



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

*"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"*

DISPOSICIÓN N° **1 6 8 6**

BUENOS AIRES, **20 FEB 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014843-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZETAVIDIN / LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 150 mg - ZIDOVUDINA 300 mg, aprobada por Certificado N° 48.276.

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

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



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° **686**

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

Que a fojas 206 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZETAVUDIN / LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 150 mg - ZIDOVUDINA 300 mg, aprobada por Certificado N° 48.276 y Disposición N° 6487/99, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., cuyos textos constan de fojas 52 a 55, 80 a 83 y 108 a 111, para los rótulos, de fojas 56 a 79, 84 a 107 y 112 a 135, para los prospectos y la información para el paciente de fojas 173 a 205.

AS  
FR



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 1686

ARTÍCULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6487/99 los rótulos autorizados por las fojas 52 a 55, los prospectos autorizados por las fojas 56 a 79 y la información para el paciente autorizada por las fojas 173 a 183, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTÍCULO 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° 48.276 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014843-14-1

DISPOSICIÓN N°

1685

Jfs

  
Dr. FEDERICO KASKI  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...1686... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.276 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: ZETAVUDIN / LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 150 mg – ZIDOVUDINA 300 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6487/99.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011934-98-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 6487/99.	Rótulos de fs. 52 a 55, 80 a 83 y 108 a 111, corresponde desglosar de fs. 52 a 55. Prospectos de fs. 56 a 79, 84 a 107 y 112 a 135, corresponde desglosar de fs. 56 a 79. Información para el paciente de fs. 173 a 205, corresponde desglosar de fs. 173 a 183.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., Titular del Certificado de Autorización N° 48.276 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de...**20 FEB 2015**.....

Expediente N° 1-0047-0000-014843-14-1

DISPOSICIÓN N° **1 6 8 6**

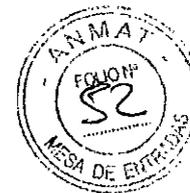
Jfs

  
**Dr. FEDERICO KASKI**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Laboratorios  
RICHMOND

ZETAVUDIN®



1588

**PROYECTO DE ROTULO**

**ZETAVUDIN®**  
**LAMIVUDINA 150 mg- ZIDOVUDINA 300 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**FORMULA CUALITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	150,00 mg
Zidovudina	300,00 mg
Almidón de maíz, celulosa microcristalina PH 102, PVP K 30, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, alcohol, hipromelosa 2910/5, polietilenglicol 6000, copovidona, dióxido de titanio, isopropanol, diclorometano.	c.s.

**PRESENTACION**

10 Comprimidos recubiertos.

**POSOLOGIA**

Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACION**

Conservar a una temperatura ambiente controlada.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N° 48.276**

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada





ZETAVUDIN<sup>S</sup>



1686

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital (1427)**  
**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:  
Laboratorio Donato, Zurlo & Cia  
Laboratorio Vicrofer

Acondicionado en:  
Laboratorio Argenpack  
Laboratorio Arcano

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

**Nota:** Igual texto para las presentaciones de 20, 30, 40 ,50 y 60 comprimidos recubiertos.



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodriguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

2



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

ZETAVUDIN<sup>®</sup>



1686

**PROYECTO DE ROTULO**

**ZETAVUDIN<sup>®</sup>**  
**LAMIVUDINA 150 mg- ZIDOVUDINA 300 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**FORMULA CUALITATIVA**

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	150,00 mg
Zidovudina	300,00 mg
Almidón de maíz, celulosa microcristalina PH 102, PVP K 30, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, alcohol, hipromelosa 2910/5, polietilenglicol 6000, copovidona, dióxido de titanio, isopropanolol, diclorometano.	c.s.

**PRESENTACION**

100 Comprimidos recubiertos.

**POSOLOGIA**

Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACION**

Conservar a una temperatura ambiente controlada.

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana-Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

3

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Eivira Zini  
Apoderada



ZETAVUDIN<sup>®</sup>



1 6 8 0

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO Nº 48.276**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital (1427)**

**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:  
Laboratorio Donato, Zurlo & Cia  
Laboratorio Vicrofer

Acondicionado en:  
Laboratorio Argenpack  
Laboratorio Arcano

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

**Nota:** Igual texto para la presentación de 500 comprimidos recubiertos para UHE.

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

4

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**ZETAVUDIN®**  
**LAMIVUDINA 150 mg- ZIDOVUDINA 300 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	150,00 mg
Zidovudina	300,00 mg
Almidón de maíz	60,0 mg
Celulosa microcristalina PH 102	136,00 mg
PVP K 30	38,00 mg
Croscarmelosa sódica	38,00 mg
Estearato de magnesio	8,00 mg
Talco	31,12 mg
Alcohol 96	0,17 mg
Hipromelosa 2910/5	7,52 mg
Polietilenglicol 6000	3,13 mg
Copovidona	0,85 mg
Dióxido de titanio	3,37 mg
Isopropanolol	0,25 mg
Diclorometano	0,085 mg

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

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



LABORATORIOS RICHMOND SACIF  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.581



LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



## 1. ¿QUÉ ES ZETAVUDIN® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Zetavudin® se utiliza en el tratamiento de la infección producida por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en adultos y adolescentes.

Zetavudin® contiene dos principios activos que se usan para el tratamiento de la infección producida por el VIH: lamivudina y zidovudina. Ambos pertenecen a un grupo de medicamentos antirretrovirales denominados inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs).

Zetavudin® no cura completamente la infección por VIH; reduce la cantidad de virus en el organismo y la mantiene en un nivel bajo. También aumenta el número de células CD4 en sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que desempeñan una importante función ayudando a su organismo a luchar contra la infección.

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

## 2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ZETAVUDIN®?

No tome Zetavudin®

- si es **alérgico** a lamivudina, zidovudina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si tiene un **recuento muy bajo de glóbulos rojos (anemia)** o un **nivel muy bajo de glóbulos blancos (neutropenia)**.

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

### Tenga especial cuidado con Zetavudin®

Algunas personas que toman Zetavudin® u otra combinación para el tratamiento de infecciones por VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- si alguna vez ha tenido una **enfermedad hepática**, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar Zetavudin® sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar)
- si tiene una **enfermedad renal**
- si tiene un **sobrepeso** importante (especialmente si es mujer)
- si es **diabético** y utiliza insulina.

Consulte a su médico si padece alguna de estas circunstancias. Su médico decidirá si los principios activos son adecuados para usted. Puede necesitar

11/6/88

pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento.

**Esté atento a los síntomas importantes.**

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras está tomando Zetavudin®.

**Proteja a otras personas**

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

**Uso de Zetavudin® con otros medicamentos**

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

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

**Los siguientes medicamentos no se deben usar junto con Zetavudin®:**

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

Informe a su médico si está siendo tratado con alguno de estos medicamentos.

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

Éstos incluyen:

- valproato sódico, para tratar la **epilepsia**
- interferón, para tratar **infecciones víricas**
- pirimetamina, para tratar la **malaria** y otras infecciones parasitarias



- dapsona, para prevenir la **neumonía** y tratar infecciones de la piel
  - fluconazol o flucitosina, para tratar **infecciones por hongos** como **Candida**
  - pentamidina o atovacuona, para tratar infecciones parasitarias como **NPC** (neumonía por *Pneumocystis carinii*)
  - anfotericina o cotrimoxazol (asociación de trimetoprim y sulfametoxazol), para tratar infecciones **por hongos y bacterias**
  - probenecid, para tratar la **gota** y condiciones similares, y administrado con algunos antibióticos para hacerlos más efectivos
  - **metadona**, usada como **sustitutiva de la heroína**
  - vincristina, vinblastina o doxorubicina, para tratar el **cáncer**.
- Informe a su médico** si está tomando alguno de los anteriores medicamentos.

#### **Algunos medicamentos interaccionan con Zetavudin®**

Éstos incluyen:

- **claritromicina**, un antibiótico

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

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

Informe a su médico si está tomando fenitoína. Su médico puede necesitar hacerle un seguimiento mientras esté tomando Zetavudin®.

#### **Embarazo**

Si está embarazada, si queda embarazada, o si está planeando quedar embarazada hable con su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar Zetavudin® tanto para usted como para su bebé.

Zetavudin® y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo.

Si queda embarazada mientras está tomando Zetavudin®, es posible que su bebé requiera un mayor control (incluyendo análisis de sangre) para asegurar que se está desarrollando con normalidad.

Niños cuyas madres tomaron INTIs (medicamentos como Zetavudin®) durante el embarazo, tuvieron un menor riesgo de ser infectados con el VIH. Este beneficio es mayor que el riesgo de sufrir efectos adversos.

#### **Lactancia**

**Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos**, porque la infección por VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna.

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

**Consulte con su médico inmediatamente.**



Laboratorios  
**RICHMOND**

ZETAVUDIN®

1686



### Conducción y uso de máquinas

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

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

### 3. CÓMO TOMAR ZETAVUDIN®

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

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

Si no puede tragar los comprimidos enteros, puede partirlos y mezclarlos con una pequeña cantidad de comida o bebida; tome toda la dosis inmediatamente.

### Mantenga un contacto regular con su médico

Zetavudin® ayuda a controlar su estado. Necesitará tomarlo todos los días para evitar que su enfermedad empeore. Puede continuar desarrollando otras infecciones y enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

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

### Cuánto tomar

#### Adultos y adolescentes de al menos 30 kg de peso

**La dosis normal de Zetavudin® es de un comprimido dos veces al día.**

Tome los comprimidos a intervalos regulares de tiempo, dejando pasar aproximadamente 12 horas entre cada comprimido.

#### Si toma más Zetavudin® del que debe

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

#### Si olvidó tomar Zetavudin®

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

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.581

5

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.  
Lic. Elyra Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**

ZETAVUDIN®

1 6 8 6



#### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

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

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

#### Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes:

- dolor de cabeza
- malestar (náuseas).

#### Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes:

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

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

- recuento bajo de glóbulos rojos (anemia) o recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia o

LABORATORIOS RICHMOND SACIF  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**

ZETAVUDIN®

1686



leucopenia)

- aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado
- aumento en la cantidad de bilirrubina en sangre (una sustancia producida en el hígado) que puede provocar un color amarillento de la piel.

#### **Efectos adversos poco frecuentes**

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes:

- dificultad para respirar
- gases (flatulencia)
- picor
- debilidad muscular.

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

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

#### **Efectos adversos raros**

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes:

- reacción alérgica grave que causa la hinchazón de la cara, lengua o garganta que puede causar dificultad al tragar o respirar
- alteraciones hepáticas, como ictericia, aumento del tamaño del hígado, hígado graso, inflamación (hepatitis)
- acidosis láctica
- inflamación del páncreas (pancreatitis)
- dolor en el pecho, enfermedad del músculo cardíaco (cardiomiopatía)
- ataques (convulsiones)
- sensación de depresión o ansiedad, dificultad para concentrarse, somnolencia
- indigestión, alteraciones del gusto
- cambios en el color de las uñas, de la piel o de las mucosas dentro de la boca
- sensación de gripe — escalofríos y sudoración
- sensación de hormigueo en la piel (pinchazos)
- sensación de debilidad en las extremidades
- rotura del tejido muscular
- entumecimiento
- micción frecuente

LABORATORIOS RICHMOND SACIF  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.581

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.  
Lic. Elyra Zini  
Apoderada



ZETAVUDIN®



686

- aumento del tamaño de los pechos en el hombre.
- Los efectos secundarios raros que pueden aparecer en los análisis de sangre son:
- aumento de una enzima llamada amilasa
  - fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos (aplasia pura de glóbulos rojos).

#### **Efectos adversos muy raros**

Pueden afectar hasta **1 de cada 10.000** pacientes:

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

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

#### **Si sufre efectos adversos**

**Informe a su médico o farmacéutico** si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

#### **Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH.**

Los **tratamientos combinados**, como Zetavudin®, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento para el VIH.

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

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen sistemas inmunológicos débiles y más probabilidad de sufrir infecciones graves (infecciones oportunistas). Cuando estas personas comienzan el tratamiento, se pueden encontrar con que infecciones antiguas, que estaban ocultas, se re-agudizan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son debidos probablemente a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que les permite combatir estas infecciones.

Además de estas infecciones oportunistas, también pueden desarrollarse trastornos autoinmunes (enfermedades que ocurren cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de empezar a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunes pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento. Si nota cualquier síntoma de infección u otros síntomas tales como debilidad muscular, debilidad en las manos y en los pies y que va hacia el tronco, palpitaciones, temblor o hiperactividad; por favor, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

LABORATORIOS RICHMOND SACIF  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.581

8

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada

Si aprecia cualquier síntoma de infección mientras está tomando Zetavudin® **Informe a su médico inmediatamente.** No tome ningún otro medicamento para la infección sin que su médico se lo aconseje.

**Su silueta corporal puede verse modificada.**

Las personas que toman un tratamiento combinado para el VIH pueden notar cambios en su silueta corporal, debido a cambios en la distribución de la grasa:

- Puede haber pérdida de grasa en las piernas, brazos y cara
- Puede haber aumento de la grasa en la barriga (abdomen), en el pecho o en órganos internos.
- Pueden aparecer acúmulos de grasa en la parte de atrás del cuello (joroba de búfalo).

En este momento se desconocen las causas y los efectos a largo plazo sobre la salud de estos acontecimientos. Si usted advierte cambios en su silueta corporal, **informe a su médico.**

**La acidosis láctica es un efecto adverso raro pero grave**

Algunas personas que toman Zetavudin®, u otros medicamentos similares (INTIs), desarrollan un trastorno denominado acidosis láctica, junto con un aumento del tamaño del hígado.

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

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

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

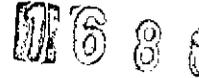
- respiración dificultosa, rápida y profunda
- somnolencia
- entumecimiento o debilidad de las extremidades
- malestar (náuseas), vómitos
- dolor de estómago.

Durante su tratamiento, su médico controlará cualquier signo que indique que puede estar desarrollando acidosis láctica. Si usted aprecia cualquiera de los síntomas mencionados anteriormente o le preocupa algún otro síntoma, **acuda a su médico tan pronto como le sea posible.**



Laboratorios  
**RICHMOND**

ZETAVUDIN®



### **Puede tener problemas con sus huesos**

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

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

### **Los signos de la osteonecrosis incluyen:**

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

Si aprecia cualquiera de estos síntomas, **informe a su médico.**

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

El tratamiento combinado para el VIH también puede causar:

- aumento de los niveles de ácido láctico en sangre, que en raras ocasiones puede derivar en una acidosis láctica
- aumento de los niveles de azúcar y grasas (triglicéridos y colesterol) en sangre
- resistencia a la insulina (por lo que si es diabético, puede que tenga que cambiar su dosis de insulina para controlar su nivel de azúcar en sangre).

### **CONSERVACION**

Conservar a una temperatura ambiente controlada.

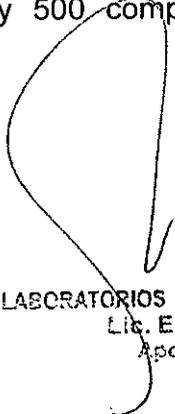
### **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 100, 50, 60, 100 y 500 comprimidos recubiertos, los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.



LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.581

10



LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**

ZETAVIDIN®  
**7686**



*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.*

*No se lo recomiende a otras personas."*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

**MEDICAMENTO AUTORIZADO  
POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN**

**Certificado N° 48.276**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital Federal (1427)**

Elaborado en:  
Laboratorio Donato, Zurlo & Cia  
Laboratorio Vicrofer

Acondicionado en:  
Laboratorio Argenpack  
Laboratorio Arcano

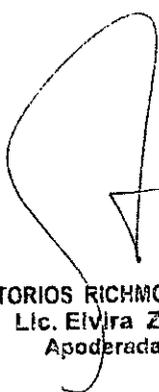
**D.T.: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.**

Fecha de la última revisión: ...../...../.....



LABORATORIOS RICHMOND SACIF  
Farm. Mariana C. Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.581

11



LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.  
Lic. Eivira Zini  
Apoderada

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**ZETAVUDIN<sup>®</sup>**  
**LAMIVUDINA 150 mg- ZIDOVUDINA 300 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	150,00 mg
Zidovudina	300,00 mg
Almidón de maíz	60,0 mg
Celulosa microcristalina PH 102	136,00 mg
PVP K 30	38,00 mg
Croscarmelosa sódica	38,00 mg
Estearato de magnesio	8,00 mg
Talco	31,12 mg
Alcohol 96	0,17 mg
Hipromelosa 2910/5	7,52 mg
Polietilenglicol 6000	3,13 mg
Copovidona	0,85 mg
Dióxido de titanio	3,37 mg
Isopropanolol	0,25 mg
Diclorometano	0,085 mg

**ACCION TERAPÉUTICA**

Antirretroviral.

**INDICACIONES**

Zetavudin<sup>®</sup> está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Código ATC: J05AR01

## ACCIÓN FARMACOLOGICA

### **Mecanismo de acción**

Lamivudina y zidovudina son análogos de nucleósidos que tienen actividad frente al VIH. Además, 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 zidovudina-5'-TP respectivamente. Su principal mecanismo de acción es como terminadores 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 lamivudina implica el desarrollo de un cambio de aminoácido en M184V cerca del centro activo de la transcriptasa inversa viral (TI). Esta variante se produce tanto *in vitro* como en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con un tratamiento antirretroviral que incluye lamivudina. Los mutantes M184V presentan una sensibilidad a lamivudina muy reducida y una capacidad replicativa viral disminuida *in vitro*. Estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a zidovudina pueden convertirse en sensibles a zidovudina cuando adquieren resistencia a lamivudina simultáneamente. Sin embargo, la relevancia clínica de dichos hallazgos sigue sin estar 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 TI M184V es limitada dentro de la clase de fármacos antirretrovirales análogos de nucleósidos. Zidovudina y estavudina mantienen su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistentes a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistente a lamivudina únicamente con la mutación M184V. La mutante TI M184V muestra un descenso <4 veces en la sensibilidad a didanosina; se desconoce la



Laboratorios  
RICHMOND

ZETAVIDIN<sup>®</sup>

1686



significación clínica de estos hallazgos. 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 timidina (uno de los cuales es zidovudina) está bien caracterizada y es conferida por una acumulación progresiva de hasta seis mutaciones específicas en la transcriptasa inversa VIH 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 VIH 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, dan lugar resistencia fenotípica a AZT así como a los otros INTI autorizados. Cualquiera de estos dos patrones de mutaciones de resistencia a múltiples nucleósidos limita severamente las opciones terapéuticas futuras.

#### **Experiencia clínica:**

En ensayos clínicos, 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 lamivudina en combinación con zidovudina, da lugar a una reducción significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad.

Lamivudina y zidovudina han sido extensamente empleadas como parte del tratamiento combinada antirretroviral junto a otros agentes antirretrovirales de la misma clase (INTIs) o de diferentes clases (IPs, no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa).

El tratamiento antirretroviral múltiple que incluye lamivudina se ha mostrado eficaz en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naive) 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

7

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mañana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15531

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elyra Zink  
Apoderada





Laboratorios  
RICHMOND

ZETAVUDIN®

1686



antirretroviral previa. 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 *in vitro* entre la sensibilidad del VIH a lamivudina y zidovudina y su respuesta clínica al tratamiento que contienen lamivudina/zidovudina.

Lamivudina a dosis de 100 mg una vez al día también se ha mostrado eficaz para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el VHB.

Sin embargo, para el tratamiento de la infección por el VIH únicamente ha mostrado eficacia una dosis diaria de lamivudina de 300 mg (en combinación con otros agentes antirretrovirales).

No se ha estudiado específicamente lamivudina en pacientes VIH coinfectados con VHB.

## FARMACOCINÉTICA

### -Absorción:

Lamivudina y zidovudina se absorben bien en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad de lamivudina por vía oral en adultos está comprendida normalmente entre el 80-85% y la de zidovudina entre el 60-70%.

Un estudio de bioequivalencia comparó Zetavudin® con lamivudina 150 mg y zidovudina 300 mg en comprimidos administrados juntos. También se estudió el efecto de los alimentos sobre la velocidad y grado de absorción. Zetavudin® demostró ser bioequivalente a lamivudina 150 mg y zidovudina 300 mg, administrados en comprimidos por separado, a individuos en ayunas.

Tras la administración de una dosis única de Zetavudin® en voluntarios sanos, los valores medios (CV) de C<sub>max</sub> para lamivudina y zidovudina fueron 1,6 µg/ml (32 %) y 2,0 µg/ml (40 %) respectivamente, y los valores correspondientes de AUC fueron 6,1 µg.h/ml (20 %) y 2,4 µg.h/ml (29 %), respectivamente. Los valores medios (rango) de t<sub>max</sub> para lamivudina y zidovudina fueron de 0,75 (0,50 - 2,00) horas y 0,50 (0,25 - 2,00) horas respectivamente. El grado de absorción (AUC<sub>∞</sub>) de lamivudina y zidovudina y las determinaciones de la semivida tras administrar Zetavudin® con alimentos fueron similares cuando se compararon con los obtenidos en personas en ayunas, aunque las velocidades de absorción (C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>) se habían enlentecido. Sobre la base de estos datos, Zetavudin® puede administrarse

8

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Eivira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND

ZETAVUDIN<sup>®</sup>

188



con o sin alimentos.

No se considera que la administración de los comprimidos triturados junto con una pequeña cantidad de comida semisólida 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 realizados con lamivudina y zidovudina administrados por vía intravenosa mostraron que el volumen aparente medio de distribución es 1,3 y 1,6 l/kg, respectivamente. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión limitada a la albúmina, la principal proteína plasmática ( $\leq 36\%$  a albúmina sérica *in vitro*). La unión a proteínas plasmáticas de zidovudina es del 34% al 38%. No se han previsto interacciones que impliquen desplazamiento del lugar de unión con Zetavudin<sup>®</sup>.

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

#### **-Metabolismo:**

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

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

#### **-Eliminación**

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



Laboratorios  
RICHMOND

ZETAVUDIN<sup>®</sup>

1686



renal, demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal.

Se precisa reducción de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina  $\leq 50$  ml/min. (En estudios realizados con zidovudina por vía intravenosa, la semivida plasmática terminal fue de 1,1 horas y el aclaramiento sistémico medio de 1,6 l/h/kg. Se estima que el aclaramiento renal de zidovudina es 0,34 l/h/kg, indicando la existencia de filtración glomerular y secreción tubular activa por los riñones. Las concentraciones de zidovudina se incrementan en pacientes con fallo renal avanzado.

Farmacocinética en niños: En niños mayores de 5-6 meses el perfil farmacocinético de zidovudina es similar al de adultos. 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<sub>ss</sub> máx fueron de 4,45  $\mu$ M (1,19  $\mu$ g/ml) después de la administración de una dosis de 120 mg de zidovudina (en solución)/m<sup>2</sup> y de 7,7  $\mu$ M (2,06  $\mu$ g/ml) con dosis de 180 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. La administración a niños de dosis de 180 mg/m<sup>2</sup> cuatro veces al día dio lugar a una exposición sistémica similar (AUC a las 24 horas: 40,0 h. $\mu$ M ó 10,7 h. $\mu$ g/ml) a la obtenida con dosis de 200 mg, seis veces al día en adultos (40,7 h. $\mu$ M ó 10,9 h. $\mu$ g/ml).

En seis niños de 2 a 13 años infectados por VIH, se evaluó la farmacocinética de zidovudina en plasma mientras recibieron 120 mg/m<sup>2</sup> de zidovudina tres veces al día y de nuevo tras cambiar a 180 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. La exposición sistémica en plasma (AUC y C<sub>máx</sub> 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. No obstante, la biodisponibilidad absoluta (aproximadamente 55-65 %) se redujo en pacientes pediátricos menores de 12 años. Además, los valores del aclaramiento sistémico 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 AUC<sub>0-12</sub> comprendido entre aproximadamente 3.800 y 5.300 ng.h/ml). Recientes hallazgos 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 están esperando datos adicionales relacionados con este hecho. Sin embargo, los datos actualmente disponibles no sugieren que lamivudina sea menos eficaz en este grupo de edad.

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

## POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH. Zetavudin® puede administrarse con o sin alimentos.

Para asegurar la administración completa de la dosis, los comprimidos deben tragarse sin partir. Los pacientes con dificultades para tragar los comprimidos enteros pueden partirlos y añadirlos a una pequeña cantidad de comida semisólida o líquido, la cual debe tomarse inmediatamente

Adultos y adolescentes de al menos 30 kg de peso: La dosis recomendada de Zetavudin® es de un comprimido dos veces al día.

*Ajustes de posología en pacientes con reacciones adversas hematológicas:* Puede ser necesario realizar un ajuste de dosis de zidovudina si el nivel de hemoglobina desciende por debajo de 9 g/dl ó 5,59 mmol/l o el recuento de neutrófilos desciende por debajo de  $1,0 \times 10^9/l$ . Para el resto de las poblaciones especiales, ver el ítem *Precauciones*.

Como el ajuste de dosis de Zetavudin® no resulta posible, deberán utilizarse preparados de zidovudina y lamivudina por separado. Los médicos deberán remitirse a la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Zidovudina está contraindicada en pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos ( $<0,75 \times 10^9/l$ ) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos ( $<7,5$  g/dl o 4,65 mmol/l); por consiguiente, Zetavudin® está contraindicado en estos pacientes.

## ADVERTENCIAS

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no

se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales relativas tanto a lamivudina como a zidovudina. No hay advertencias y precauciones adicionales relativas a la combinación Zetavudin<sup>®</sup>.

Cuando sea necesario ajustar la dosis, se recomienda administrar preparaciones de lamivudina y zidovudina por separado. En estos casos el médico deberá remitirse a la información de prescripción individual de estos medicamentos.

Se debe evitar el uso concomitante de estavudina y zidovudina.

### **Infecciones oportunistas**

Los pacientes que reciben Zetavudin<sup>®</sup> o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por consiguiente, los pacientes deberán permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de infección por el VIH.

### **Reacciones adversas hematológicas**

Se puede esperar la aparición de anemia, neutropenia y leucopenia (por lo general, secundaria a neutropenia) en pacientes tratados con zidovudina. Estos efectos aparecían más frecuentemente a las dosis más elevadas de zidovudina (1200-1500 mg/día) y en pacientes con la función medular reducida antes del tratamiento, especialmente con enfermedad avanzada por VIH. En consecuencia, los parámetros hematológicos se controlarán cuidadosamente en pacientes que reciben Zetavudin<sup>®</sup>. Estos efectos hematológicos no se observan por lo general antes de las cuatro a seis semanas de tratamiento. En pacientes con enfermedad por el VIH sintomática avanzada, se recomienda generalmente que se realicen pruebas sanguíneas al menos cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y al menos mensualmente posteriormente.

En pacientes con enfermedad por VIH inicial, es poco frecuente la aparición de reacciones adversas hematológicas. Dependiendo del estado general del paciente, pueden realizarse pruebas sanguíneas con menos frecuencia, por ejemplo, cada uno o tres meses. Además, puede requerirse ajustar la dosis de zidovudina si aparece anemia grave o mielosupresión durante el tratamiento con Zetavudin<sup>®</sup>, o en pacientes con depresión ya existente de médula ósea, por ejemplo con niveles de hemoglobina <9 g/dl (5.59 mmol/l) o recuento de neutrófilos <1,0 x 10<sup>9</sup>/l. Dado que el ajuste de dosis no es posible en Zetavudin<sup>®</sup>, se deben utilizar preparaciones de zidovudina y lamivudina por

separado. Los médicos deberán remitirse a los prospectos individuales de estos medicamentos.

**Pancreatitis:** En pacientes tratados con lamivudina y zidovudina, raramente han aparecido casos de pancreatitis. Sin embargo, no está claro si estos casos eran debidos al tratamiento antirretroviral o a la enfermedad por el VIH subyacente. El tratamiento con Zetavudin<sup>®</sup> deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anomalías de laboratorio indicativos de 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, fallo hepático o fallo 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 interferon 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 (hipertonia, 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 o 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.

### **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. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

### **Síndrome de Reconstitución Inmune**

Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (anteriormente denominado *Pneumocystis carinii* pneumonia). Cuando sea necesario se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) durante la reconstitución



Laboratorios  
RICHMOND

ZETAVUDIN<sup>®</sup>

1686



inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

### **Enfermedad hepática**

Si se utiliza lamivudina concomitantemente para el tratamiento del VIH y de la hepatitis B, en el prospecto correspondiente 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 antivírico concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto para estos fármacos.

Si se interrumpe el tratamiento con Zetavudin<sup>®</sup> en pacientes coinfectados 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 retirada 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 coinfectados con el virus de la hepatitis C**

No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con zidovudina debido al aumento del riesgo de anemia.

### **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.

Zetavudin<sup>®</sup> no debe tomarse con ningún otro medicamento que contenga lamivudina o medicamentos que contengan emtricitabina.

15

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Eivira Ziri  
Apoderada

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina.

## PRECAUCIONES

### **Interacciones con otras drogas y otras formas de interacción**

Zetavudin<sup>®</sup> contiene lamivudina y zidovudina, por lo tanto cualquiera de las interacciones identificadas para éstos individualmente, son relevantes para Zetavudin<sup>®</sup>. 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 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 no es exhaustiva, pero es representativa de las clases estudiadas.

Fármacos por área terapéutica	Interacción Cambio de media geométrica (%) (Mecanismo posible)	Recomendación relativa a la coadministración
<b>ANTIRRETROVIRALES</b>		
Didanosina/Lamivudina	Interacción no estudiada	No se requiere un ajuste de dosis.
Didanosina/Zidovudina	Interacción no estudiada	
Stavudina/Lamivudina	Interacción no estudiada	Combinación no recomendada
Stavudina/Zidovudina	El antagonismo <i>in vitro</i> de la actividad anti-VIH entre stavudina y zidovudina puede provocar una disminución en la eficacia de ambos fármacos.	



Laboratorios  
RICHMOND

ZETAVUDIN<sup>®</sup>

1686



<b>ANTIINFECCIOSOS</b>		
Atovacuona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles.
Atovacuona/Zidovudina (750 mg dos veces al día con los alimentos/200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑33% Atovacuona AUC ↔	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles.
Clarithromicina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Separar la administración de Zetavudin <sup>®</sup> y claritromicina al menos 2 horas
Clarithromicina/Zidovudina (500 mg dos veces al día/100 mg cada 4 horas)	Zidovudina AUC ↓12%	
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg en dosis única)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibición del transportador de cationes orgánicos)	No es necesario ajustar la dosis de Zetavudin, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal. Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deben ser vigilados clínicamente. No se han estudiado dosis altas de trimetoprima/sulfametoxazol para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) y la toxoplasmosis, por lo que se debe evitar.
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Zidovudina	Interacción no estudiada	
<b>ANTIFÚNGICOS</b>		
Fluconazol/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorear los signos de toxicidad por zidovudina.
Fluconazol/Zidovudina (400 mg una vez al día/200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑74% (inhibición UGT)	
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifampicina/Lamivudina	interacción no estudiada.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Rifampicina/Zidovudina (600 mg una vez al día/200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↓48% (inducción UGT)	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Fenobarbital/Lamivudina	Interacción no estudiada	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Fenobarbital/Zidovudina	Interacción no estudiada.  Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de zidovudina por inducción UGT.	
Fenitoína/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Monitorear las concentraciones de fenitoína.
Fenitoína/Zidovudina	Fenitoína AUC ↑↓	
Ácido valproico/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles.
Ácido valproico/Zidovudina	Zidovudina AUC ↑80%	



Laboratorios  
RICHMOND

ZETAVUDIN<sup>®</sup>

1686



(250 mg o 500 mg tres veces al día/100 mg tres veces al día)	(inhibición UGT)	Monitorear los signos de toxicidad por zidovudina.
<b>ANTI-HISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2 DE HISTAMINA)</b>		
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.
Cimetidina/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
<b>CITOTÓXICOS</b>		
Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada.  La lamivudina <i>in vitro</i> inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre la lamivudina y la cladribina.	Por lo tanto, se desaconseja el uso concomitante de lamivudina con cladribina.
<b>OPIOIDES</b>		
Metadona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorear los signos de toxicidad por zidovudina.
Metadona/Zidovudina (30 a 90 mg una vez al día/200 mg cada 4 horas)	Zidovudina AUC ↑43% Metadona AUC ↔	El ajuste de la dosis de metadona es poco probable en la mayoría de los pacientes; ocasionalmente puede que sea necesaria la re-evaluación de la metadona.



Laboratorios  
RICHMOND

ZETAVUDIN®



URICOSÚRICOS		
Probenecid/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorear los signos de toxicidad por zidovudina
Probenecid/Zidovudina (500 mg cuatro veces al día/2mg/kg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑106% (inhibición UGT)	

↑: aumento

↓: disminución

↔: ningún cambio significativo

AUC: área bajo la curva de concentraciones en función del tiempo

C<sub>máx</sub>: concentración máxima observada

CL/F= aclaramiento oral aparente

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

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, interferon, vincristina, vinblastina y doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a zidovudina. Si es necesario el tratamiento concomitante con Zetavudin® y cualquiera de estos medicamentos, entonces se debe tomar un cuidado especial en el seguimiento de la función renal y los parámetros hematológicos y, si es necesario, se debe reducir la dosis de uno o más medicamentos.

Los datos limitados de ensayos clínicos no indican un riesgo significativamente mayor de reacciones adversas a zidovudina con cotrimoxazol (véase la información anterior sobre interacciones relativas a lamivudina y cotrimoxazol), pentamidina en aerosol, pirimetamina y aciclovir a dosis utilizadas para profilaxis.

### **Pacientes pediátricos**

Zetavudin® 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 prescritas para

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

Para aquellos casos en que sea necesaria una interrupción del tratamiento con uno de los principios activos de Zetavudin<sup>®</sup> o bien una reducción de dosis, se dispone de preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina en comprimidos/cápsulas y solución oral.

### ***Insuficiencia renal***

Las concentraciones de lamivudina y zidovudina aumentan en pacientes con alteración renal debido a una disminución del aclaramiento. Por lo tanto, como puede precisarse un ajuste de la dosis, se recomienda que los preparados de lamivudina y zidovudina se administren por separado a pacientes con la función renal disminuida (aclaramiento de creatinina  $\leq 50$  ml/min). Los médicos deberán consultar el prospecto individual de cada uno de estos medicamentos.

### ***Insuficiencia hepática***

Los datos limitados de que se dispone en pacientes con cirrosis sugieren la posible acumulación de zidovudina en pacientes con alteración hepática debido a una disminución de la glucuronidación. Los datos obtenidos en pacientes con alteración hepática moderada a grave demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática. No obstante, como puede ser necesario ajustar la dosis de zidovudina, se recomienda que los preparados de lamivudina y zidovudina se administren por separado a pacientes con alteración hepática grave. Los médicos deberán consultar el prospecto individual de cada uno de estos medicamentos.

### ***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 a cada uno de ellos, 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.



Laboratorios  
RICHMOND

ZETAVUDIN<sup>®</sup>

1 6 8 6



Los principios activos de Zetavudin<sup>®</sup> pueden inhibir la replicación del ADN celular. En un estudio con animales la zidovudina ha demostrado ser carcinógeno transplacentario. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Para las pacientes coinfectadas con hepatitis que estén siendo tratadas con medicamentos que contengan lamivudina, como Zetavudin<sup>®</sup>, 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

#### **Lactancia**

Tanto lamivudina como zidovudina se excretan en leche materna a concentraciones similares a las encontradas en el suero. Como norma general, se recomienda que las madres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia con el 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.

#### **Empleo en geriatría**

No se dispone de datos específicos; sin embargo, se recomienda cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, tales como un descenso en la función renal y alteraciones en los parámetros hematológicos.

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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **Mutagenicidad, carcinogénesis y trastornos de la fertilidad**

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

### Mutagenicidad y carcinogenicidad

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

Lamivudina no ha mostrado actividad genotóxica en estudios *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas hasta 40-50 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos.

Zidovudina mostró efectos clastogénicos, en una prueba de micronúcleo con dosis repetidas por vía oral en ratones. 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 de mostró 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 de potencial carcinogénico de lamivudina.

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

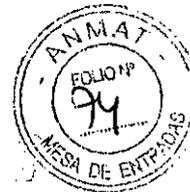
Se han realizado además dos estudios de carcinogenicidad transplacentaria en ratones. En uno de los estudios, realizado por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, se administró zidovudina a las dosis máximas toleradas a



Laboratorios  
RICHMOND

ZETAVUDIN<sup>®</sup>

168



ratones desde el día 12 al 18 de la gestación. Un año después del nacimiento, hubo un incremento en la incidencia de tumores en el pulmón, hígado y aparato reproductor femenino de la descendencia expuesta al nivel de dosis más elevado (420 mg/kg de peso corporal al final de la gestación).

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

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.

En estudios de toxicidad en la reproducción se ha demostrado que 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. Zidovudina presentó un efecto similar en ambas especies, pero sólo en el caso de exposiciones sistémicas muy elevadas. 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 causada por el VIH con lamivudina y zidovudina por separado o en combinación. Para muchos de ellos no está claro si están relacionados con lamivudina, zidovudina o con la amplia serie de medicamentos utilizados en el control de la enfermedad causada por el VIH o si son consecuencia de la enfermedad subyacente.

Como Zetavudin<sup>®</sup> contiene lamivudina y zidovudina, pueden aparecer reacciones adversas del mismo tipo y gravedad que las asociadas a cada uno

23

LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Mariana Rodríguez  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



de los compuestos. No hay evidencia de toxicidad adicional tras 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. 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 intraabdominal 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.

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.

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.

### Lamivudina

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.

#### **-Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

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

Muy raras: Aplasia eritrocitaria pura

#### **-Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Cefalea, insomnio

Muy raras: Neuropatía periférica (o parestesia)

**-Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: Tos, síntomas nasales

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea

Raras: Pancreatitis, aumento de la amilasa en suero

**-Trastornos hepatobiliares**

Poco frecuentes: Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT)

Raras: Hepatitis

**-Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Erupción cutánea, alopecia

Raras: Angioedema

**-Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Poco frecuentes: Artralgia, alteraciones musculares

Raras: Rabdomiolisis

**-Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: Fiebre, letargo, fatiga

**Zidovudina**

El perfil de reacciones adversas parece similar en adultos y adolescentes. Las reacciones adversas más graves incluyen anemia (que puede requerir transfusiones), neutropenia y leucopenia. Estas reacciones aparecen más frecuentemente con dosis más altas (1200-1500 mg/día) y en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH (especialmente cuando es escasa la reserva de médula ósea antes del tratamiento) y particularmente en pacientes con recuentos de células CD4 <100/mm<sup>3</sup>.

La incidencia de neutropenia se incrementó en aquellos pacientes cuyos recuentos de neutrófilos, niveles de hemoglobina y niveles séricos de vitamina B12 fueron bajos al comenzar el tratamiento con zidovudina.

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 ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**-Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Frecuentes: Anemia, neutropenia y leucopenia

Poco frecuentes: Trombocitopenia y pancitopenia (con hipoplasia medular)

Raras: Aplasia eritrocitaria pura

Muy raras: Anemia aplásica

**-Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Raras: Acidosis láctica en ausencia de hipoxemia, anorexia

Trastornos psiquiátricos

Raras: Ansiedad y depresión

**-Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Dolor de cabeza

Frecuentes: Mareo

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

**-Trastornos cardíacos**

Raras: Cardiomiopatía

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea

Raras: Tos

**-Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Náuseas

Frecuentes: Vómitos, dolor abdominal y diarrea

Poco frecuentes: Flatulencia

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

**-Trastornos hepato biliares**

Frecuentes: Aumento de los niveles en sangre de enzimas hepáticas y bilirrubina

Raras: Alteraciones hepáticas tales como hepatomegalia grave con esteatosis

**-Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Poco frecuentes: Erupción y prurito

Raras: Pigmentación de uñas y piel, urticaria y sudoración

**-Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Frecuentes: Mialgia

Poco frecuentes: Miopatía

**-Trastornos renales y urinarios**

Raras: Micción frecuente

**-Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Raras: Ginecomastia

**-Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: Malestar

Poco frecuentes: Fiebre, dolor generalizado y astenia

Raras: Escalofríos, dolor torácico y síndrome gripal

Los datos disponibles procedentes de estudios 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.

### **SOBREDOSIFICACION**

La experiencia de sobredosis con Zetavudin<sup>®</sup> 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 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 al prospecto individual de lamivudina y zidovudina.

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

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.  
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

### **CONSERVACION**

Conservar a una temperatura ambiente controlada.

### **PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 y 500 comprimidos recubiertos, los dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema medico actual.  
No se lo recomiende a otras personas."*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**



ZETAVUDIN<sup>®</sup>

1 6 8 6



**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N° 48.276**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Elcano 4938, Capital (1427)  
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:  
Laboratorio Donato, Zurlo & Cia  
Laboratorio Vicrofer

Acondicionado en:  
Laboratorio Argenpack  
Laboratorio Arcano

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

“Fecha de revisión última.....”