



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 5769

BUENOS AIRES, 11 AGO 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008454-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante de Viiv HEALTHCARE UK LIMITED, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada 3TC COMPLEX / LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 150 mg - ZIDOVUDINA 300 mg; aprobada por Certificado N° 46.958.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 5769

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 151 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada 3TC COMPLEX / LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 150 mg - ZIDOVUDINA 300 mg; aprobada por Certificado N° 46.958 y Disposición N° 1812/98, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante de Viiv HEALTHCARE UK LIMITED, cuyos textos constan de fojas 61 a 105.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1812/98 los prospectos autorizados por las fojas 61 a 75, de



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

"2014 - Año de Homaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 5769

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.958, en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008454-14-1

DISPOSICIÓN N°

js

5769

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...5769... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.958 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante de Viiv HEALTHCARE UK LIMITED, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: 3TC COMPLEX / LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 150 mg - ZIDOVUDINA 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1812/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-013658-97-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0629/09.-	Prospectos de fs. 61 a 105, corresponde desglosar de fs. 61 a 75.-

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



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

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante de Viiv HEALTHCARE UK LIMITED, Titular del Certificado de Autorización Nº 46.958 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....

11 AGO 2014

Expediente Nº 1-0047-0000-008454-14-1

DISPOSICIÓN Nº

5769

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

5769



PROYECTO DE PROSPECTO

3TC Complex®
LAMIVUDINA 150 mg
ZIDOVUDINA 300 mg
 Comprimidos recubiertos ranurados

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Zidovudina	300,00 mg
Lamivudina	150,00 mg
Celulosa microcristalina	269,62 mg
Glicolato de almidón sódico	22,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,25 mg
Estearato de magnesio	5,63 mg
Opadry blanco YS-1-7706-G.....	16,88 a 20,63 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antivirales de uso sistémico, de acción directa para el tratamiento de infecciones de VIH y combinaciones. (Código ATC: J05AR01).

INDICACIONES

3TC Complex® está indicado en terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

La lamivudina y la zidovudina son análogos de nucleósidos que tienen actividad frente al VIH. Además, la lamivudina tiene actividad frente al virus de la Hepatitis B (VHB). Ambos medicamentos son metabolizados intracelularmente a sus respectivas fracciones activas lamivudina-5'-trifosfato (TP) y 13 zidovudina-5'-TP respectivamente. Su principal mecanismo de acción es como terminador de cadena de la transcripción inversa viral. Lamivudina-TP y zidovudina-TP presentan actividad inhibitora selectiva frente a la replicación del VIH-1 y VIH-2 *in vitro*; lamivudina también es activa frente a aislados clínicos de VIH resistentes a zidovudina. Lamivudina en combinación con zidovudina presenta actividad sinérgica anti-VIH frente a aislados clínicos en cultivo celular.

La resistencia del VIH-1 a la lamivudina involucra el desarrollo de un cambio en el aminoácido M184V próximo al sitio activo de la transcriptasa reversa viral (TR). Esta variante aparece tanto *in vitro* como en pacientes infectados con VIH-1 bajo tratamiento antirretroviral conteniendo lamivudina. Los mutantes M184V exhiben una gran reducción de la sensibilidad a la lamivudina y muestran una disminución en la capacidad replicativa viral *in vitro*. Los estudios *in vitro* indican que los virus resistentes a la zidovudina aislados pueden volverse sensibles a la zidovudina cuando adquieren simultáneamente resistencia a la lamivudina. Sin embargo, la relevancia clínica de estos hallazgos no ha sido bien definida.

Los datos *in vitro* disponibles sugieren que a pesar del desarrollo de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina como parte del tratamiento antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy limitados y no permiten obtener conclusiones fiables al respecto. En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTIs activos que mantener el tratamiento con lamivudina. Por tanto, a pesar de la aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina sólo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros INTIs activos.

La resistencia cruzada conferida por la TR M184V es limitada dentro de la clase de los inhibidores nucleósidos de los agentes antirretrovirales. La zidovudina y la estavudina mantienen sus actividades antirretrovirales contra VIH-1 resistente a la lamivudina. El abacavir mantiene su actividad antirretroviral

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Barragán
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571



5769

contra el VIH-1 resistente a la lamivudina que solo presenta la mutación M184V. La mutación de la TR M184V muestra una disminución menor a 4 veces en la sensibilidad a la didanosina siendo el significado clínico de estos hallazgos desconocido. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* no han sido estandarizadas y los resultados pueden variar dependiendo de factores metodológicos.

Lamivudina manifiesta baja citotoxicidad hacia linfocitos de sangre periférica, líneas celulares conocidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y hacia una gran variedad de células progenitoras de médula ósea *in vitro*. La resistencia a los análogos de la timidina (uno de los cuales es la zidovudina) está bien caracterizada y es conferida por una acumulación progresiva de hasta seis mutaciones específicas en la transcriptasa inversa en los codones 41, 67, 70, 210, 215 y 219. Los virus adquieren resistencia fenotípica a los análogos de timidina a través de la combinación de mutaciones en los codones 41 y 215 o mediante la acumulación de al menos cuatro de las seis mutaciones. Estas mutaciones de los análogos de timidina aisladas no producen niveles elevados de resistencia cruzada con cualquiera de los otros nucleósidos, lo que permite el empleo posterior de cualquiera de los otros inhibidores de la transcriptasa inversa aprobados.

Dos patrones de mutaciones de resistencia a múltiples fármacos, el primero caracterizado por mutaciones en la transcriptasa inversa en los codones 62, 75, 77, 116 y 151 y el segundo que implica una mutación T69S y una inserción de seis pares de bases en la misma posición, resultan en resistencia fenotípica a AZT así como a los otros nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa autorizados. Cualquiera de estos dos patrones de mutaciones de resistencia a múltiples nucleósidos limita severamente las opciones terapéuticas futuras.

En estudios clínicos, la lamivudina en combinación con zidovudina ha demostrado una reducción en la carga viral VIH-1 e incrementos en el recuento de células CD4. Los datos correspondientes a los parámetros de eficacia indican que la lamivudina en combinación con zidovudina, da lugar a una reducción significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad.

Experiencia clínica

Estudios clínicos de lamivudina más zidovudina han demostrado una reducción de la carga viral VIH-1 e incrementos de células CD4. Los datos correspondientes a los parámetros de eficacia indican que lamivudina en combinación con zidovudina, dan lugar a una reducción significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad. La lamivudina y zidovudina han sido extensamente empleadas como parte de la terapia antirretroviral junto a otros agentes antirretrovirales de la misma clase (análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa) o de diferentes clases (inhibidores de proteasa, no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa).

La terapia antirretroviral múltiple que incluye lamivudina ha demostrado ser eficaz en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve), así como en pacientes que presentan virus con la mutación M184V.

Los estudios clínicos muestran que lamivudina más zidovudina retrasan la aparición de aislados resistentes a zidovudina en pacientes sin un tratamiento antirretroviral previo. Los pacientes que reciben lamivudina y zidovudina con o sin tratamientos antirretrovirales concomitantes adicionales y que ya tienen virus con la mutación M184V también sufren un retraso en la aparición de mutaciones que confieren resistencia a zidovudina y estavudina (Mutaciones de Análogos de Timidina, MATs).

Continúa investigándose la relación entre la sensibilidad *in vitro* de VIH a la lamivudina y zidovudina y la respuesta clínica al tratamiento.

La lamivudina a dosis de 100 mg una vez al día también ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por VHB (para detalles de los estudios clínicos, véase el prospecto de Heptodine®). Sin embargo, para el tratamiento de la infección por VIH, una dosis diaria de lamivudina 300 mg (en combinación con otros agentes antirretrovirales) ha mostrado eficacia.

No se ha estudiado específicamente lamivudina en pacientes VIH co-infectados con VHB.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Lamivudina y zidovudina son bien absorbidas por el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad oral de lamivudina en el adulto está comprendida entre un 80-85% y la de zidovudina, entre un 60-70%.

Un estudio de bioequivalencia comparó 3TC Complex® con los comprimidos de 3TC® 150 mg (lamivudina) y los de Retrovir® 300 mg (zidovudina), administradas al mismo tiempo. También se investigó el efecto de la comida sobre la velocidad y grado de absorción. Se demostró que 3TC Complex® era bioequivalente a los


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571



5769



comprimidos de lamivudina® 150 mg y de zidovudina 300 mg, por separado, cuando se administraron a sujetos en ayunas.

Luego de la administración de una dosis única de **3TC Complex®**, en voluntarios sanos, los valores medios (CV) de $C_{m\acute{a}x}$ para lamivudina y zidovudina fueron 1,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (32%) y 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (40%) respectivamente, y los valores correspondientes de ABC fueron 6,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (20%) y 2,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (29%), respectivamente. Los valores medios (rango) de $t_{m\acute{a}x}$ para lamivudina y zidovudina fueron de 0,75 (0,50 a 2,0) hs. y 0,50 (0,25 a 2,00) hs.; respectivamente. El grado de absorción de lamivudina y zidovudina (ABC_{int}) y los cálculos de la vida media, luego de la administración de **3TC Complex®** con la comida, fueron similares cuando se compararon con los obtenidos en los sujetos en ayunas, si bien la velocidad de absorción ($C_{m\acute{a}x}$, $t_{m\acute{a}x}$) fue menor.

Sobre la base de estos datos, **3TC Complex®** puede administrarse con o sin comida.

No se considera que la administración de los comprimidos triturados junto con una pequeña cantidad de comida semi-sólida o líquido afecte a la calidad farmacéutica, por lo que no se espera que pueda alterar la eficacia clínica. Esta conclusión está basada en los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos, y siempre y cuando el paciente ingiera inmediatamente el 100% del comprimido triturado.

Distribución

Los estudios con lamivudina y zidovudina por vía intravenosa demostraron que el volumen aparente medio de distribución fue 1,3 y 1,6 l/kg respectivamente. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal en la escala de dosis terapéuticas y un enlace limitado con la principal proteína plasmática, la albúmina ($\leq 36\%$ de la albúmina sérica *in vitro*). El enlace de la zidovudina con las proteínas plasmáticas es de 34-38%. No están previstas interacciones medicamentosas debidas al desplazamiento del punto de enlace.

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

Metabolismo

Lamivudina no es extensamente metabolizada: Más del 70% de la dosis se elimina por vía renal en forma inalterada. El metabolismo de lamivudina constituye una vía menor de eliminación. La depuración de lamivudina inalterada tiene lugar predominantemente por excreción renal. La probabilidad de interacciones medicamentosas metabólicas con lamivudina es baja debido a lo reducido del metabolismo hepático (5 a 10%) y lo bajo de su ligadura plasmática.

El 5'-glucurónido de zidovudina es el principal metabolito tanto en el plasma como en la orina y representa aproximadamente un 50-80% de la dosis administrada eliminada por excreción renal. Luego de la administración de zidovudina por vía intravenosa se ha identificado a la 3'-amino-3'-desoxitimidina (AMT) como uno de sus metabolitos.

Eliminación

La vida media de eliminación observada de lamivudina es 5 a 7 hs. La depuración sistémica media de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, siendo la depuración predominantemente renal (>70%) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Los estudios en pacientes con compromiso renal demuestran que la eliminación de lamivudina es afectada por la disfunción renal. Es preciso reducir la dosis para los pacientes con una depuración de la creatinina de menos de 50 ml/min (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

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

Farmacocinética en niños:

En niños mayores de 5 a 6 meses de edad, el perfil farmacocinético de zidovudina es similar al de adultos. La zidovudina presenta una buena absorción intestinal, y para todas las dosis estudiadas en adultos y niños, la biodisponibilidad fue del 60-74%, con una media del 65%. Los niveles de $C_{m\acute{a}x}^{ss}$ fueron de 4,45 μM (1,19 $\mu\text{g}/\text{ml}$) después de la administración de una dosis de 120 mg de zidovudina (en solución)/ m^2 de área de superficie corporal y de 7,7 μM (2,06 $\mu\text{g}/\text{ml}$) con dosis de 180 mg/m^2 de área de superficie corporal. La

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Larregue
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571

administración a niños de dosis de 180 mg/m² cuatro veces al día dio lugar a una exposición sistémica similar (ABC a las 24 hs: 40,0 h.µM o 10,7 h.µg/ml) a la obtenida con dosis de 200 mg, seis veces al día en adultos (40,7 h.µM o 10,9 h.µg/ml).

En seis niños de 2 a 13 años infectados por el VIH, se evaluó la farmacocinética de zidovudina en plasma mientras recibieron 120 mg/m² de zidovudina tres veces al día y de nuevo tras cambiar a 180 mg/m² dos veces al día. La exposición sistémica en plasma (ABC y C_{máx} diarios) fue equivalente para la pauta de dos veces al día con respecto a la pauta en que se administró la misma dosis diaria total repartida en tres tomas (Bergshoeff, 2004).

En general, la farmacocinética de lamivudina en pacientes pediátricos es similar a la de adultos. Sin embargo, la biodisponibilidad absoluta (aproximadamente 55-65%) se redujo en pacientes pediátricos de 12 años. Además los valores de depuración sistémica fueron mayores en los pacientes pediátricos más pequeños y disminuyeron con la edad, alcanzando los valores de adultos hacia los 12 años de edad. Debido a estas diferencias, la dosis recomendada de lamivudina para niños (de más de tres meses y que pesen menos de 30 kg) es de 4 mg/kg dos veces al día. Esta dosis permite alcanzar un ABC₀₋₁₂ comprendido entre aproximadamente 3.800 y 5.300 ng.h/ml. Hallazgos recientes indican que la exposición en niños < 6 años puede estar reducida en aproximadamente un 30% en comparación con la observada en otros grupos de edad. Se esperan datos adicionales para sustentar esta conclusión. Actualmente, los datos disponibles no sugieren que la lamivudina sea menos eficaz en este grupo de edad.

Farmacocinética del Embarazo

La farmacocinética de la lamivudina y la zidovudina fue similar a la observada en mujeres no embarazadas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **3TC Complex**[®] debe ser iniciado y supervisado por un profesional con experiencia en el tratamiento de la infección con el VIH.

Para asegurar la administración completa de la dosis, los comprimidos deben tragarse sin partir. Para aquellos pacientes con dificultades para tragar los comprimidos enteros, pueden partir los comprimidos y añadirlos a una pequeña cantidad de comida semi-sólida o de líquido, lo cual debe tomarse inmediatamente (Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- *Propiedades farmacocinéticas*).

3TC Complex[®] puede administrarse con o sin alimentos.

Adultos y adolescentes de al menos 30 kg de peso

La dosis recomendada de **3TC Complex**[®] es un comprimido dos veces al día.

Niños que pesan entre 21 kg y 30 kg

La dosis oral recomendada de **3TC Complex**[®] es de medio comprimido por la mañana y un comprimido entero por la noche.

Niños que pesan entre 14 kg y 21 kg

La dosis oral recomendada de **3TC Complex**[®] es de medio comprimido dos veces por día.

El régimen de dosis para pacientes pediátricos que pesan entre 14-30 kg está basado principalmente en un modelo farmacocinético y apoyado por datos de ensayos clínicos que utilizan los componentes individuales lamivudina y zidovudina. Puede tener lugar una sobreexposición farmacocinética de zidovudina, por lo que se recomienda un estrecho seguimiento de la seguridad en estos pacientes. Si aparece intolerancia gastrointestinal en pacientes entre 21 y 30 kg, se puede seguir una pauta de dosificación alternativa de medio comprimido dos veces al día para intentar mejorar la tolerancia.

3TC Complex[®] comprimidos no debe usarse en niños que pesen menos de 14 kg, puesto que las dosis no se pueden ajustar adecuadamente al peso del niño. En estos pacientes debe administrarse lamivudina y zidovudina en formulaciones separadas, de acuerdo a las recomendaciones de dosificación prescriptas para estos medicamentos.

Existen soluciones orales de lamivudina y zidovudina para estos pacientes y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.

Si estuviera indicado reducir la dosis de **3TC Complex**[®], o si hubiera que suspender uno de los componentes de **3TC Complex**[®] (lamivudina o zidovudina), pueden obtenerse preparados separados de lamivudina (**3TC**[®]) y zidovudina en forma de comprimidos y solución oral.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

As

Insuficiencia renal

Las concentraciones de lamivudina y zidovudina aumentan en pacientes con compromiso renal, debido a la disminución de la depuración. Por lo tanto, como pudiera ser necesario ajustar las dosis de estos fármacos, se recomienda usar los preparados de lamivudina y zidovudina por separado en pacientes con una función renal disminuida (depuración de creatinina ≤ 50 ml/min). Deberán consultarse los datos de prescripción completos para los dos preparados.

Insuficiencia hepática

Los pocos datos disponibles sobre pacientes con cirrosis indican que puede darse una acumulación de zidovudina en casos de compromiso hepático, debido a la disminución de la glucuronidación. Los datos obtenidos en pacientes con alteración hepática moderada a grave demuestran que la farmacocinética de la lamivudina no se ve afectada de manera significativa por la disfunción hepática. Como puede ser necesario ajustar la dosis de zidovudina, se recomienda administrar los dos preparados por separado a los pacientes con compromiso hepático serio. Deberán consultarse los datos de prescripción completos para los dos preparados.

Ajustes posológicos en pacientes con reacciones adversas hematológicas

Puede ser necesario ajustar la dosis de zidovudina si la hemoglobina desciende por debajo de 9 g/dl ó 5,59 mmol/l o si la cuenta de neutrófilos desciende por debajo de $1,0 \times 10^9/l$ (Ver **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Como no es posible ajustar la posología de **3TC Complex®**, deberán utilizarse los preparados de zidovudina y lamivudina por separado. El médico deberá consultar los datos sobre la prescripción de estos dos fármacos.

Posología en pacientes ancianos:

No hay datos específicos, no obstante, se aconseja un cuidado especial con este grupo de pacientes debido a los cambios relacionados con la edad, tales como la disminución de la función renal y los cambios de los parámetros hematológicos.

CONTRAINDICACIONES

3TC Complex® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a cualquier componente del preparado.

Zidovudina está contraindicada en pacientes con recuento de neutrófilos anormalmente bajos ($< 0,75 \times 10^9/l$) o niveles anormalmente bajos de hemoglobina ($< 7,5$ g/dl ó 4,65 mmol/l). Por lo tanto, **3TC Complex®** está contraindicado en estos pacientes (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En esta sección se incluyen advertencias y precauciones tanto de lamivudina como de zidovudina. No hay advertencias y precauciones adicionales respecto a la asociación de **3TC Complex®**.

Se recomienda que se utilicen preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina en los casos que requieran ajuste de dosis (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

En tales casos el profesional deberá realizar la prescripción individual de estos medicamentos.

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

Infecciones oportunistas

Los pacientes tratados con **3TC Complex®** o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben continuar bajo estricto seguimiento por parte de profesionales especializados en el tratamiento de la infección por VIH.

Transmisión del VIH: También debiera advertirse a los pacientes que la terapia antirretroviral actual, incluyendo **3TC Complex®** no ha demostrado prevenir el riesgo de transmisión del VIH a otras personas a través del contacto sexual o de sangre contaminada. Deben adoptar las precauciones apropiadas en forma permanente.

Reacciones adversas hematológicas

Puede presentarse anemia, neutropenia o leucopenia (generalmente secundaria a la neutropenia) en pacientes que estén recibiendo zidovudina. Esto suele ocurrir más frecuentemente a dosis mayores de



zidovudina (1.200-1.500 mg/día), en pacientes con la función medular reducida previa al tratamiento, especialmente con enfermedad avanzada por HIV. Por lo tanto deberán vigilarse cuidadosamente los parámetros hematológicos de los pacientes que reciben **3TC Complex®** (Ver **CONTRAINDICACIONES**). Estos efectos hematológicos no suelen observarse antes de 4-6 semanas de tratamiento. En el caso de los pacientes con una enfermedad del VIH sintomática avanzada, se recomienda realizar análisis de sangre por lo menos cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento, y por lo menos una vez al mes de allí en adelante.

En pacientes con enfermedad por VIH inicial, las reacciones hematológicas adversas son poco frecuentes. Dependiendo del estado global del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo, de uno a tres meses.

Puede ser necesario ajustar la posología de la zidovudina si hubiera una anemia severa o mielosupresión durante el tratamiento con **3TC Complex®**, o en pacientes con depresión preexistente de la médula ósea, por ej. con niveles de hemoglobina <9 g/dl (5,59 mmol/l) o recuento de neutrófilos <1.0 x 10⁹/l (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**). Como no es posible ajustar la dosis de **3TC Complex®**, deberán usarse la zidovudina y lamivudina por separado. Los médicos deberán consultar los datos sobre la prescripción de ambos fármacos.

Pancreatitis

Raramente, se han presentado casos de pancreatitis entre los pacientes tratados con lamivudina y zidovudina. No obstante, no está claro si fueron debidos a los fármacos o a la enfermedad del VIH subyacente. El tratamiento con **3TC Complex®** deberá interrumpirse inmediatamente si aparecieran signos o síntomas clínicos o anomalías de laboratorio, que indiquen pancreatitis.

Acidosis láctica

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

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

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

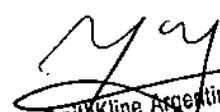
El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas.

Deberá tenerse precaución cuando se administren análogos de nucleósidos a pacientes (en especial mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes con hepatitis C concomitante y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial.

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

Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleótido y de nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido. Los principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertensión, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleótido o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, deben someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos y síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15671



Lipodistrofia

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTI). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados.

La evaluación clínica debe incluir la detección de signos de redistribución adiposa. Se deben considerar los niveles de lípidos en suero y glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los desórdenes lipídicos deben ser manejados clínicamente en forma apropiada (Ver **REACCIONES ADEVERSAS**).

Síndrome de reconstitución inmune

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

Enfermedad hepática

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de zidovudina en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos.

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

Si se interrumpe el tratamiento con **3TC Complex[®]** en pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB durante 4 meses, ya que la suspensión de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

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

Pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis C

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

Osteonecrosis

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

Interacciones

Debido a que **3TC Complex[®]** contiene lamivudina y zidovudina, cualquiera de las interacciones identificadas con estos fármacos individualmente puede aparecer con **3TC Complex[®]**. Los ensayos clínicos han demostrado que no hay interacciones clínicamente significativas entre lamivudina y zidovudina.

La zidovudina se metaboliza principalmente por las enzimas UGT, la administración concomitante con inductores o inhibidores de las enzimas UGT puede alterar la exposición a zidovudina. Lamivudina se elimina

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Barragán
Co-Directora Médica
M.P. 16574

ACS

por vía renal. La secreción renal activa de lamivudina en la orina es mediada a través de transportadores de cationes orgánicos (TCOs); la administración conjunta de lamivudina con inhibidores de TCO o fármacos nefrotóxicos puede aumentar la exposición a lamivudina.

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

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. La siguiente lista es representativa de las clases estudiadas.

Fármacos por área terapéutica	Interacción Cambio de media geométrica (%) (Mecanismo posible)	Recomendación relativa a la co- administración
MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES		
Didanosina/Lamivudina	Interacción no estudiada	No se requiere un ajuste de dosis.
Didanosina/Zidovudina	Interacción no estudiada	
Estavudina/Lamivudina	Interacción no estudiada	Combinación no recomendada.
Estavudina/Zidovudina	El antagonismo <i>in vitro</i> de la actividad anti-VIH entre estavudina y zidovudina puede provocar una disminución en la eficacia de ambos fármacos.	
MEDICAMENTOS ANTIINFECCIOSOS		
Atovaquona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles.
Atovaquona/Zidovudina (750 mg dos veces al día con los alimentos/200 mg tres veces al día)	Zidovudina ABC ↑ 33% Atovaquona ABC ↔	
Claritromicina/Lamivudina	Interacción no estudiada	Separar la administración de 3TC Complex® y claritromicina al menos 2 horas
Claritromicina/Zidovudina (500 mg dos veces al día/100 mg cada 4 horas)	Zidovudina ABC ↓ 12%	
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg en dosis única)	Lamivudina: ABC ↑ 40% Trimetoprima: ABC ↔ Sulfametoxazol: ABC ↔ (inhibición del transportador de cationes orgánicos)	No es necesario ajustar la dosis de 3TC Complex® , a menos que el paciente tenga insuficiencia renal (Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deben ser vigilados clínicamente. No se han estudiado dosis altas de trimetoprima/sulfametoxazol para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) y la toxoplasmosis, por lo que se debe evitar.
Trimetoprima/sulfametoxazol (Co-trimoxazol)/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
ANTIFÚNGICOS		
Fluconazol/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad por zidovudina (Ver REACCIONES ADVERSAS).
Fluconazol/Zidovudina (400 mg una vez al día/200 mg tres veces al día)	Zidovudina ABC ↑ 74% (inhibición UGT)	
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Rifampicina/Zidovudina (600 mg una vez al día/200 mg tres veces al día)	Zidovudina ABC ↓ 48% (inducción UGT)	
ANTICONSULSIVOS		
Fenobarbital/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Los datos son insuficientes para

Fenobarbital/Zidovudina	Interacción no estudiada. Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de zidovudina por inducción UGT.	recomendar un ajuste de dosis.
Fenitoína/Lamivudina	Interacción no estudiada	
Fenitoína/Zidovudina	Fenitoína ABC ↑↓	Monitorizar las concentraciones de fenitoína.
Ácido valproico/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Ácido valproico/Zidovudina (250 mg o 500 mg tres veces al día/100 mg tres veces al día)	Zidovudina ABC ↑ 80% (inhibición UGT)	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad por zidovudina (Ver REACCIONES ADVERSAS).
ANTI-HISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2 DE HISTAMINA)		
Ranitidina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa poco probable. Ranitidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	No se requiere un ajuste de dosis.
Ranitidina/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
Cimetidina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción clínicamente significativa poco probable. Cimetidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	No se requiere un ajuste de dosis.
CITOTÓXICOS		
Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada. La lamivudina <i>in vitro</i> inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre la lamivudina y la cladribina.	Por lo tanto, se desaconseja el uso concomitante de lamivudina con cladribina (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
OPIOIDES		
Metadona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	
Metadona/Zidovudina (30 a 90 mg una vez al día/200 mg cada 4 horas)	Zidovudina ABC ↑ 43% Metadona ABC ↔	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad por zidovudina (Ver REACCIONES ADVERSAS). El ajuste de la dosis de metadona es poco probable en la mayoría de los pacientes; ocasionalmente puede que sea necesario la re-evaluación de la metadona
URICOSÚRICOS		
Probenecid/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad por zidovudina (Ver REACCIONES ADVERSAS).

5769

Probenecid/Zidovudina (500 mg cuatro veces al día/2mg/kg tres veces al día)	Zidovudina ABC ↑106% (inhibición UGT)	
--	--	--

Abreviaturas: ↑= aumento; ↓= disminución; ↔= ningún cambio significativo; ABC= área bajo la curva de concentraciones en función del tiempo; C_{max}= concentración máxima observada; CL/F= Clearance oral aparente.

Se ha notificado exacerbación de anemia debido a la ribavirina cuando la zidovudina forma parte del régimen utilizado para tratar el VIH, aunque no se ha dilucidado el mecanismo exacto. No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina, debido a un mayor riesgo de anemia (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Se debe considerar sustituir la zidovudina en un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) si esto ya está establecido. Esto sería particularmente importante en pacientes con un historial conocido de anemia inducida por zidovudina.

El tratamiento concomitante, especialmente el tratamiento agudo, con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a zidovudina. Si es necesario el tratamiento concomitante con **3TC Complex**® y cualquiera de estos medicamentos, se debe tomar un cuidado especial en el seguimiento de la función renal y los parámetros hematológicos y, si es necesario, se debe reducir la dosis de uno o más medicamentos.

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

Embarazo

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH en mujeres embarazadas y en consecuencia, para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta los datos de los animales, así como la experiencia clínica en mujeres embarazadas. En este caso, el uso de zidovudina en mujeres embarazadas, con el posterior tratamiento de los recién nacidos, ha mostrado reducir la tasa de transmisión materno-fetal del VIH. La gran cantidad de datos sobre las mujeres embarazadas que tomaban lamivudina o zidovudina no indican toxicidad malformativa (más de 3.000 casos de exposición durante el primer trimestre, de los cuales más de 2.000 casos tuvieron exposición tanto a lamivudina como a zidovudina). El riesgo de malformaciones es poco probable en los seres humanos, en base a la moderada cantidad de datos mencionada.

Los principios activos de **3TC Complex**® pueden inhibir la replicación del ADN celular. En un estudio con animales la zidovudina ha demostrado ser carcinógeno transplacentario (Ver **Datos preclínicos sobre la seguridad**). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Para las pacientes co-infectadas con hepatitis que estén siendo tratadas con medicamentos que contengan lamivudina, como **3TC Complex**®, y posteriormente se queden embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una recurrencia de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina.

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

Lactancia

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria La Regue
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

Tanto la lamivudina como la zidovudina se excretan en leche materna a concentraciones similares a las encontradas en el suero. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos bajo ninguna circunstancia, a fin de evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

Ni la zidovudina ni la lamivudina han mostrado evidencia de deterioro de la fertilidad en estudios en ratas macho y hembra. No hay datos sobre su efecto en la fertilidad femenina humana. En hombres no se ha demostrado que la zidovudina afecta al recuento de espermatozoides, la morfología o la motilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y para manejar maquinaria

No se han realizado estudios para investigar el efecto de lamivudina o zidovudina sobre la capacidad para conducir o para trabajar con maquinaria.

Incompatibilidades:

No se ha comunicado ninguna incompatibilidad.

Datos Preclínicos de seguridad

Los efectos clínicamente importantes de lamivudina y zidovudina en combinación son anemia, neutropenia y leucopenia.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Ni la lamivudina ni la zidovudina son mutagénicas en pruebas con bacterias pero, como muchos análogos de nucleósido, inhiben la replicación del ADN celular en pruebas *in vitro* en mamíferos tales como el ensayo de linfoma de ratón. La lamivudina no ha mostrado actividad genotóxica en estudios *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas hasta 40-50 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos.

La zidovudina mostró efectos clastogénicos, en una prueba de micronúcleo con dosis repetidas por vía oral en ratones. Se ha observado que los linfocitos de sangre periférica de pacientes con SIDA tratados con zidovudina tienen un elevado número de lesiones cromosómicas.

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

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de una combinación de lamivudina y zidovudina.

En estudios de carcinogenicidad a largo plazo por vía oral realizados con ratas y ratones se mostró la ausencia del potencial carcinogénico de la lamivudina.

En estudios de carcinogenicidad con zidovudina por vía oral en ratones y ratas, se observaron tumores del epitelio vaginal de aparición tardía. Un estudio posterior de carcinogenicidad intravaginal confirmó la hipótesis de que los tumores vaginales se debían a la exposición local a largo plazo del epitelio del roedor a concentraciones elevadas de zidovudina no metabolizada en orina. No se observaron otros tumores relacionados con zidovudina de los dos sexos de ninguna de las especies.

Se han realizado además dos estudios de carcinogenicidad transplacentaria en ratones. En uno de los estudios, realizado por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, se administró zidovudina a las dosis máximas toleradas a ratones desde el día 12 al 18 de gestación. Un año después del nacimiento, hubo un incremento de la incidencia de tumores en el pulmón, hígado y aparato reproductor femenino de la descendencia expuesta al nivel de dosis más elevado (420 mg/kg de peso corporal al final de la gestación).

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

11
Gilead Sciences Argentina S.A.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

Si bien se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, estos datos sugieren que el riesgo de carcinogenicidad en humanos se ve compensado por el beneficio clínico potencial.

5769

En estudios de toxicidad en la reproducción se ha demostrado que la lamivudina origina un incremento en las muertes embrionarias tempranas en el conejo con exposiciones sistémicas relativamente bajas, comparables a las alcanzadas en humanos, pero no en la rata incluso con exposición sistémica muy elevada. La zidovudina presentó un efecto similar en ambas especies, pero sólo en el caso de exposiciones sistémicas muy elevadas. La lamivudina no fue teratogénica en los estudios con animales. A dosis tóxicas para las madres, la administración de zidovudina a ratas durante la organogénesis causó un aumento de la incidencia de malformaciones, pero no se observó evidencia de anomalías fetales con dosis menores.

REACCIONES ADVERSAS

Se han comunicado reacciones adversas durante el tratamiento de la enfermedad del VIH con lamivudina y zidovudina, por separado o en asociación. En muchos casos no se identificó si estuvieron relacionados con lamivudina, zidovudina o la amplia gama de fármacos utilizados para tratar la enfermedad del VIH, o si fueron consecuencia de la enfermedad subyacente.

Debido a que **3TC Complex**[®] contiene lamivudina y zidovudina, pueden aparecer reacciones adversas del mismo tipo y gravedad que las asociadas a cada uno de los compuestos. No hay evidencia de toxicidad adicional tras la administración conjunta de los dos compuestos.

Se han comunicado casos de acidosis láctica, a veces mortales, normalmente relacionada con hepatomegalia grave y esteatosis hepática, con el uso de análogos de nucleósidos (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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

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

A continuación se presentan las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento, clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Lamivudina

- *Trastornos de la sangre y sistema linfático:*

Poco frecuentes: Neutropenia, anemia (ambas ocasionalmente graves) y trombocitopenia.

Muy raras: Aplasia eritrocitaria pura.

- *Trastornos del sistema nervioso:*

Frecuentes: Cefalea, insomnio.

Muy raras: Neuropatía periférica (o parestesia).

- *Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:*

Frecuentes: Tos, síntomas nasales.

- *Trastornos gastrointestinales:*



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larraque
Co-Directora Técnica
M.P. 15573

Frecuentes: Náusea, vómito, dolor o calambres abdominales s y diarrea.
Raras: Pancreatitis, aumento de la amilasa sérica.

- *Trastornos hepatobiliares:*

Poco frecuentes: Aumento transitorio de las enzimas hepáticas (AST, ALT).

Raras: Hepatitis.

- *Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:*

Frecuentes: Erupción cutánea, alopecia.

Raras: Angioedema.

- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:*

Pocos frecuentes: Artralgia, trastornos musculares.

Raras: Rabdomiólisis.

- *Trastornos generales y de las condiciones del sitio de la administración:*

Frecuentes: Fiebre, letargo, fatiga.

Zidovudina

El perfil de reacciones adversas parece similar en adultos y adolescentes. Las reacciones adversas más graves incluyen anemia (puede requerir transfusiones), neutropenia y leucopenia. Estas reacciones aparecen más frecuentemente a las dosis más elevadas (1.200 a 1.500 mg/día) y en pacientes con una enfermedad del VIH avanzada (especialmente cuando hay malas reservas de médula ósea antes del tratamiento), y más especialmente en pacientes con recuento de células CD4 <100/mm³ (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). La incidencia de neutropenia también se observó incrementada en aquellos pacientes con recuento de neutrófilos, hemoglobina y niveles de vitamina B₁₂ disminuidos al iniciar el tratamiento con zidovudina.

- *Trastornos de la sangre y sistema linfático:*

Frecuentes: Anemia, neutropenia y leucopenia.

Poco frecuentes: Trombocitopenia y pancitonemia (con hipoplasia medular).

Raras: Aplasia eritrocitaria pura.

Muy raras: Anemia aplásica.

- *Trastornos metabólicos y nutricionales:*

Raras: Acidosis láctica en ausencia de hipoxemia, anorexia.

- *Trastornos psiquiátricos:*

Raras: Ansiedad y depresión.

- *Trastornos del sistema nervioso:*

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Mareos.

Raras: Insomnio, parestesia, somnolencia, pérdida de la agudeza mental, convulsiones.

- *Trastornos cardíacos:*

Raras: Cardiomiopatía.

- *Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:*

Poco frecuentes: Disnea.

Raras: Tos.

- *Trastornos gastrointestinales:*

Muy frecuentes: Náusea.

Frecuentes: Vómito, dolor abdominal y diarrea.

Poco frecuentes: Flatulencia.

Raras: Pigmentación de la mucosa oral, alteración del gusto y dispepsia. Pancreatitis.

- *Trastornos hepatobiliares:*

5769

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571



Frecuentes: Aumento de los niveles sanguíneos de las enzimas hepáticas y bilirrubina.
Raras: Trastornos hepáticos como hepatomegalia severa y esteatosis.

- *Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:*

Poco frecuentes: Erupción cutánea y prurito.

Raras: Pigmentación de las uñas y la piel, urticaria y sudoración.

- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:*

Frecuentes: Mialgia.

Poco frecuentes: Miopatía.

- *Trastornos renales y urinarios:*

Raras: Frecuencia urinaria.

- *Trastornos mamarios y del sistema reproductivo:*

Raras: Ginecomastia.

- *Trastornos generales y de las condiciones del sitio de administración:*

Frecuentes: Malestar.

Poco frecuentes: Fiebre, dolor generalizado y astenia.

Raras: Escalofríos, dolor en el pecho y síndrome similar a la gripe.

Los datos de estudios clínicos controlados con placebo y abiertos indican que la incidencia de náuseas y otros efectos adversos clínicos frecuentemente informados, disminuye con el tiempo durante las primeras semanas de tratamiento con zidovudina.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia de sobredosis con **3TC Complex®** es limitada.

No se han identificado síntomas o signos específicos tras una sobredosis aguda con zidovudina o lamivudina aparte de las enumeradas como reacciones adversas. No hubo fallecimientos y todos los pacientes se recuperaron.

En caso de sobredosis, se vigilará al paciente para determinar la toxicidad (Ver **REACCIONES ADVERSAS**) y se aplicará el tratamiento de soporte estándar que sea necesario. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque ello no se ha estudiado. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen tener un efecto limitado sobre la eliminación de zidovudina, sin embargo aumentan la eliminación del metabolito glucurónico. Para más detalles, el médico se remitirá a la información individual sobre prescripción de lamivudina y zidovudina.

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

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

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

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura inferior a los 30°C.

PRESENTACION

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos ranurados.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.958.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

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

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

5769

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larraque
Coordinadora Técnica
M.P. 15671



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

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

EMA Jul.2013

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

Logo GlaxoSmithKline
Logo ViV Healthcare

5769

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15471