



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-119204838-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-119204838-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GSK BIOPHARMA ARGENTINA S.A., representante 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 / ZIDOVUDINA – LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ZIDOVUDINA 150 mg – LAMIVUDINA 300 mg; aprobado por Certificado N° 46.958.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma GSK BIOPHARMA ARGENTINA S.A., representante de VIIV HEALTHCARE UK LTD., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada 3TC COMPLEX / ZIDOVUDINA – LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ZIDOVUDINA 150 mg – LAMIVUDINA 300 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-127854828-APN-DERM#ANMAT ; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-127854894-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.958, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de 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.

EX-2023-119204838-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.11.28 05:52:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.28 05:52:26 -03:00

3TC COMPLEX
LAMIVUDINA 150 mg
ZIDOVUDINA 300 mg
Comprimidos recubiertos ranurados
Administración oral

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

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido de 150 mg/300 mg contiene 0,945 mg de sodio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antivirales de uso sistémico, de acción directa para el tratamiento de infecciones de VHI 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 MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Lamivudina y zidovudina son análogos nucleosídicos 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 terminador de cadena de la transcripción reversa 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 del VIH resistentes a zidovudina. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes testeados: 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 (RT, por sus siglas en inglés). Esta variante aparece tanto *in vitro* como en pacientes con infección por VIH-1 bajo tratamiento antirretroviral conteniendo lamivudina. Los mutantes M184V exhiben una gran reducción de la sensibilidad a lamivudina y muestran una disminución en la capacidad replicativa viral *in vitro*. Los estudios *in vitro* indican que los virus resistentes a zidovudina aislados pueden volverse sensibles a zidovudina cuando adquieren simultáneamente resistencia a 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 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTI, por sus siglas en inglés) que mantener el

tratamiento con lamivudina. Por lo 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 NRTI activos.

La resistencia cruzada conferida por la RT M184V es limitada dentro de la clase de los inhibidores nucleosídicos de los agentes antirretrovirales. Zidovudina y estavudina mantienen sus actividades antirretrovirales contra el VIH-1 resistente a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral contra el VIH-1 resistente a lamivudina que solo presenta la mutación M184V. El mutante a RT M184V muestra una disminución menor a 4 veces en la sensibilidad a 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 variedad de células progenitoras de la 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 reversa del 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 reversa aprobados.

Dos patrones de mutaciones de resistencia a múltiples fármacos, el primero caracterizado por mutaciones en la transcriptasa reversa del 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 nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa inversa aprobados. 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 del 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. Lamivudina y zidovudina han sido extensamente empleadas como parte de la terapia combinada antirretroviral junto a otros agentes antirretrovirales de la misma clase (NRTI) o de diferentes clases (inhibidores de la proteasa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa).

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 individuos sin un tratamiento antirretroviral previo. Los sujetos 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, (TAMs, por sus siglas en inglés)].

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

Lamivudina a dosis de 100 mg una vez al día también ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por VHB (para detalles de los estudios clínicos, véase el prospecto de lamivudina para hepatitis B). 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 con VIH co-infectados con VHB.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Lamivudina y zidovudina se absorben bien a nivel del tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad oral de lamivudina en adultos está comprendida entre un 80-85% y para zidovudina, entre un 60-70%.

Un estudio de bioequivalencia comparó 3TC COMPLEX con los comprimidos de lamivudina 150 mg y los de zidovudina 300 mg, administrados al mismo tiempo. También se estudió 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 zidovudina 300 mg, por separado, cuando se administraron a sujetos en ayunas.

Luego de la administración de una dosis única de 3TC COMPLEX, en voluntarios sanos, los valores medios (CV) de $C_{m\acute{a}x}$ para lamivudina y zidovudina fueron 1,6 $\mu\text{g/ml}$ (32%) y 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (40%) respectivamente, y los valores correspondientes de AUC 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 2,00) horas y 0,50 (0,25 a 2,00) horas respectivamente. El grado de absorción de lamivudina y zidovudina (AUC_{inf}) 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 fisicoquímicos y farmacocinéticos, 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 es de 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 zidovudina con las proteínas plasmáticas es del 34% a 38%. No están previstas con 3TC COMPLEX interacciones que impliquen el desplazamiento del sitio de unión.

Los datos demuestran que lamivudina y zidovudina penetran en el 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 horas 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 y su relación con la eficacia clínica.

Metabolismo

El metabolismo de lamivudina constituye una vía menor de eliminación. El clearance 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 (5-10%) y la baja unión plasmática.

El 5'-glucurónido de zidovudina es el principal metabolito tanto en plasma como en 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 de 18 a 19 horas. El clearance sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con clearance predominantemente renal (>70%) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Los estudios en pacientes con insuficiencia renal demuestran que la eliminación de lamivudina es afectada por la disfunción renal. Es preciso reducir la dosis para los pacientes con un clearance de creatinina menor o igual a 30 ml/min (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

En los estudios con zidovudina por vía intravenosa, la vida media plasmática terminal promedio fue de 1,1 horas y el clearance sistémico medio fue de 1,6 l/h/kg. Se calcula que el clearance renal de 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 5-6 meses de edad, 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 $C_{ss\ m\acute{a}x}$ 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 similar (AUC 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 de edad con infección por VIH, se evaluó la farmacocinética de zidovudina en plasma mientras recibían 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 (AUC y C_{máx} diarios) del régimen de dos veces al día parecía equivalente a los de la misma dosis diaria total administrada en tres dosis divididas (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 menores de 12 años de edad. Además los valores de clearance 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 (mayores de tres meses de edad y que pesen menos de 30 kg) es de 4 mg/kg dos veces al día. Esta dosis permite alcanzar un AUC₀₋₁₂ promedio comprendido entre aproximadamente 3.800 y 5.300 ng.h/ml. Hallazgos recientes indican que la exposición en niños <6 años de edad 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 lamivudina sea menos eficaz en este grupo de edad.

Farmacocinética del Embarazo

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con 3TC COMPLEX debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por 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 que pesen al menos 30 kg

La dosis recomendada de 3TC COMPLEX es un comprimido dos veces al día.

Niños que pesen 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 pesen de 14 kg a 21 kg

La dosis oral recomendada de 3TC COMPLEX es de medio comprimido dos veces por día.

El régimen de dosificación para pacientes pediátricos que pesen entre 14-30 kg está basado principalmente en un modelo farmacocinético y apoyado por datos de estudios 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 que pesen 21-30 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, ya 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 y zidovudina en forma de comprimidos y solución oral.

Insuficiencia renal

Las concentraciones de lamivudina y zidovudina aumentan en pacientes con insuficiencia renal, debido a la disminución del clearance (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). 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 insuficiencia renal grave (clearance de creatinina ≤ 30 ml/min). Los médicos deben consultar la información de prescripción individual de estos medicamentos.

Insuficiencia hepática

Los pocos datos disponibles sobre pacientes con cirrosis indican que puede darse una acumulación de zidovudina en casos de insuficiencia hepática, debido a la 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 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 insuficiencia hepática seria. Los médicos deben consultar la información de prescripción individual de estos medicamentos.

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. Los médicos deben consultar la información de prescripción individual de estos medicamentos.

Posología en pacientes de edad avanzada

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 alguno de los excipientes.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

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

En tales casos el médico deberá consultar la información de 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) y en pacientes con la función medular reducida previa al tratamiento, especialmente con enfermedad avanzada por VIH. Por lo tanto deberán vigilarse cuidadosamente los parámetros hematológicos de los pacientes que reciben 3TC COMPLEX (Ver **CONTRAINDICACIONES**). Estos efectos hematológicos no suelen observarse antes de 4-6 semanas de tratamiento. En el caso de los pacientes con enfermedad por VIH sintomática avanzada, generalmente 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, cada uno a tres meses.

Puede ser necesario ajustar la posología de 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 ejemplo con niveles de hemoglobina <9 g/dl (5,59 mmol/l) o recuento de neutrófilos <1,0 x 10⁹/l (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Como no es posible ajustar la dosis de 3TC COMPLEX, se deben usar preparaciones de zidovudina y lamivudina por separado. Los médicos deben consultar la información de prescripción individual de estos medicamentos.

Pancreatitis

Raramente, se han presentado casos de pancreatitis en 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 zidovudina 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 zidovudina si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas.

Deberá tenerse precaución cuando se administre zidovudina a cualquier paciente (en especial mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes 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 luego de la exposición *in útero*

Los análogos de nucleótidos y de nucleósidos pueden impactar en un grado variable en la función mitocondrial, lo cual es más pronunciado con estavudina, didanosina y zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativos expuestos *in útero* y/o post-parto a análogos de nucleósido; éstos se referían principalmente a regímenes conteniendo zidovudina. Las principales reacciones adversas reportadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos efectos fueron a menudo transitorios. Raramente se han notificado trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si esos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos deben ser tenidos en cuenta para cualquier niño expuesto *in útero* a análogos de nucleótidos y de nucleósidos, que presente hallazgos clínicos severos de etiología desconocida, particularmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Lipoatrofia

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con la pérdida de grasa subcutánea, que ha sido relacionada con la toxicidad mitocondrial. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa, que es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, puede no ser reversible cuando se cambia a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes deben ser evaluados regularmente para detectar signos de lipoatrofia durante el tratamiento con zidovudina y los medicamentos

que contienen zidovudina (3TC COMPLEX y TRICIVIR). Se debe cambiar el tratamiento a un régimen alternativo si existe sospecha de desarrollo de lipoatrofia.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorear los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes con infección por VIH con deficiencia inmune severa al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (CART, por sus siglas en inglés), 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* (llamada neumonía PCP). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado e iniciar tratamiento cuando sea necesario.

También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) 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 (VHB), en la información para prescribir de lamivudina para hepatitis B 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 medicamentos.

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

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

Pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis C

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

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (CART), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión 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.

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 medicamentosas**).

Administración en sujetos con insuficiencia renal moderada

Los pacientes con un clearance de creatinina entre 30 y 49 ml/min que reciben 3TC COMPLEX pueden experimentar una exposición a lamivudina (AUC) de 1,6 a 3,3 veces mayor que los pacientes con un clearance de creatinina ≥ 50 ml/min. No hay datos de seguridad de estudios controlados aleatorizados que comparen 3TC COMPLEX con los componentes individuales en pacientes con un clearance de creatinina entre 30 y 49 ml/min que recibieron lamivudina con dosis ajustada. En los estudios de registro originales de lamivudina en combinación con zidovudina, las exposiciones más altas de lamivudina se asociaron con tasas más altas de toxicidad hematológica (neutropenia y anemia), aunque las suspensiones de tratamiento debido a neutropenia o anemia ocurrieron en $<1\%$ de los sujetos. Pueden ocurrir otras reacciones adversas relacionadas con lamivudina (como trastornos gastrointestinales y hepáticos).

Los pacientes con un clearance de creatinina sostenido entre 30 y 49 ml/min que reciben 3TC COMPLEX deben ser monitoreados para detectar reacciones adversas relacionadas con lamivudina, en particular toxicidades hematológicas. Si se desarrolla una nueva neutropenia o anemia, o un empeoramiento de cualquiera de ellas, se recomienda un ajuste de dosis de lamivudina, conforme a su prospecto, lo cual no puede conseguirse con 3TC COMPLEX. Se debe suspender la administración de 3TC COMPLEX y se deben emplear los componentes individuales para establecer el régimen de tratamiento.

Excipientes

Sodio: Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Interacciones medicamentosas

Debido a que 3TC COMPLEX contiene lamivudina y zidovudina, cualquiera de las interacciones identificadas con estos fármacos individualmente pueden aparecer con 3TC COMPLEX. Los estudios clínicos han demostrado que no hay interacciones clínicamente significativas entre lamivudina y zidovudina.

Zidovudina se metaboliza principalmente por las enzimas UGT, la coadministración 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 (OCT, por sus siglas en inglés); la coadministración de lamivudina con inhibidores de OCT o fármacos nefrotóxicos puede aumentar la exposición a lamivudina.

Lamivudina y 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 significancia clínica, debido a la escasez de datos disponibles.
Atovaquona/Zidovudina (750 mg dos veces al día con alimentos/200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC \uparrow 33% Atovaquona AUC \leftrightarrow	
Clarithromicina/Lamivudina	Interacción no estudiada	

Clarithromicina/Zidovudina (500 mg dos veces al día/100 mg cada 4 horas)	Zidovudina AUC ↓12%	Separar la administración de 3TC COMPLEX y claritromicina al menos 2 horas.
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 3TC COMPLEX, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal (Ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).
Trimetoprima/sulfametoxazol (Co-trimoxazol)/Zidovudina	Interacción no estudiada.	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.
ANTIFÚNGICOS		
Fluconazol/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la significancia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorear los signos de toxicidad por zidovudina (Ver REACCIONES ADVERSAS).
Fluconazol/Zidovudina (400 mg una vez al día/200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑74% (inhibición UGT)	
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Rifampicina/Zidovudina (600 mg una vez al día/200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↓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 AUC ↑↓	
Ácido valproico/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la significancia 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 AUC ↑ 80% (inhibición UGT)	
ANTIHIISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H1 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	No se requiere un ajuste de dosis.

	transporte catiónico orgánico renal.	
Cimetidina/ Zidovudina	Interacción no estudiada.	
CITOTÓXICOS		
Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada. Lamivudina <i>in vitro</i> inhibe la fosforilación intracelular de cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre lamivudina y 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 significancia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorear los signos de toxicidad por zidovudina (Ver REACCIONES ADVERSAS). El ajuste de la dosis de metadona es poco probable en la mayoría de los pacientes; ocasionalmente puede que sea necesario la re-titulación de metadona
Metadona/Zidovudina (30 a 90 mg una vez al día/200 mg cada 4 horas)	Zidovudina AUC ↑ 43% Metadona AUC ↔	
URICOSÚRICOS		
Probenecid/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la significancia 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/2 mg/kg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑106% (inhibición UGT)	
MISCELÁNEOS		
Solución de sorbitol (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) /Lamivudina	Dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Cuando sea posible, se debe evitar la coadministración crónica de 3TC COMPLEX con medicamentos que contienen sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (por ejemplo xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar un monitoreo más frecuente de la carga viral de VIH-1 cuando no se pueda evitar la coadministración crónica.

Abreviaturas: ↑= aumento; ↓= disminución; ↔= ningún cambio significativo; AUC= 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 ribavirina cuando 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 zidovudina en el tratamiento antirretroviral combinado (CART) 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 tener 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 medicamentosas** relativas a lamivudina y cotrimoxazol), pentamidina en aerosol, pirimetamina y aciclovir a dosis utilizadas para profilaxis.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

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

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Ni lamivudina ni zidovudina son mutagénicas en pruebas con bacterias, pero como muchos análogos nucleosídicos, inhiben la replicación del ADN celular en pruebas *in vitro* en mamíferos tales como el ensayo de linfoma de 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 síndrome de inmunodeficiencia adquirida (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. El 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 zidovudina sola. No está clara la significancia 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 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).

En un segundo estudio, se administró zidovudina a dosis de hasta 40 mg/kg a 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 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 reproductiva 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.

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 mencionados.

Los principios activos de 3TC COMPLEX pueden inhibir la replicación del ADN celular y se ha demostrado que zidovudina es carcinógeno transplacentario en un estudio con animales (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**). 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 causar *in vitro* e *in vivo* un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en bebés VIH-negativos expuestos *in útero* y/o luego del nacimiento a análogos de nucleosídicos (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Lactancia

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

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 con infección por VIH, la concentración media de zidovudina en la leche humana y en el suero fue similar.

Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no amamenten a sus hijos a fin de evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

Ni zidovudina ni 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 zidovudina afecte al recuento de espermatozoides, la morfología o la motilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

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

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 zidovudina (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

El tratamiento con zidovudina ha sido asociado con la pérdida de grasa subcutánea que es más evidente en la cara, extremidades y nalgas. Los pacientes que reciben 3TC COMPLEX deben ser examinados con frecuencia por si presentaran signos de lipoatrofia. Cuando se encuentre dicho desarrollo, se debe interrumpir el tratamiento con 3TC COMPLEX (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (CART), en los pacientes con infección 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 y la hepatitis autoinmune) 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 CART. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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 metabolismo y de la nutrición:*
Muy raras: acidosis láctica
- *Trastornos del sistema nervioso:*
Frecuentes: Cefalea, insomnio.
Muy raras: Neuropatía periférica (o parestesia).
- *Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:*
Frecuentes: Tos, síntomas nasales.
- *Trastornos gastrointestinales:*
Frecuentes: Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea.
Raras: Pancreatitis, aumento de la amilasa sérica.
- *Trastornos hepato biliares:*
Poco frecuentes: Aumento transitorio 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 conectivo:*
Frecuentes: Artralgia, trastornos musculares.
Raras: Rabdomiólisis.
- *Trastornos generales y del sitio 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 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 $<100/\text{mm}^3$ (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.

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:*

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: 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: Náuseas.

Frecuentes: Vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Poco frecuentes: Flatulencia.

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 del tejido subcutáneo:*

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 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 disponibles 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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia. Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al 0800 220 4752.

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.

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 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 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Opcionalmente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACION

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos ranurados.

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura inferior a los 30 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO 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.

Directora Técnica: Clarisa del Campo - Farmacéutica.

LIBRE DE GLUTEN.

Titular: GSK Biopharma Argentina S.A.

Elaborado por: Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, UL. Grunwaldzka 189-60-322, Poznan, Polonia.

Importado por: **GSK Biopharma Argentina S.A.** -Lab.: Heredia 563, (C1427CNG) CABA, Argentina. Adm.: Av. del Libertador 7202, piso 4, (C1429BMS), CABA, Argentina..

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GSK Biopharma Argentina S.A. – 0800 220 4752.

EMA/H/C-190- IG1532

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

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.
© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-119204838- GSK - Prospectos- Certificado N46.958

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.27 08:14:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.27 08:14:55 -03:00

3TC COMPLEX
LAMIVUDINA 150 mg
ZIDOVUDINA 300 mg
Comprimidos recubiertos ranurados

Venta Bajo Receta Archivada

Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aún cuando sus síntomas de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún efectos adversos, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto adverso posible no listado en este prospecto. (Ver "Contenido del prospecto - punto 4").

Contenido del prospecto

1. Qué es 3TC COMPLEX y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar 3TC COMPLEX
3. Cómo tomar 3TC COMPLEX
4. Posibles efectos adversos
5. Como conservar 3TC COMPLEX
6. Contenido del envase y otra información
7. Leyendas finales

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 nucleosídicos análogos de la transcriptasa reversa (NRTI, por sus siglas en inglés)*

3TC COMPLEX no cura la infección por 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 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 tomar 3TC COMPLEX

No tome 3TC COMPLEX:

- si es **alérgico** a 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.**

Tenga especial cuidado con 3TC COMPLEX

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

- si alguna vez tuvo **enfermedad del hígado**, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar 3TC COMPLEX sin el consejo de su médico, ya que su hepatitis puede empeorar)
- si tiene **enfermedad de los riñones**.
- si tiene un **sobrepeso** serio (especialmente si es mujer)

→ **Si algo de esto le aplica, consulte a su médico**. Su médico decidirá si estos ingredientes activos son adecuados para 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. Debe conocer los signos y síntomas importantes mientras toma 3TC COMPLEX.

Lea la información “Otros posibles efectos adversos de la terapia combinada para el VIH” en la Sección 4 de este prospecto.

Otros medicamentos y 3TC COMPLEX

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

Recuerde informar a su médico o farmacéutico si comienza a tomar algún medicamento nuevo mientras toma 3TC COMPLEX.

Los siguientes medicamentos no deben usarse junto con 3TC COMPLEX:

- Otros medicamentos que contengan lamivudina, para tratar **la infección por VIH o por hepatitis B**.
- Emtricitabina, para tratar **la infección por VIH**.
- Estavudina, 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**.

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

Algunos medicamentos pueden hacer que sea más probable que 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 o flucitosina, para tratar **infecciones por hongos**, como **cándida**.
- Pentamidina o atovaquona, para tratar infecciones parasitarias como la **neumonía por *Pneumocystis jirovecii*** (también llamada PCP).
- Anfotericina o cotrimoxazol, para tratar **infecciones fúngicas y 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**.

→ **Informe a su médico** si está tomando alguno de estos medicamentos.

Algunos medicamentos interaccionan con 3TC COMPLEX.

Estos incluyen:

- **Claritromicina**, un antibiótico.
Si está tomando claritromicina, tome su dosis al menos dos horas antes o después de 3TC COMPLEX.
- **Fenitoína**, para tratar la **epilepsia**.

Informe a su médico si está tomando fenitoína. Su médico puede necesitar monitorearlo mientras toma 3TC COMPLEX.

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

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de estos.

Embarazo

Si está embarazada, queda embarazada, o está planeando quedar embarazada consulte a su médico acerca de los riesgos y beneficios suyos y de su bebe de tomar 3TC COMPLEX.

3TC COMPLEX y otros medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los niños por nacer. Si ha tomado 3TC COMPLEX durante el embarazo, su médico puede solicitarle análisis de sangre regularmente y otros estudios para monitorear el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres han tomado NRTI durante el embarazo, el beneficio de la protección contra el VIH fue mayor que el riesgo de efectos adversos.

Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con 3TC COMPLEX comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

Lactancia

No se recomienda la lactancia materna en mujeres que conviven con el VIH , ya que la infección por VIH puede ser transmitida al bebe a través de la leche materna.

Una pequeña cantidad de los componentes de 3TC COMPLEX también puede pasar a la leche materna. Si está amamantando o pensando en amamantar, **debe consultar con su médico lo antes posible**.

Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con 3TC COMPLEX comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

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 opere maquinaria**, a menos que se sienta bien.

3TC COMPLEX contiene sodio

- Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, esencialmente 'libre de sodio'.

3. Cómo tomar 3TC COMPLEX

Siempre tome este medicamento como se lo indicó su médico o farmacéutico. Consulte a 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, puede triturarlos y mezclarlos con una pequeña cantidad de agua o comida, y tomar toda la dosis inmediatamente.

Manténgase en contacto regular con su médico.

3TC COMPLEX ayuda a controlar su enfermedad. Usted debe continuar tomándolo a diario para evitar que se enfermedad empeore. Aún puede desarrollar otras infecciones y enfermedades relacionadas a la infección por VIH.

→ **Siga en contacto con su médico, y no deje de tomar 3TC COMPLEX** sin su consejo.

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 pesen entre 21 y 30 kg

La dosis usual de inicio de 3TC COMPLEX es medio (1/2) comprimido tomado a la mañana y un comprimido entero tomado a la noche.

Niños que pesen entre 14 y 21 kg

La dosis usual de inicio de 3TC COMPLEX es medio (1/2) comprimido a la mañana y medio (1/2) 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

Si accidentalmente toma más 3TC COMPLEX del que debe, informe a su médico o farmacéutico, o póngase en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano para que le aconsejen.

Si olvida 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

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico controlará estos cambios.

El tratamiento con 3TC COMPLEX a menudo provoca una pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara (lipoatrofia). Esta pérdida de grasa corporal ha demostrado no ser completamente reversible después de dejar de tomar zidovudina. Su médico debe vigilar los signos de lipoatrofia. Si nota cualquier pérdida de grasa en sus piernas, brazos y cara informe a su médico. Cuando estos síntomas ocurren, se debe dejar de tomar 3TC COMPLEX y cambiar el tratamiento para el VIH.

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

Cuando esté en tratamiento por el 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
- Sensación de malestar (náuseas)

Efectos adversos frecuentes

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

- Vómitos
- Diarrea
- Dolor de estómago
- Pérdida del apetito
- Sensación de mareo
- Cansancio, falta de energía
- Fiebre (temperatura alta)
- Sensación general de malestar
- Dificultad para dormir (*insomnio*)
- Dolor y molestias musculares
- Dolor articular
- Tos
- Irritación y congestión nasal

- Erupción cutánea
- Pérdida de cabello (*alopecia*)

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 de 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 de la sangre (*trombocitopenia*) o de todos los tipos de células sanguíneas (*pancitopenia*)

Efectos adversos raros

Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 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 (exceso de ácido láctico en la sangre; ver la próxima sección, “**Otros efectos adversos posibles del tratamiento combinado 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 son:

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

Efectos adversos muy raros

Pueden afectar **hasta 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 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 propensas 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 el VIH. Los desórdenes autoinmunes pueden ocurrir muchos meses luego de comenzar el tratamiento. Si 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 tiene cualquier síntoma de infección mientras toma 3TC COMPLEX:

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

La acidosis láctica es un efecto adverso raro pero grave

Algunas personas que toman 3TC COMPLEX 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
- sensación de 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:

Consulte a su médico tan pronto como le sea posible.

Puede tener problemas de huesos

Algunas personas en tratamiento combinado para el VIH desarrollan una condición llamada *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 inmune está muy debilitado
- si tienen sobrepeso.

Los signos de 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 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.

Informe de efectos adversos

Si usted padece efectos adversos, consulte a su médico. Esto incluye posibles efectos adversos no listados en este prospecto.

Para reportar efectos adversos puede comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al 0800 220 4752.

Al informar los eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Como conservar 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.

No tire los medicamentos por los desagües ni con los residuos domiciliarios. Pregunte a su farmacéutico cómo tirar los medicamentos que ya no utilice. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase y otra información

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.

LIBRE DE GLUTEN.

7. Leyendas finales

Este folleto resume la información más importante de 3TC COMPLEX, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE A SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Usted puede tomar 3TC COMPLEX hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome 3TC COMPLEX luego de la fecha de vencimiento.

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.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO 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.

Directora Técnica: Clarisa del Campo - Farmacéutica.

Elaborado por: Delpharm Poznań Spółka Akcyjna, UL. Grunwaldzka 189-60-322, Poznan, Polonia.

Importado por: **GSK Biopharma Argentina S.A.** -Lab.: Heredia 563, (C1427CNG) CABA, Argentina. Adm.: Av. del Libertador 7202, piso 4, (C1429BMS), CABA, Argentina..

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GSK Biopharma Argentina S.A. – 0800 220 4752.

EMA/H/C-190- IG1532

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

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.

Página 7 de 8

© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472

Página 8 de 8

Página 24 de 24



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-119204838- GSK - inf pacientes - Certificado N46.958

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.27 08:15:05 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.27 08:15:05 -03:00