



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

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

DISPOSICIÓN Nº

2106

BUENOS AIRES,

04 MAR. 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000544-16-3 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 en el país de ViiV HEALTHCARE UK LTD., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada 3TC COMPLEX / LAMIVUDINA - ZIDOVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 150 mg - ZIDOVUDINA 300 mg, aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 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

UP



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

DISPOSICIÓN N°

2106

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

Que a fojas 179 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada 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 en el país de ViiV HEALTHCARE UK LTD., cuyos textos constan de fojas 3 a 17, 25 a 39 y 47 a 61, para los prospectos y de fojas 18 a 24, 40 a 46 y 62 a 68, para la información para el paciente.

UP
AS



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

DISPOSICIÓN N°

2106

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1812/98 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 17 y la información para el paciente autorizada por las fojas 18 a 24, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 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 e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000544-16-3

DISPOSICIÓN N°

2106

Jfs


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



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **2106** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 46.958 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante en el país de ViiV HEALTHCARE UK LTD., 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 Nº 1812/98.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-013658-97-2.

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|---|----------------------------------|--|
| Prospectos de información para el paciente. | Anexo de Disposición Nº 5769/14. | Prospectos de fs. 3 a'17, 25 a 39 y 47 a 61, corresponde desglosar de fs. 3 a 17. Información para el paciente de fs. 18 a 24, 40 a 46 y 62 a 68, corresponde desglosar de fs. 18 a 24.- |

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

UP
Jcc



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante en el país de ViiV HEALTHCARE UK LTD., Titular del Certificado de Autorización N° 46.958 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

04 MAR. 2016

Expediente N° 1-0047-0000-000544-16-3

DISPOSICIÓN N°

2106

Jfs

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

2106



PROYECTO DE PROSPECTO

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

04 MAR. 2016

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 antirretroviral combinada 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 (HBV). 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 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. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes ensayados: abacavir, didanosina y nevirapina). No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes testeados: abacavir, didanosina e interferón alfa).

La resistencia del VIH-1 a 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

A

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
CIRQUE A 3000
CO-DIRECTORA DE LA ACTIVIDAD
APODERADA

2106



contra el VIH-1 resistente a la lamivudina que solo presenta la mutación M184V. El mutante a 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 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 de resistencia cruzada de alto nivel 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, 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.

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 combinada 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, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos).

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 HBV (para detalles de los estudios clínicos, véase el prospecto de Heptodine®). Sin embargo, para el tratamiento de la infección por VIH, sólo la 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 HBV.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Lamivudina y zidovudina se absorben bien a nivel del 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 comprimidos de lamivudina 150 mg y de zidovudina 300 mg, por separado, cuando se administraron a sujetos en ayunas.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18421
APODERADA

2106 S

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 $\mu\text{g/ml}$ (32%) y 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (40%) respectivamente, y los valores correspondientes de ABC fueron 6,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (20%) y 2,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (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 una unión limitada con la principal proteína plasmática, la albúmina (<36% de la albúmina sérica *in vitro*). La unión de la zidovudina con las proteínas plasmáticas es de 34-38%. No están previstas interacciones medicamentosas debidas al desplazamiento del punto de unión.

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

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 menor o igual a 50 ml/min (Ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

En los estudios con zidovudina por vía intravenosa, la vida media plasmática terminal promedio fue de 1,1 horas y la depuración sistémica media fue de 1,6 l/h/kg. 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 $C_{ss\ m\acute{a}x}$ fueron de 4,45 μM (1,19 $\mu\text{g/ml}$) 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 $\mu\text{g/ml}$) con dosis de 180 mg/ m^2 de área de superficie corporal. La administración a niños de dosis de 180 mg/ m^2 cuatro veces al día dio lugar a una exposición sistémica

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Schepelina
CO-DIRECTORA TÉCNICA N° P 18434
APODEADA

2106



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 menos 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 promedio 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 médico con experiencia en el tratamiento de la infección con el VIH.

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

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**).

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 tres 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.

Insuficiencia renal

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
C/Andrés B. 3000 Ciudad de Buenos Aires
CO-DIRECTOR TÉCNICO TEL: 54 11 4384 10484
APODERADA

2106



Las concentraciones de lamivudina y zidovudina aumentan en pacientes con compromiso renal, debido a la disminución de la depuración. Por lo tanto, como puede 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. Sin embargo, 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

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 para prevenir la transmisión, conforme a las directrices nacionales.

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.

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 altas 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scassa
CO-DIRECTORA TÉCNICA N° 18464
ALICERÍA

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 general 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 $<1.0 \times 10^9/l$ (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 la información de 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 al tratamiento antirretroviral o a la enfermedad del VIH subyacente. Se deberá interrumpir el tratamiento con **3TC Complex®** 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.

Se deberá interrumpir el tratamiento con análogos de nucleósidos 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 cualquier paciente (en especial mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes coinfectados con hepatitis C y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial.

Se debe vigilar de cerca a los pacientes que tienen un riesgo mayor.

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 efectos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos efectos son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, 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.

Lipodistrofia

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA N.º 18404
 APODERADA

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 lipotrofia 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 ADVERSAS**).

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 y/o generalizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (*Pneumocystis carinii pneumonia*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado e iniciar tratamiento cuando sea necesario.

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.

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 HBV 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 dificultar para moverse.

3TC Complex® no debe tomarse con ningún otro medicamento que contenga lamivudina o medicamentos que contengan emtricitabina.

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

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. La 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.

La lamivudina y la zidovudina no son metabolizadas significativamente por las enzimas del citocromo P450 (tales como CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6), 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 debe ser considerada exhaustiva y 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 POSOLÓGIA 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 |



GilvaSmithKline Argentina S.A
 Claudia A. Scarsone
 CO-DIRECTORA TÉCNICA S.P. 18464
 APODERADA

2106



| | | |
|--|---|---|
| Fluconazol/Zidovudina (400 mg una vez al día/200 mg tres veces al día) | Zidovudina ABC ↑74% (inhibición UGT) | clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorear los signos de toxicidad por zidovudina (Ver REACCIONES ADVERSAS). |
| 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) | |
| ANTICONVULSIVOS | | |
| 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 ABC ↑↓ | |
| Ácido valproico/Lamivudina | Interacción no estudiada. | Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorear los signos de toxicidad por zidovudina (Ver REACCIONES ADVERSAS). |
| Ácido valproico/Zidovudina (250 mg o 500 mg tres veces al día/100 mg tres veces al día) | Zidovudina ABC ↑ 80% (inhibición UGT) | |
| 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. |
| Cimetidina/ Zidovudina | Interacción no estudiada. | |
| 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. | 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 |
| Metadona/Zidovudina (30 a 90 mg una vez al día/200 mg cada 4 horas) | Zidovudina ABC ↑ 43% Metadona ABC ↔ | |

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scusserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODESADA

| | | |
|---|---------------------------------------|---|
| | | 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. Monitorear los signos de toxicidad por zidovudina (Ver REACCIONES ADVERSAS). |
| 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

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 gran 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 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

Tanto la lamivudina como la zidovudina se excretan en leche materna a concentraciones similares a las encontradas en el suero.

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

210



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

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

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no 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 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 incorporó 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 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 ratones desde el día 12 al 18 de gestación. Un año después del nacimiento, hubo un aumento 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).

ClavoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

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. 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 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 agregada 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:*

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserone
CO-DIRECTORA TÉCNICA N.º P. 18454
APODERADA

2106



Frecuentes: Tos, síntomas nasales.

- *Trastornos gastrointestinales:*

Frecuentes: Náusea, vómitos, dolor o calambres abdominales y diarrea.

Raras: Pancreatitis, aumento de la amilasa sérica.

- *Trastornos hepatobiliares:*

Poco frecuentes: Aumento transitorio de las enzimas hepáticas (TGO, TGP).

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 altas (1.200 a 1.500 mg/día) y en pacientes con una enfermedad por VIH avanzada (especialmente cuando es escasa la reserva 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, niveles de hemoglobina y niveles séricos 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 pancitopenia (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: Vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Poco frecuentes: Flatulencia.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scarserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA (C.P. 18431)
APODEADA

2106



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

- *Trastornos hepatobiliares:*

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia.

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.

Claudia A. Scaserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA N.º 18494
APODEADA

2.106



"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.
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.

SmPC EMA septiembre 2015
Fecha de última revisión:...../...../..... Disp. N°.....

Logo GlaxoSmithKline
Logo ViiV Healthcare

AS

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 2431
APODERADA

2106

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Venta bajo receta archivada
Consulte a su médico

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.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es **3TC Complex®** y para qué se utiliza

3TC Complex® se utiliza para tratar la infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en adultos y niños.

3TC Complex® tiene dos ingredientes activos que se usan para tratar la infección por VIH: lamivudina y zidovudina. Ambos pertenecen a un grupo de medicamentos antirretrovirales llamados *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)*

3TC Complex® no cura la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en su cuerpo y lo mantiene en un nivel bajo. También aumenta el número de células CD4 en la sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que son importantes para ayudar a su cuerpo a combatir las infecciones.

No todas las personas responden al tratamiento con **3TC Complex®** de la misma manera. Su médico vigilará la efectividad de su tratamiento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **3TC Complex®**

No tome **3TC Complex®**:

- si Ud. es **alérgico** a la lamivudina o zidovudina, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene un **número de glóbulos rojos muy bajo (anemia)** o un **número de globulos blancos muy bajo (neutropenia)**.

→ Si cree que algo de esto le aplica, **consulte a su médico.**

G'axoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

FS



Tenga especial precaución con 3TC Complex®

Algunas personas que toman 3TC Complex® u otros tratamientos combinados para el VIH tienen mayor riesgo de experimentar efectos adversos serios. Ud. necesita estar informado de los riesgos adicionales:

- si alguna vez tuvo **enfermedad del hígado**, incluyendo hepatitis B o C (si Ud. tiene hepatitis B no deje de tomar 3TC Complex® sin consejo de su médico, ya que su hepatitis puede recrudecer)
- si tiene **enfermedad de los riñones**.
- si tiene un **sobrepeso** serio (especialmente si es mujer)
- si Ud. es **diabético** y usa insulina.

→ **Si algo de esto le aplica, consulte a su médico.** Su médico decidirá si estos ingredientes activos son adecuados para Ud. Usted puede necesitar controles extra, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento. Ver sección 4 para más información.

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por VIH desarrollan otras condiciones, que pueden ser serias. Ud. necesita conocer los signos y síntomas importantes mientras toma 3TC Complex®. Lea la información "Otros posibles efectos secundarios de la terapia combinada para el VIH" en la Sección 4 de este prospecto.

Proteja a otras personas

La infección por VIH se propaga por contacto sexual con alguien que tiene la infección, o por contacto con sangre infectada (por ejemplo, compartiendo jeringas). Ud. puede contagiar el VIH aún mientras toma este medicamento, aunque el riesgo se reduce con la terapia antirretroviral efectiva.

Hable con su médico sobre las precauciones necesarias para evitar infectar otras personas.

Otros medicamentos y 3TC Complex®

Dígale a su médico o farmacéutico si Ud. está tomando otros medicamentos, o si ha tomado alguno recientemente, incluyendo los medicamentos herbarios y los de venta libre.

Recuerde avisarle a su médico o farmacéutico si Ud. comienza a tomar algún medicamento nuevo mientras toma 3TC Complex®.

Los siguientes medicamentos no deben usarse junto con 3TC Complex®:

- Otros medicamentos que contienen lamivudina, para tratar **la infección por VIH o por hepatitis B.**
- Emtricitabina, **para tratar la infección por VIH.**
- Estavudina o zalcitabina, **para tratar la infección por VIH.**
- Ribavirina o inyecciones de ganciclovir para tratar **infecciones virales.**
- Altas dosis de **cotrimoxazol**, un antibiótico.
- Cladribina, usado para tratar la **leucemia de células vellosas.**

→ **Consulte con su médico** si está siendo tratado con alguno de estos medicamentos.

Algunos medicamentos pueden hacer más probable que usted tenga efectos adversos, o empeorar los efectos adversos.

Estos incluyen:

- Valproato sódico, para tratar la **epilepsia.**
- Interferón, para tratar **infecciones virales.**
- Pirimetamina, para tratar la **malaria** y otras infecciones parasitarias.
- Dapsona, para prevenir la **neumonía** y tratar infecciones en la piel.
- Fluconazol y flucitosina, para tratar **infecciones por hongos**, como **Cándida.**
- Pentamidina o atovaquona, para tratar infecciones parasitarias como la **neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP).**
- Anfotericina o cotrimoxazol, para tratar **infecciones fúngicas o bacterianas.**
- Probenecid, para tratar la **gota** y condiciones similares, y tomado con ciertos antibióticos para hacerlos más efectivos.
- **Metadona**, usada como sustituto de la **heroína.**
- Vincristina, vinblastina o doxorubicina, para tratar el **cáncer.**

→ **Consulte con su médico** si está siendo tratado con alguno de estos medicamentos.

Algunos medicamentos interactúan con 3TC Complex[®], entre ellos:

- **Claritromicina**, un antibiótico. Si Ud. está tomando claritromicina, tome su dosis al menos dos horas antes o después de **3TC Complex[®]**.
- **Fenitoína**, para tratar la **epilepsia**. Hable con su médico si está tomando fenitoína. Su médico puede necesitar monitorearlo mientras toma **3TC Complex[®]**.

Embarazo

Si usted está embarazada, o se embaraza, o está planeando quedar embarazada hable con su médico acerca de los riesgos y beneficios suyos y de su bebé de tomar **3TC Complex[®]**.

3TC Complex[®] y otros medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los niños por nacer. Si Ud. queda embarazada mientras toma **3TC Complex[®]**, su bebé puede necesitar controles adicionales (incluyendo análisis de sangre) para asegurarse de que se desarrolla con normalidad.

Los niños cuyas madres tomaron NRTIs (medicamentos como **3TC Complex[®]**) durante el embarazo tuvieron un menor riesgo de estar infectados con VIH. Este beneficio es mayor al riesgo de tener efectos adversos.

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con **3TC Complex[®]** comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

Lactancia

La mujeres VIH positivas no debe amamantar, ya que la infección por VIH puede ser transmitida al bebé a través de la leche materna.

Una pequeña cantidad de los componentes de **3TC Complex[®]** también puede pasar a la leche materna. Si Ud. está amamantando o pensando en amamantar:

→ **Hable con su médico de inmediato.**

Se aconseja a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con **3TC Complex[®]** comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

Conducción y uso de máquinas

3TC Complex[®] puede hacer que se sienta mareado y puede tener otros efectos adversos que reduzcan su atención.

→ **No conduzca ni maneje maquinaria**, a menos que se sienta bien.

3. Cómo tomar 3TC Complex[®]

Siempre tome este medicamento como se lo indicó su médico o farmacéutico. Hable con su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Trague los comprimidos de **3TC Complex[®]** con agua. **3TC Complex[®]** puede tomarse con o sin alimentos. Si no puede tragar los comprimidos enteros, Ud. puede triturar los comprimidos y mezclarlos con una pequeña cantidad de agua o alimento, y tome toda la dosis inmediatamente.

Tenga contacto regular con su médico.

3TC Complex[®] ayuda a controlar su enfermedad. Ud. necesita continuar tomándolo a diario para evitar que se enfermedad empeore. Ud. todavía puede desarrollar otras infecciones y enfermedades ligadas a la infección por VIH.

→ **Siga en contacto con su médico, y no deje de tomar 3TC Complex[®]** sin el consejo de su médico.

Cuánto tomar

Adultos y adolescentes de 30 kg o más.

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

Tome el comprimido de **3TC Complex[®]** a intervalos regulares de aproximadamente 12 horas entre tomas.

Niños que pesan entre 21 y 30 kg

La dosis usual de inicio de **3TC Complex[®]** es medio comprimido tomado a la mañana y un comprimido entero tomado a la noche.



210



Niños que pesan entre 14 y 21 kg

La dosis usual de inicio de 3TC Complex es medio comprimido a la mañana y medio comprimido a la noche.

Para niños que pesan menos de 14 kg se debe tomar lamivudina y zidovudina (los ingredientes de 3TC Complex®) por separado.

Si toma más 3TC Complex® del que debe

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

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

Si olvidó tomar 3TC Complex®

Si olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Luego continúe su tratamiento como antes.

→ **No tome una dosis doble** para compensar una dosis olvidada.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento 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 3TC Complex® 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 3TC Complex®, se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento combinado para el VIH.

Es importante que lea la información bajo el título "Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH" en esta sección.

Efectos adversos muy frecuentes

Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 10 personas:**

- Dolor de cabeza
- Nausea

Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar a **1 de cada 10 personas:**

- Vómitos
- Diarrea
- Dolor de estómago
- Pérdida del apetito
- Mareo
- Cansancio, falta de energía
- Fiebre
- Malestar general
- Dificultad para dormir (*insomnio*)
- Dolor y molestias musculares
- Dolor articular
- Tos
- Irritación y congestión nasal
- Erupción en la piel
- Pérdida de cabello (*alopecia*)

Gilaxo S.M. Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA I.P. 18484
APODERADA

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

- Bajo número de glóbulos rojos (*anemia*) o de glóbulos blancos (*neutropenia o leucopenia*)
- Un aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado.
- Un aumento en la *bilirrubina* en sangre (una sustancia producida por el hígado) que puede hacer que su piel se vea amarilla.

Efectos adversos poco frecuentes

Estos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- Falta de aire
- Flatulencia (*gases*)
- Picazón
- Debilidad muscular

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

- Disminución en el número de células que actúan en la coagulación conocidas como plaquetas (*trombocitopenia*) o de todos los tipos de células sanguíneas (*pancitopenia*)

Efectos adversos raros

Pueden afectar hasta a 1 de cada 1000 personas:

- Reacciones alérgicas serias que causan hinchazón del rostro, lengua o garganta, que puede causar problemas para tragar o respirar.
- Desórdenes del hígado, como ictericia, agrandamiento del hígado o hígado graso, inflamación (*hepatitis*)
- Acidosis láctica (*ver la próxima sección, "Otros posibles efectos de la terapia combinada para el VIH"*).
- Inflamación del páncreas (*pancreatitis*)
- Dolor de pecho, enfermedad del músculo cardíaco (*cardiomiopatía*)
- Convulsiones
- Depresión o ansiedad, falta de concentración, somnolencia.
- Indigestión, alteración del gusto.
- Cambios en el color de las uñas, piel o la piel dentro de la boca.
- Síntomas similares a la gripe- escalofríos, sudoración.
- Sensación de hormigueo en la piel (*pinchazos*)
- Sensación de debilidad en las extremidades.
- Daño del tejido muscular.
- Entumecimiento.
- Aumento de la frecuencia de micción.
- Aumento de mamas en los hombres.

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

- Aumento de una enzima llamada amilasa.
- Falla de la médula ósea de producir nuevos glóbulos rojos (*aplasia eritrocitaria pura*)

Efectos adversos muy raros

Pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas:

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

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

Si Ud. tiene efectos adversos

→Consulte a su médico o farmacéutico si alguno de sus efectos adversos se vuelve serio o molesto, o si nota cualquier efecto no mencionado en este prospecto.

Otros efectos adversos posibles del tratamiento combinado para el VIH

Los tratamientos combinados, como 3TC Complex®, pueden producir que se desarrollen otros trastornos durante el tratamiento para el VIH.

Viejas infecciones se pueden reactivar

Las personas con infección avanzada por VIH (SIDA) tienen un sistema inmune débil, y son más propensos a desarrollar infecciones serias (infecciones oportunistas). Cuando estas personas comienzan un



tratamiento, pueden encontrar que viejas infecciones ocultas se reactivan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son probablemente causados por el fortalecimiento del sistema inmune, cuando el cuerpo comienza a combatir estas infecciones.

Además de las infecciones oportunistas, pueden ocurrir desórdenes autoinmunes (cuando el sistema inmune ataca tejido sano del cuerpo) cuando se toman medicamentos para tratar la infección por VIH. Los desórdenes autoinmunes pueden ocurrir muchos meses luego de comenzar el tratamiento. Si Ud. nota algún síntoma de infección u otros síntomas tales como debilidad muscular, debilidad que comienza en las manos y pies y que se mueve hacia el tronco, palpitaciones, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico inmediatamente para buscar el tratamiento necesario.

Si Ud. tiene cualquier síntoma de infección mientras toma **3TC Complex®**:

Consulte con su médico inmediatamente. No tome otros medicamentos para la infección sin el consejo de su médico.

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 el abdomen, en el pecho o en órganos internos.
- Pueden aparecer acúmulos de grasa en la parte de atrás del cuello (joroba de búfalo).

No se sabe aún que provoca esos cambios, o si tienen efectos a largo plazo en su salud.

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 **3TC Complex®** 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 después de unos pocos meses de tratamiento. Puede resultar potencialmente mortal, 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 tiene cualquiera de los síntomas mencionados anteriormente o le preocupa algún otro síntoma:

Acuda a su médico tan pronto como le sea posible.

Problemas de huesos

Algunas personas en tratamiento combinado para el VIH desarrollan una condición que se llama *osteonecrosis*. En esta afección, partes del tejido óseo mueren debido al menor aporte de sangre a los huesos. Las personas pueden ser más propensas a padecer esta afección:

- si han tomado un tratamiento combinado durante un largo tiempo
- si también están tomando 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

- molestias y dolores (especialmente en la cadera, rodilla u hombro)
 - dificultad de movimiento.
- Si nota alguno de estos síntomas:
→ **Informe a su médico.**

Otros efectos que se pueden aparecer en los análisis de sangre

La terapia combinada para el VIH puede también causar:

- Niveles aumentados de ácido láctico en la sangre, que en raras ocasiones puede llevar a acidosis láctica.
- Niveles aumentados de azúcar y grasas (triglicéridos y colesterol) en sangre.
- Resistencia a la insulina (si Ud. es diabético puede necesitar cambiar la dosis de insulina para controlar su azúcar en sangre)

5. Conservación de 3TC Complex®

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

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y el frasco. Conservar a una temperatura inferior a los 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de 3TC Complex:

Los ingredientes activos son lamivudina y zidovudina.

Los otros ingredientes son: Celulosa microcristalina; Glicolato de almidón sódico; Dióxido de silicio coloidal; Estearato de magnesio; Opadry blanco YS-1-7706-G.

Presentación:

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos ranurados.

"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.

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.

SmPC EMA septiembre 2015

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

Logo GlaxoSmithKline

Logo ViiV Healthcare

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scascerra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 19464
APODERADA