadas com o tratamento limitaram-se a tumores do epitélio vaginal de aparecimento tardio, com incidência e tempo de aparecimento semelhantes aos obtidos no estudo padrão de carcinogenicidade oral. Neste segundo estudo não foi, portanto, obtida evidência de que a zidovudina possa atuar como um agente carcinogénico transplacentar.

Pode concluir-se que, enquanto que o aumento da incidência de tumores no primeiro estudo de carcinogenicidade transplacentar representa um risco hipotético, estes resultados deverão ser equacionados relativamente ao comprovado benefício terapêutico.

Os estudos de carcinogenicidade realizados com administração oral de abacavir em ratinho e rato, mostraram um aumento na incidência de tumores malignos e não malignos. Os tumores malignos ocorreram ao nível da glândula prepucial dos machos e na glândula clitoridiana das fêmeas de ambas as espécies, ao nível da glândula tiroide nos ratos macho e ao nível do fígado, bexiga, nódulos linfáticos e subcútis nos ratos fêmea.

A maioria destes tumores ocorreu após administração da dose mais elevada de abacavir de 330 mg/kg/dia no ratinho e de 600 mg/kg/dia no rato. A exceção foi os tumores da glândula prepucial que ocorreram com uma dose de 110 mg/kg nos ratinhos. A exposição sistémica em ratinhos e ratos para o nível de dose “ausência de efeitos”, foi equivalente a 3 a 7 vezes a exposição sistémica terapêutica humana.

Enquanto se desconhece a relevância clínica destas observações, os dados sugerem que um risco carcinogénico para o ser humano é compensado pelo potencial benefício clínico.

## Toxicidade de dose repetida

Nos estudos toxicológicos, o abacavir mostrou aumentar o peso do fígado no rato e no macaco. Desconhece-se a relevância clínica deste efeito. Os ensaios clínicos não evidenciaram efeito hepatotóxico para o abacavir. Adicionalmente, no ser humano não se observou auto-indução do metabolismo do abacavir ou indução do metabolismo de outros medicamentos metabolizados por via hepática.

Após administração de abacavir durante dois anos, observou-se degeneração ligeira do miocárdio no coração do ratinho e rato. As exposições sistêmicas foram equivalentes a 7 a 24 vezes a exposição sistêmica expectável no ser humano. Não foi determinada a relevância clínica deste resultado.

## Toxicidade reprodutiva

A lamivudina não foi teratogénica nos estudos animais, no entanto, demonstrou causar um aumento de mortes embrionárias precoces no coelho a exposições sistêmicas relativamente baixas, comparáveis às atingidas no ser humano. Este efeito não se observou no rato, mesmo a exposição sistêmica muito elevada.

A zidovudina teve um efeito semelhante em ambas as espécies, mas somente a exposições sistêmicas muito elevadas. Quando administrada a ratos durante a organogénese, em doses tóxicas maternas, a zidovudina induziu um aumento da incidência de malformações, não tendo sido observada evidência de anomalias fetais em doses mais baixas.

O abacavir demonstrou toxicidade no embrião em desenvolvimento e no feto de rato, no entanto, este efeito não ocorreu no coelho. Observou-se diminuição do peso corporal fetal, edema fetal e aumento das alterações/malformações esqueléticas, mortes intra-uterinas e mortes precoces. A toxicidade embriofetal observada não permite conclusões relativamente ao potencial teratogénico do abacavir.

Um estudo de fertilidade no rato mostrou que o abacavir não tem efeito na fertilidade masculina ou feminina. Do mesmo modo, a lamivudina e a zidovudina também não tiveram efeito sobre a fertilidade. A zidovudina não mostrou alterar o número, morfologia e motilidade dos espermatozoides no ser humano.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

celulose microcristalina,  
carboximetilamido sódico (tipo A),  
estearato de magnésio.

#### Revestimento do comprimido:

Opadry Verde 03B11434 contendo: hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, laca de alumínio de indigotina, óxido de ferro amarelo.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Trizivir está disponível em embalagens de 60 comprimidos acondicionados em blister opaco branco de PCTFE/PVC-Alu ou blister resistente à abertura por crianças de PVC/PCTFE/PVC-Alu/Papel ou em frasco de polietileno de alta densidade, com fecho resistente à abertura por crianças, contendo 60 comprimidos.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holanda

### **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/00/156/002 – Embalagem de blister opaco branco de PCTFE/PVC-Alu (60 comprimidos)  
EU/1/00/156/003 – Embalagem de Frasco (60 comprimidos)  
EU/1/00/156/004 – Embalagem de blister resistente à abertura por crianças de PVC/PCTFE/PVC-Alu/Papel (60 comprimidos)

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 2 de janeiro de 2001

Data da última renovação: 2 de janeiro de 2011

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Ou

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

### **• Medidas adicionais de minimização do risco**

O PGR Europeu para os medicamentos que contêm abacavir (ABC) (Ziagen, Kivexa e Trizivir) incluem o seguinte plano de minimização de risco relativamente à reação de hipersensibilidade ao abacavir, a qual é um risco importante identificado:

<b>Preocupação de segurança</b>	<b>Hipersensibilidade ao ABC (incluindo o risco de diminuição da vigilância clínica para reações de hipersensibilidade ao ABC após teste para deteção da presença do alelo HLA-B*5701)</b>
<b>Atividades de minimização de risco de rotina</b>	O RCM Europeu fornece informação pormenorizada e conselhos relativamente à reação de hipersensibilidade ao ABC.
<b>Atividade de minimização de risco adicional</b>	<p><b>Objetivo e racional:</b> Maior compreensão e consciência da reação de hipersensibilidade ao ABC.</p> <p><b>Ações propostas:</b> Fornecimento de materiais educacionais sobre a reação de hipersensibilidade ao ABC atualizados aos profissionais de saúde nos países onde o Titular da AIM tem AIM para ABC.</p> <p><b>Critério a ser utilizado para verificar o sucesso da atividade de minimização de risco proposta:</b> A implementação do programa educacional será monitorizada pelo Titular da AIM via auditoria.</p> <p><b>Período de revisão proposto:</b> Os materiais serão revistos anualmente.</p>

O Programa Educacional para a reação de hipersensibilidade ao ABC está em vigor desde a primeira aprovação de ABC como formulação da substância ativa única, ZIAGEN (USA dezembro de 1998, EU julho de 1999).

**Elementos chave incluídos no material educacional** para aumentar a compreensão e a consciência da reação de hipersensibilidade ao ABC e expandir a informação estão já incluídos no RCM europeu atualmente aprovado:

## 1. Diagnóstico da Reação de Hipersensibilidade ao Abacavir

Os principais sintomas associados com a reação de hipersensibilidade ao ABC são febre (~80%), erupção cutânea (~70%), sintomas gastrointestinais (>50%) tais como náuseas, dor abdominal, vômitos e diarreia, mal-estar geral, fadiga e cefaleia (~50%) e outros sintomas (~30%) tais como sintomas respiratórios, das mucosas e musculoesqueléticos.

**Com base no acima mencionado, os doentes são aconselhados a contactar o seu médico imediatamente para se determinar se devem parar de tomar abacavir se:**

- existir erupção cutânea; OU
- 1 ou mais sintomas de pelo menos 2 dos seguintes grupos se desenvolver:
  - Febre
  - Dispneia, garganta inflamada ou tosse
  - Náuseas ou vômitos ou diarreia ou dor abdominal
  - Fadiga ou dor extremas ou sensação geral de mal-estar

## 2. Teste Farmacogenético

O alelo HLA-B\*5701 é o único marcador farmacogenético identificado que é consistentemente associado com o diagnóstico clínico de uma reação de hipersensibilidade ao ABC. Contudo, alguns doentes com suspeita de uma reação de hipersensibilidade ao ABC podem não ter o alelo HLA-B\*5701.

Antes de iniciar a terapêutica com abacavir, os médicos devem realizar o teste para deteção da presença do alelo HLA-B\*5701. O estado do HLA-B\*5701 deve ser sempre documentado e explicado ao doente antes de iniciar o tratamento. O diagnóstico clínico de suspeita de reação de hipersensibilidade ao ABC continua a ser a base para a tomada de decisão clínica. O teste de deteção da presença do alelo HLA-B\*5701 para o risco de hipersensibilidade ao ABC nunca deve ser

substituído por uma vigilância clínica apropriada e controlo do doente em pessoas a receber ABC. Se não se puder excluir hipersensibilidade ao ABC, o ABC deve ser interrompido permanentemente, independentemente dos resultados do teste de deteção da presença do alelo HLA-B\*5701. O teste de deteção é também recomendado antes do reinício de abacavir em doentes que se desconheça serem portadores do alelo HLA-B\*5701 ainda que previamente tenham tolerado o abacavir.

### **3. Controlo da Reação de Hipersensibilidade ao ABC**

Independentemente do estado do HLA-B\*5701, os doentes diagnosticados com uma reação de hipersensibilidade devem descontinuar o abacavir imediatamente. Os sintomas podem ocorrer a qualquer altura durante o tratamento com ABC, mas normalmente ocorrem durante as primeiras 6 semanas de terapêutica. O atraso na interrupção do tratamento com abacavir após o início da hipersensibilidade pode resultar numa reação imediata e com risco de vida. Após descontinuação do tratamento com abacavir, os sintomas da reação devem ser tratados de acordo com os padrões de tratamento locais. O reinício pode resultar numa reação mais rápida e mais grave, que pode ser fatal, pelo que o reinício é contraindicado.

### **4. Estudos de caso de hipersensibilidade**

O material educacional inclui 3 estudos de caso modelo para demonstrar diferentes cenários clínicos e o seu controlo.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM PARA BLISTER DE 60 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg comprimidos revestidos por película  
abacavir/lamivudina/zidovudina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém:  
abacavir 300 mg (sob a forma de sulfato)  
lamivudina 150 mg  
zidovudina 300 mg

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**Destaque o Cartão de Alerta incluído, contém informação de segurança importante**

**ATENÇÃO!** Em caso de quaisquer sintomas sugestivos de reação de hipersensibilidade, contacte o seu médico **IMEDIATAMENTE**.

“**Puxe aqui**” (Cartão de Alerta anexo)

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/00/156/002 PCTFE/PVC-Alu opaco  
EU/1/00/156/004 blister resistente à abertura por crianças de PVC/PCTFE/PVC-Alu/Papel

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

trizivir

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER DE 60 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

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

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM PARA FRASCO DE 60 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg comprimidos revestidos por película  
abacavir/lamivudina/zidovudina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém:  
abacavir 300 mg (sob a forma de sulfato)  
lamivudina 150 mg  
zidovudina 300 mg

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**Destaque o Cartão de Alerta incluído, contém informação de segurança importante**

**ATENÇÃO!** Em caso de quaisquer sintomas sugestivos de reação de hipersensibilidade, contacte o seu médico **IMEDIATAMENTE**.

“**Puxe aqui**” (Cartão de Alerta anexo)

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/00/156/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

trizivir

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

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO DE 60 COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg comprimidos revestidos por película  
abacavir/lamivudina/zidovudina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém:  
abacavir 300 mg (sob a forma de sulfato)  
lamivudina 150 mg  
zidovudina 300 mg

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holanda

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/00/156/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

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

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## TEXTO PARA O CARTÃO DE ALERTA (blister e frasco)

### FACE 1

**IMPORTANTE - CARTÃO DE ALERTA**  
**TRIZIVIR (sulfato de abacavir / lamivudina / zidovudina)**  
**Comprimidos**  
**Mantenha este cartão sempre consigo**

Como Trizivir contém abacavir, alguns doentes em tratamento com Trizivir podem desenvolver uma reação de hipersensibilidade (reação alérgica grave) a qual **pode colocar a vida em risco** caso continue a tomar Trizivir. **CONTACTE O SEU MÉDICO IMEDIATAMENTE para aconselhamento sobre a possível interrupção do tratamento com Trizivir, se:**

- 1) **apresentar erupção cutânea OU**
- 2) **apresentar um ou mais sintomas de pelo menos DOIS dos seguintes grupos**
  - febre
  - dificuldade em respirar, dor de garganta ou tosse
  - náuseas ou vômitos ou diarreia ou dor abdominal
  - cansaço acentuado ou dores ou sensação de mal-estar geral

Caso tenha interrompido o tratamento com Trizivir devido a esta reação, **NUNCA MAIS TOME** Trizivir ou qualquer medicamento contendo abacavir (**Kivexa, Ziagen ou Triumeq**) pois, **em algumas horas**, pode ocorrer diminuição da tensão arterial com risco de vida ou morte.

**(ver verso do cartão)**

### FACE 2

Deve contactar o seu médico imediatamente, caso pense ter uma reação de hipersensibilidade a Trizivir. Anote aqui o contacto do seu médico:

Dr:.....

Telef: .....

**Caso o seu médico não esteja disponível, deve procurar ajuda médica alternativa com urgência (por ex. o serviço de urgência do hospital mais próximo).**

Para informação geral sobre Trizivir, contacte (inserir nome e número de telefone da companhia local)

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg comprimidos revestidos por película *abacavir/lamivudina/zidovudina*

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- **Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.** Ver secção 4.

#### **IMPORTANTE - Reações de hipersensibilidade**

**Trizivir contém abacavir** (que é também uma substância ativa em medicamentos como **Kivexa**, **Triumeq** e **Ziagen**). Alguns doentes em tratamento com abacavir podem desenvolver **reações de hipersensibilidade** (reação alérgica grave) a qual pode colocar a vida em risco caso continuem a tomar medicamentos que contenham abacavir.

**É essencial que leia atentamente toda a informação do painel “Reações de Hipersensibilidade” na secção 4 deste folheto.**

Inclui-se na embalagem de Trizivir um **Cartão de Alerta** para lembrar a si e aos profissionais de saúde sobre a hipersensibilidade relacionada com abacavir. **Deve remover este cartão e mantê-lo sempre consigo.**

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Trizivir e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Trizivir
3. Como tomar Trizivir
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Trizivir
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Trizivir e para que é utilizado**

**Trizivir é utilizado para o tratamento da infeção pelo VIH (vírus da imunodeficiência humana) em adultos.**

Trizivir contém 3 substâncias ativas, abacavir, lamivudina e zidovudina. Todas estas substâncias pertencem a um grupo de medicamentos antirretrovíricos denominados *análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs)*, os quais são utilizados para o tratamento da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Trizivir ajuda a controlar a sua doença. Trizivir não cura a infeção pelo VIH; reduz a quantidade do vírus no seu corpo, mantendo-a a níveis baixos. Isto ajuda o seu corpo a aumentar o número de células CD4 no sangue. As células CD4 são um tipo de glóbulo branco que são importantes para ajudar o seu corpo a lutar contra uma infeção.

A resposta ao tratamento com Trizivir varia entre doentes. O seu médico monitorizará a eficácia do seu tratamento.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Trizivir

### Não tome Trizivir:

- se tem **alergia** (*hipersensibilidade*) ao abacavir (ou a qualquer outro medicamento contendo abacavir – **Kivexa, Triumeq** ou **Ziagen**), lamivudina ou zidovudina, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na *secção 6*)

**Leia atentamente toda a informação sobre as reações de hipersensibilidade na secção 4.**

- se tem **problemas graves dos rins**
- se tem um **número muito baixo de glóbulos vermelhos** (*anemia*) ou de **glóbulos brancos** (*neutropenia*)

**Consulte o seu médico** se acha que alguma destas condições se aplica a si.

### Tome especial cuidado com Trizivir

Algumas pessoas que tomam Trizivir correm mais riscos de sofrer efeitos secundários graves. É necessário ter conhecimento destes riscos acrescidos:

- se tem doença moderada ou grave do fígado
- se tiver antecedentes de **doença do fígado**, incluindo hepatite B e C (se tiver infeção por hepatite B não interrompa o tratamento com Trizivir sem aconselhamento médico pois a sua hepatite pode regressar)
- se sofre de **obesidade grave** (especialmente se for mulher)

**Fale com o seu médico antes de tomar Trizivir se alguma destas situações se aplica a si.** Pode necessitar de acompanhamento extra, incluindo análises sanguíneas, enquanto estiver a tomar o seu medicamento. **Consulte a secção 4 para mais informação.**

### Reações de hipersensibilidade ao abacavir

Mesmo os doentes que não têm o gene HLA-B\*5701 podem também desenvolver uma **reação de hipersensibilidade** (uma reação alérgica grave). **Leia atentamente toda a informação sobre as reações de hipersensibilidade na Secção 4 deste folheto.**

### Risco de ataque cardíaco

Não pode ser excluído que o abacavir possa estar associado a um risco aumentado de ataque cardíaco. Se tiver problemas cardíacos, fumar ou sofrer de doenças que aumentem o seu risco de doença cardíaca como pressão arterial elevada ou diabetes, **informe o seu médico**. Não pare de tomar Trizivir a não ser que seja aconselhado a fazê-lo pelo seu médico.

### Esteja atento aos sintomas importantes

Algumas pessoas a tomar Trizivir desenvolvem outras doenças que podem ser sérias. Precisa de saber quais os sinais e sintomas importantes a que deve estar atento enquanto estiver a tomar Trizivir.

**Leia a informação “Outros efeitos secundários possíveis de Trizivir” na secção 4 deste folheto informativo.**

### Proteger as outras pessoas

A infeção pelo VIH propaga-se por contacto sexual com alguém que tenha a infeção, ou por transferência de sangue infetado (por exemplo, ao partilhar agulhas de injeção). Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretrovírica eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas.

### Outros medicamentos e Trizivir

**Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar outros medicamentos**, ou se os tiver tomado recentemente, incluindo medicamentos à base de plantas ou outros medicamentos obtidos sem receita médica.

Lembre-se de informar o seu médico ou farmacêutico se começar a tomar nova medicação enquanto estiver a tomar Trizivir.

### **Não tome estes medicamentos com Trizivir:**

- estavudina ou emtricitabina para tratar a **infecção pelo VIH**
- outros medicamentos contendo lamivudina, usados para tratar a **infecção pelo VIH** ou a **infecção por hepatite B**
- ribavirina ou injeções de ganciclovir para o tratamento de **infecções víricas**
- doses elevadas de **cotrimoxazol**, um antibiótico
- cladribina, usada para tratar a **leucemia de células pilosas**

**Avise o seu médico** se estiver a ser tratado com algum destes.

### **Alguns medicamentos podem aumentar a probabilidade de sofrer efeitos secundários ou fazer com que estes piorem**

#### **Estes incluem:**

- valproato semisódico para tratar a **epilepsia**
- interferão para tratar **infecções víricas**
- pirimetamina para tratar a **malária** e outras infecções parasitárias
- dapsona para prevenir a **pneumonia** e tratar infecções da pele
- fluconazol ou flucitosina para tratar **infecções fúngicas** como **Candida**
- pentamidina ou atovaquona para tratar infecções parasitárias como a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (frequentemente referida como **PCP**)
- anfotericina ou sulfametoxazol+trimetoprim para tratar **infecções fúngicas e bacterianas**
- probenecida para tratar a **gota** e doenças similares, ou dado com alguns antibióticos para torná-los mais eficazes
- **metadona** usada como um **substituto de heroína**
- vincristina, vinblastina ou doxorrubicina usados para tratar o **cancro**

**Avise o seu médico** se estiver a tomar algum destes.

### **Alguns medicamentos interagem com Trizivir**

#### **Estes incluem:**

- **claritromicina**, um antibiótico  
Se estiver a tomar claritromicina tome a sua dose pelo menos 2 horas antes ou 2 horas depois de tomar Trizivir.
- **fenitoína** para o tratamento da **epilepsia**  
**Avise o seu médico** se estiver a tomar fenitoína. O seu médico poderá necessitar de monitorizá-lo enquanto estiver a tomar Trizivir.
- medicamentos contendo **sorbitol** (normalmente líquidos) e **outros álcoois açucarados** (como o xilitol, manitol, lactitol ou maltitol), se tomados regularmente  
**Informe o seu médico ou farmacêutico** se estiver a tomar qualquer um destes.

### **Metadona e Trizivir**

O abacavir aumenta a velocidade a que a metadona é eliminada do seu corpo. Se estiver a tomar metadona, será observado para verificação dos sintomas de abstinência. A sua dose de metadona poderá necessitar de ser alterada.

### **Gravidez**

**Se está grávida, se engravidar ou se planeia engravidar, fale com o seu médico sobre os riscos e benefícios para si e para o seu bebé de tomar Trizivir durante a gravidez.**

Trizivir e medicamentos similares podem causar efeitos secundários nos fetos. Se tomou Trizivir durante a gravidez, o seu médico pode pedir-lhe para efetuar análises ao sangue e outros testes de diagnóstico regulares para verificar o desenvolvimento da sua criança. Nas crianças cujas mães tomaram NRTIs durante a gravidez, o benefício da menor possibilidade de infecção pelo VIH é superior ao risco de sofrerem efeitos secundários.

### **Amamentação**

**As mulheres que são VIH positivas não devem amamentar** porque a infeção pelo VIH pode ser transmitida ao bebé através do leite materno. Uma pequena quantidade dos componentes de Trizivir pode também passar para o leite materno.

Se estiver a amamentar ou a pensar em amamentar:

**Fale com o seu médico imediatamente.**

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

**Trizivir pode provocar tonturas** e outros efeitos secundários que o tornam menos alerta.

**Não conduza nem utilize máquinas** a menos que se sintam bem.

## **3. Como tomar Trizivir**

**Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico.** Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

**Mantenha-se em contacto com o seu médico, e não pare de tomar Trizivir** sem consultar o seu médico.

### **Qual a quantidade a tomar**

**A dose habitual em adultos é um comprimido, duas vezes por dia.**

Cada comprimido de Trizivir deve ser tomado com intervalos de 12 horas.

Engula o comprimido inteiro com um pouco de água, sem mastigar. Trizivir pode ser tomado com ou sem alimentos.

### **Se tomar mais Trizivir do que deveria**

Se tomar demasiado medicamento acidentalmente, deve informar o seu médico ou farmacêutico ou contactar o serviço de urgência do hospital mais próximo para aconselhamento.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Trizivir**

Caso se esqueça de tomar uma dose de medicamento, deve tomá-la assim que se lembrar e continuar como anteriormente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

É importante que tome Trizivir regularmente porque a administração irregular poderá fazer com que não continue a funcionar contra a infeção pelo VIH e poderá aumentar o risco de reação de hipersensibilidade.

### **Se parar de tomar Trizivir**

Se parou de tomar Trizivir por qualquer motivo, particularmente porque pensa ter efeitos secundários ou por outra doença:

**Contacte o seu médico antes de o reiniciar.** O seu médico irá verificar se os seus sintomas estão relacionados com uma reação de hipersensibilidade. Se o seu médico pensar que estão relacionados, **ser-lhe-á pedido que nunca mais tome Trizivir ou qualquer outro medicamento que contenha abacavir (Kivexa, Triumeq ou Ziagen).** É importante que siga este conselho.

Nalguns casos, o seu médico pedir-lhe-á que reinicie Trizivir num local em que sejam facilmente acessíveis cuidados médicos, se necessário.

#### 4. Efeitos secundários possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

O tratamento com Trizivir causa frequentemente uma perda de gordura nas pernas, braços e face (lipoatrofia). Esta perda de gordura corporal tem demonstrado não ser totalmente reversível após a descontinuação da zidovudina. O seu médico deverá monitorizar os sinais de lipoatrofia. Informe o seu médico se notar qualquer perda de gordura das pernas, braços e face. Quando estes sinais ocorrem, Trizivir deve ser interrompido e o seu tratamento para o VIH deve ser alterado.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Ao tratar a infeção VIH nem sempre é possível saber se os efeitos indesejáveis que ocorrem são causados por Trizivir, por outros medicamentos que está a tomar simultaneamente ou pela infeção VIH. **Por esta razão, é muito importante que informe o seu médico sobre quaisquer alterações na sua saúde.**

Mesmo doentes que não têm o gene HLA-B\*5701 podem também desenvolver **uma reação de hipersensibilidade** (uma reação alérgica grave), descrita neste folheto no painel 'Reações de hipersensibilidade'. **É muito importante que leia e compreenda a informação sobre esta reação grave.**

**Para além dos efeitos secundários listados abaixo para Trizivir**, outras situações indesejáveis podem surgir durante o tratamento.

É importante ler a informação do outro lado deste folheto na secção "Outros possíveis efeitos secundários de Trizivir".

#### **Reações de hipersensibilidade**

**Trizivir** contém **abacavir** (que é também uma substância ativa em **Kivexa**, **Triumeq** e **Ziagen**). Abacavir pode causar uma reação alérgica grave conhecida como uma reação de hipersensibilidade. Estas reações de hipersensibilidade foram observadas mais frequentemente em pessoas a tomar medicamentos contendo abacavir.

#### **Quem pode sofrer estas reações?**

Qualquer um que esteja a tomar Trizivir pode sofrer uma reação de hipersensibilidade ao abacavir, que poderá colocar a vida em risco se continuarem a tomar Trizivir.

É mais provável que desenvolva essa reação se tiver um gene chamado **HLA-B (tipo 5701)** (contudo, mesmo que não tenha este tipo de gene continua a ser possível que desenvolva esta reação). Deverá ter sido testado para este gene antes de Trizivir lhe ser prescrito. **Se sabe que tem este tipo de gene, certifique-se que informa o seu médico antes de tomar Trizivir.**

Cerca de 3 a 4 em cada 100 doentes tratados com abacavir num ensaio clínico e que não tinham o gene HLA-B\*5701 desenvolveram uma reação de hipersensibilidade.

#### **Quais são os sintomas?**

Os sintomas mais comuns são:

- **febre** (temperatura elevada) e **erupção cutânea**.

Outros sintomas frequentes são:

- náuseas (sentir-se enjoado), vômitos (estar enjoado), diarreia, dor abdominal (estômago) e

cansaço intenso.

Outros sintomas incluem:

Dor muscular ou nas articulações, inchaço do pescoço, dificuldade em respirar, dor de garganta, tosse, dores de cabeça ocasionais, inflamação do olho (conjuntivite), úlceras (feridas) na boca, tensão arterial baixa, formigueiro ou adormecimento das mãos ou dos pés.

#### **Quando é que estas reações acontecem?**

As reações de hipersensibilidade podem começar em qualquer momento durante o tratamento com Trizivir, mas são mais prováveis durante as primeiras 6 semanas de tratamento.

#### **Contacte o seu médico imediatamente:**

- 1) **se apresentar erupção cutânea, OU**
  - 2) **se tiver sintomas de pelo menos DOIS dos seguintes grupos**
    - febre
    - dificuldade em respirar, dor de garganta ou tosse
    - náuseas ou vômitos, diarreia ou dor abdominal
    - cansaço acentuado ou dores ou sensação de mal-estar geral
- O seu médico poderá aconselhá-lo a parar de tomar Trizivir.**

#### **Se tiver parado de tomar Trizivir**

Caso tenha interrompido o tratamento com Trizivir devido a reação de hipersensibilidade, **NUNCA MAIS tome Trizivir ou qualquer outro medicamento contendo abacavir (Kivexa, Triumeq ou Ziagen)**, pois, em algumas horas, pode ocorrer diminuição da pressão arterial com risco de vida ou morte.

Se parou de tomar Trizivir por qualquer motivo, particularmente porque pensa ter efeitos secundários ou por outra doença:

**Contacte o seu médico antes de o reiniciar.** O seu médico confirmará se algum dos sintomas que teve poderá estar relacionado com esta reação de hipersensibilidade. Caso o seu médico considere que há possibilidade de relação causal, **será aconselhado a nunca mais tomar Trizivir ou qualquer medicamento contendo abacavir (Kivexa, Triumeq ou Ziagen)**. É importante que siga este conselho.

Ocasionalmente, desenvolveram-se reações de hipersensibilidade em pessoas que voltaram a tomar medicamentos contendo abacavir mas que só tinham tido um dos sintomas do Cartão de Alerta quando o pararam de tomar.

Muito raramente, doentes que tomaram medicamentos contendo abacavir no passado sem quaisquer sintomas de hipersensibilidade desenvolveram uma reação de hipersensibilidade quando começaram a tomar estes medicamentos novamente.

Nalguns casos, o seu médico pedir-lhe-á que reinicie Trizivir num local em que sejam facilmente acessíveis cuidados médicos, se necessário.

**Caso seja hipersensível a Trizivir, deve devolver todos os comprimidos de Trizivir não utilizados para que sejam apropriadamente destruídos.**

Aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico.

A embalagem de Trizivir inclui um **Cartão de Alerta** para o lembrar a si e aos profissionais de saúde sobre as reações de hipersensibilidade. **Destaque este cartão e mantenha-o sempre consigo.**

#### **Efeitos secundários muito frequentes**

Estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas:

- dores de cabeça
- sentir-se enjoado (*náuseas*)

### **Efeitos secundários frequentes**

Estes podem afetar **até 1 em 10** pessoas:

- reação de hipersensibilidade
- estar enjoado (*vomitar*)
- diarreia
- dores de estômago
- perda de apetite
- sentir-se tonto
- cansaço, falta de energia
- febre (temperatura elevada)
- sensação de mal-estar geral
- dificuldade em dormir (*insônia*)
- dores musculares e desconforto
- dores nas articulações
- tosse
- corrimento ou irritação nasal
- erupção cutânea
- queda de cabelo

Efeitos secundários frequentes que podem surgir nas análises sanguíneas são:

- uma contagem de glóbulos vermelhos baixa (*anemia*) ou uma contagem de glóbulos brancos baixa (*neutropenia ou leucopenia*)
- um aumento no nível das enzimas do fígado
- um aumento da quantidade de *bilirrubina* (uma substância produzida no fígado) que pode fazer a sua pele parecer amarela

### **Efeitos secundários pouco frequentes**

Estes podem afetar **até 1 em 100** pessoas:

- sentir-se com falta de ar
- gases (*flatulência*)
- comichão
- fraqueza muscular

Um efeito secundário pouco frequente que pode surgir nas análises sanguíneas é:

- diminuição do número de células envolvidas na coagulação sanguínea (*trombocitopenia*), ou em todos os tipos de células vermelhas (*pancitopenia*)

### **Efeitos secundários raros**

Estes podem afetar **até 1 em 1000** pessoas:

- doenças do fígado como icterícia, fígado gordo ou aumentado, inflamação (*hepatite*)
- acidose láctica (excesso de ácido láctico no sangue: *ver a próxima seção “Outros efeitos secundários possíveis de Trizivir”*)
- inflamação do pâncreas (*pancreatite*)
- dores no peito; doença do músculo cardíaco (*cardiomiopatia*)
- espasmos (convulsões)
- sentir-se deprimido ou ansioso, não ser capaz de se concentrar, sentir-se sonolento
- indigestão, perturbação do paladar
- alterações na cor das suas unhas, da sua pele, ou da pele do interior da sua boca
- uma sensação do tipo gripe – arrepios e suores
- sensação de picadas na pele (alfinetes e agulhas)
- sensação de fraqueza dos membros
- rutura do tecido muscular
- dormência
- urinar mais frequentemente
- aumento dos seios em homens

Efeitos secundários raros que podem surgir nas análises sanguíneas são:

- aumento de uma enzima chamada amilase
- falha da produção de novos glóbulos vermelhos pela medula óssea (*aplasia pura dos glóbulos vermelhos*)

### **Efeitos secundários muito raros**

Estes podem afetar **até 1 em 10.000** pessoas:

- erupção cutânea que pode formar bolhas e assemelhar-se a pequenos alvos (manchas escuras centrais cercadas por uma área mais pálida delimitada por um anel escuro) (*eritema multiforme*)
- uma erupção disseminada com bolhas e exfoliação da pele, particularmente ao redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (*síndrome de Stevens-Johnson*), e uma forma mais severa que provoca exfoliação da pele em mais de 30% da superfície do corpo (*necrólise epidérmica tóxica*)

**Se notar algum destes sintomas contacte o seu médico imediatamente.**

Um efeito secundário muito raro que pode surgir nas análises sanguíneas é:

- uma falha da medula óssea na produção de novos glóbulos vermelhos e brancos (*anemia aplástica*)

### **Se tiver efeitos secundários**

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, **informe o seu médico ou farmacêutico.**

### **Outros efeitos secundários possíveis de Trizivir**

Trizivir pode provocar o aparecimento de outras doenças durante o tratamento contra a infeção pelo VIH.

### **Sintomas de infeção e inflamação**

#### **Infeções antigas podem agravar-se**

Pessoas com infeção avançada pelo VIH (SIDA) têm um sistema imunitário debilitado e são mais propensas a desenvolver infeções graves (infeções oportunistas). Quando estas pessoas iniciam o tratamento, pode acontecer que infeções antigas e mascaradas se agravem, causando sinais e sintomas de inflamação. Estes sintomas são provavelmente devido ao sistema imunitário estar a ficar mais forte, de modo que o organismo começa a lutar contra estas infeções. Os sintomas normalmente incluem **febre**, e mais alguns dos seguintes:

- dor de cabeça
- dor de estômago
- dificuldade em respirar

Em casos raros, à medida que o sistema imunitário se torna mais forte, pode também atacar tecido corporal saudável (*doenças autoimunes*). Os sintomas das doenças autoimunes podem desenvolver-se vários meses após ter começado a tomar o medicamento para tratar a sua infeção pelo VIH. Os sintomas podem incluir:

- palpitações (batimento cardíaco rápido ou irregular) ou tremor
- hiperatividade (agitação e movimento excessivos)
- fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco

Se tiver quaisquer sintomas de infeção ou sinais de inflamação enquanto estiver a tomar Trizivir:

**Informe o seu médico imediatamente.** Não tome outros medicamentos para a infeção sem o conselho do seu médico.

### **A acidose láctica é um efeito secundário raro mas grave.**

Algumas pessoas a tomar Trizivir desenvolvem um problema chamado acidose láctica, em conjunto com um fígado aumentado.

A acidose láctica é provocada por uma acumulação de ácido láctico no organismo. É raro; se acontecer, normalmente desenvolve-se após poucos meses de tratamento. Pode colocar a vida em risco, provocando a falha de órgãos internos.

A acidose láctica é mais provável que se desenvolva em pessoas que têm doença do fígado ou em pessoas obesas (com um grande excesso de peso), especialmente em mulheres.

**Os sinais de acidose láctica incluem:**

- sentir-se enjoado (náuseas), estar enjoado (vomitar)
- dores de estômago
- sensação geral de mal-estar
- perda de apetite, perda de peso
- respiração profunda, rápida e difícil
- dormência ou fraqueza dos membros

Durante o seu tratamento, o seu médico irá monitorizá-lo em busca de sinais de acidose láctica. Se tiver qualquer um dos sintomas listados acima ou qualquer outro sintoma que o preocupe:

**Consulte o seu médico assim que possível.**

**Pode ter problemas com os seus ossos**

Alguns doentes em terapêutica combinada para o VIH desenvolvem uma doença óssea chamada osteonecrose. Com esta doença, parte do tecido ósseo morre, devido à redução do aporte de sangue ao osso. As pessoas podem ter maior probabilidade de desenvolver esta doença:

- se estiverem a tomar terapêutica combinada há muito tempo
- se estiverem também a tomar medicamentos anti-inflamatórios chamados corticosteroides
- se consomem álcool
- se o seu sistema imunitário estiver muito debilitado
- se tiverem excesso de peso.

**Os sinais de osteonecrose incluem:**

- rigidez nas articulações
- mal-estar e dores (especialmente na anca, joelho e ombro)
- dificuldade de movimentos.

Se notar qualquer um destes sintomas:

**Informe o seu médico.**

**Outros efeitos que podem aparecer nas análises sanguíneas**

Trizivir também pode causar:

- níveis elevados de ácido láctico no sangue, que em ocasiões raras podem provocar acidose láctica

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Trizivir**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Trizivir**

As substâncias ativas em cada comprimido revestido de Trizivir são: 300 mg de abacavir (sob a forma de sulfato), 150 mg de lamivudina e 300 mg de zidovudina.

Os outros componentes são: celulose microcristalina, carboximetilamido sódico e estearato de magnésio, no núcleo do comprimido. O revestimento do comprimido contém hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, laca de alumínio de indigotina e óxido de ferro amarelo.

### **Qual o aspeto de Trizivir e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película de Trizivir têm gravado “GX LL1” numa face e são azuis-esverdeados e oblongos. São acondicionados em embalagens contendo 60 comprimidos em blister ou 60 comprimidos em frasco, com fecho resistente à abertura por crianças.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holanda

### **Fabricante**

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

Ou

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **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](mailto: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](mailto: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](mailto:dk-info@gsk.com)

**Deutschland**

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

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
[estonia@gsk.com](mailto:estonia@gsk.com)

**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@viihealthcare.com](mailto:es-ci@viihealthcare.com)

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969  
[Infomed@viihealthcare.com](mailto:Infomed@viihealthcare.com)

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6 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](mailto:gskcyprus@gsk.com)

**Malta**

GlaxoSmithKline (Malta) Limited  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
[at.info@gsk.com](mailto: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  
[viiv.fi.pt@viihealthcare.com](mailto:viiv.fi.pt@viihealthcare.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](mailto:medical.x.si@gsk.com)

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 7312687

[lv-epasts@gsk.com](mailto:lv-epasts@gsk.com)**United Kingdom**

ViiV Healthcare UK Limited

Tel: + 44 (0)800 221441

[customercontactuk@gsk.com](mailto:customercontactuk@gsk.com)**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/YYYY}**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>