



## Lamivudina/Zidovudina Tablet Recubiertas 150 mg / 300 mg

### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada tableta recubierta contiene:

Lamivudina	150 mg
Zidovudina	300 mg

### Lista de excipientes:

Celulosa microcristalina, Silice coloidal anhidra, Glicolato sódico de almidón, Estearato de magnesio, Recubrimiento {Hipromelosa, Dióxido de titanio, Propileno glicol}.

### Indicaciones terapéuticas

Alternativo para el tratamiento de adultos y niños mayores de 3 meses de edad infectados con el VIH, con una inmunodeficiencia progresiva.

### Posología y forma de administración

La terapia deberá iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

**Adultos y adolescentes mayores de 12 años:** La dosis recomendada de Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg es de un tableta dos veces al día. Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg puede administrarse con o sin alimentos.

En los casos en que sea necesaria una interrupción del tratamiento con uno de los principios activos de Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg o bien una reducción de dosis, se dispone de preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina en tabletas/cápsulas o solución oral.

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

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

**Ajustes de posología en pacientes con reacciones adversas hematológicas:** Puede ser necesario realizar un ajuste de dosis de zidovudina si el nivel de hemoglobina desciende por debajo de 9 g/dl ó 5,59 mmol/l o el recuento de neutrófilos desciende por debajo de  $1,0 \times 10^9/l$  Como el ajuste de dosis de lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg no resulta posible, deberán utilizarse preparados de zidovudina y lamivudina por separado. Los médicos deberán remitirse a la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

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

### Contraindicaciones y Advertencias:

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, todo pacientes debe tener el diagnostico del SIDA o de CAS confirmado por laboratorio. Uso exclusivo de especialistas, pacientes menores de tres meses, madres en periodo de lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis, embarazo, insuficiencia renal o hepática, pacientes que requieran ánimo vigilante.

### Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se incluyen en esta sección las advertencias y precauciones especiales relativas tanto a lamivudina como a zidovudina. No hay advertencias y precauciones adicionales relativas a la combinación Lamivudina más Zidovudina.

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

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo que supone la automedicación conjunta.

**Infecciones oportunistas:** Los pacientes que reciben Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg o cualquier otra erapia antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras omplicaciones de la infección por VIH. Por consiguiente, los pacientes deberán permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de infección por el VIH.

**Transmisión de VIH:** Deberá informarse a los pacientes de que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg, no ha demostrado prevenir el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por vía sexual o contaminación sanguínea. Se deberán seguir tomando las precauciones adecuadas.

**Reacciones adversas hematológicas:** Se puede esperar la aparición de anemia, neutropenia y leucopenia (por lo general, secundaria a neutropenia) en pacientes tratados con zidovudina. Estos efectos aparecían más frecuentemente a las dosis más elevadas de zidovudina (1200-1500 mg/día) y en pacientes con la función medular reducida antes del tratamiento, especialmente con enfermedad avanzada por VIH. En consecuencia, los parámetros hematológicos se controlarán cuidadosamente en pacientes que reciben Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg. Estos efectos hematológicos no se observan por lo general antes de las cuatro a seis semanas de tratamiento. En pacientes con enfermedad por el VIH sintomática avanzada, se recomienda generalmente que se realicen pruebas sanguíneas al menos cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y al menos mensualmente posteriormente.

En pacientes con enfermedad por VIH inicial, es poco frecuente la aparición de reacciones adversas hematológicas. Dependiendo del estado general del paciente, pueden realizarse pruebas sanguíneas con menos frecuencia, por ejemplo, cada uno o tres meses. Además, puede requerirse ajustar la dosis de zidovudina si aparece anemia severa o mielosupresión durante el tratamiento con Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg, o en pacientes con depresión ya existente de médula ósea, por ejemplo con niveles de hemoglobina  $< 9$  g/dl (5,59 mmol/l) o recuento de neutrófilos  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Dado que el ajuste de dosis no es posible en Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg, se deben utilizar preparaciones de zidovudina y lamivudina por separado. Los médicos deberán remitirse a la información de prescripción individual de estos medicamentos.

**Niños:** Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg no está indicado en niños  $< 12$  años dado que no se puede realizar una reducción de dosis adecuada según el peso del niño Los médicos deberán remitirse a la información de prescripción individual de lamivudina y zidovudina.

**Uso en el embarazo:** Dado que los principios activos de Lamivudina más Zidovudina pueden inhibir la replicación del ADN celular, su utilización, especialmente durante el primer trimestre de embarazo, representa un riesgo potencial para el feto.

**Pancreatitis:** En pacientes tratados con lamivudina y zidovudina, raramente han aparecido casos de

pancreatitis. Sin embargo, no está claro si estos casos eran debidos al tratamiento antirretroviral o a la enfermedad por el VIH subyacente. El tratamiento con Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anomalidades de laboratorio indicativos de pancreatitis.

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

La acidosis láctica es causa de una elevada mortalidad y puede estar asociada a pancreatitis, fallo hepático o fallo renal. La acidosis láctica generalmente aparece después de unos pocos o varios meses de tratamiento. El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas. Deberá tenerse precaución cuando se administren análogos de nucleósidos a pacientes (en especial, mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes con hepatitis C concomitante y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial. Los pacientes que tienen un riesgo mayor deberán ser vigilados estrechamente.

**Disfunción mitocondrial:** Se ha demostrado *in vitro e in vivo* que los análogos de nucleótido y de nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido. Los principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (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 o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

**Lipodistrofia:** La terapia antirretroviral combinada 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 (INTIs). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.

**Síndrome de Reconstitución Inmune:** Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada, en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Se debe evaluar cualquier sintoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

**Enfermedad hepática:** Si se utiliza lamivudina concomitantemente para el tratamiento del VIH y de la hepatitis B, información adicional relacionada con el empleo de lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B está disponible en la Ficha técnica de Zefix.

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 terapia antirretrovírica combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antivírico concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto para estos fármacos.

Si se interrumpe el tratamiento con Lamivudia y Zidovudina en pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB de acuerdo a la práctica clínica habitual, ya que la retirada de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis. En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado, y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

**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 corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg contiene lamivudina y zidovudina, cualquiera de las interacciones identificadas con estos fármacos individualmente puede aparecer con Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg. La probabilidad de aparición de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al limitado metabolismo, la escasa unión a proteínas plasmáticas y al casi total aclaramiento renal. Zidovudina se elimina principalmente por conjugación hepática en forma de un metabolito glucuronizado inactivo. Los medicamentos que se eliminan principalmente por metabolismo hepático especialmente a través de glucuronidación, pueden potencialmente inhibir el metabolismo de zidovudina. Las interacciones que se enumeran a continuación no deben ser consideradas exhaustivas pero son representativas de las clases de medicamentos con los que se debe tener precaución.

#### Interacciones relativas a lamivudina

Deberá considerarse la posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados al mismo tiempo que Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg, particularmente cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa, en especial mediante el sistema de transporte catiónico, por ejemplo trimetoprima. Análogos de nucleósidos (por ej. zidovudina, didanosina y zalcitabina) y otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan solamente en parte por este mecanismo, no mostrando interaccionar con lamivudina.

La administración de trimetoprima/sulfametoxazol 160 mg/800 mg da lugar a un aumento en un 40% de la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprima; el componente sulfametoxazol no interacciona. No obstante, a menos que el paciente tenga una alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina. Lamivudina no tiene efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente. Debe evitarse la co-administración de Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg con elevadas dosis de cotrimoxazol para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) y toxoplasmosis.

Hasta que se disponga de más información, no se recomienda la administración conjunta de

lamivudina con foscarnet o ganciclovir por vía intravenosa.

Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de zalcitabina cuando ambos medicamentos se utilizan al mismo tiempo. Por lo tanto no se recomienda la utilización de Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg en combinación con zalcitabina.

En el metabolismo de lamivudina no interviene CYP3A, siendo improbable que haya interacciones con medicamentos metabolizados por este sistema (por ejemplo IPs).

#### Interacciones relativas a zidovudina

Datos limitados sugieren que la administración conjunta de zidovudina y rifampicina disminuye el AUC de zidovudina en un 48% $\pm$ 34%. Sin embargo, se desconoce el significado clínico de este hecho.

Datos limitados sugieren que el probenecid aumenta la semivida media y el área bajo la curva de la concentración plasmática de zidovudina al disminuir la glucuronidación. La excreción renal del glucurónido (y posiblemente de zidovudina) se reduce en presencia de probenecid.

Se observó un modesto incremento en el valor de  $C_{max}$  (28%) para zidovudina al administrarse con lamivudina, aunque la exposición general (AUC) no se alteró de forma significativa. Zidovudina carece de efecto sobre la farmacocinética de lamivudina.

Existen informes relativos a bajos niveles sanguíneos de fenitoína en algunos pacientes que reciben zidovudina, mientras que en un paciente se observó un nivel elevado. Estas observaciones sugieren que las concentraciones de fenitoína deberían vigilarse cuidadosamente en pacientes que reciben Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg y fenitoína.

En un estudio farmacocinético, la administración conjunta de zidovudina y atovacuona, mostró una disminución del aclaramiento oral de zidovudina que condujo a un incremento del 35% $\pm$ 23% en el AUC de zidovudina en plasma. Se desconoce el significado clínico de este hecho a causa de los datos limitados de los que se dispone.

Se ha demostrado que, cuando se administran ácido valproico o metadona con zidovudina, se incrementa el AUC y disminuye el aclaramiento. Al disponerse sólo de datos limitados, se desconoce el significado clínico.

Otros medicamentos, incluyendo pero no sólo, ácido acetilsalicílico, codeína, morfina, indometacina, ketoprofen, naproxen, oxazepam, lorazepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isopropirosina, pueden también alterar el metabolismo de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se deberá prestar atención cuidadosa a la posibilidad de interacción antes de utilizar tales medicamentos en combinación con Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg, particularmente en tratamiento crónico.

Zidovudina administrada en combinación tanto con ribavirina como con estavudina, resultan antagonicos entre sí *in vitro*. Debe evitarse el uso de cualquiera de estos fármacos con Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg.

El tratamiento concomitante, especialmente la terapia aguda, con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (p.ej.: pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosisa, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorribicina) puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a zidovudina. Si es necesario el tratamiento concomitante de Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg y cualquiera de estos medicamentos, se deberá tener precaución especial vigilando la función renal y los parámetros hematológicos y, si es necesario, se reducirá la dosis de uno o más fármacos.

Como algunos pacientes tratados con Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg pueden continuar experimentando infecciones oportunistas, se deberá considerar una terapia profiláctica antimicrobiana. Tal profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina aerosolizada, pirimetamina y aciclovir. Los datos limitados de los ensayos clínicos no indican un riesgo significativamente aumentado de reacciones adversas a zidovudina con estos medicamentos.

#### Embarazo y lactancia

**Embarazo:** No se ha determinado la seguridad de lamivudina durante el embarazo en humanos. No se dispone de datos para el tratamiento con una combinación de lamivudina en humanos o en animales. El uso de solamente zidovudina en mujeres embarazadas, con tratamiento subsecuente de los niños recién nacidos, ha mostrado reducir la tasa de transmisión materno-fetal del VIH. No obstante, no se dispone de tales datos con lamivudina.

En estudios de toxicidad en la reproducción con animales se observó que tanto lamivudina como zidovudina atravesaban la placenta. En humanos, conforme a la transmisión pasiva de lamivudina a través de la placenta, las concentraciones de lamivudina en suero de bebés al nacer fueron similares a las alcanzadas en suero materno y de cordón umbilical en el parto. Se determinó la zidovudina en plasma y se obtuvieron resultados similares a los observados para lamivudina.

Dado que los principios activos de Lamivudina más Zidovudina pueden inhibir la replicación del ADN celular, el uso, especialmente durante el primer trimestre de embarazo, representa un riesgo potencial para el feto. Consecuentemente, sólo se debe considerar la administración de Lamivudina más Zidovudina durante el embarazo si los beneficios esperados compensan los posibles riesgos.

Sobre la base de los hallazgos relativos a carcinogenicidad y mutagenicidad animal, no puede excluirse la existencia de riesgo de carcinogenicidad en humanos. Se desconoce la relevancia que tienen estos datos en animales tanto para niños infectados como para no infectados expuestos a zidovudina. No obstante, se debe concienciar de estos hallazgos a las mujeres embarazadas que consideren utilizar Lamivudina más Zidovudina durante el embarazo.

Ni lamivudina ni zidovudina han demostrado alterar la fertilidad, en estudios con ratas macho y hembras. No hay datos sobre su efecto en la fertilidad de las mujeres. En hombres, zidovudina no ha mostrado afectar el recuento de esperma, su morfología o motilidad.

**Lactancia:** Tanto lamivudina como zidovudina se excretan en leche materna a concentraciones similares a las encontradas en el suero. Se recomienda que las madres que toman Lamivudina más Zidovudina no amamanten a sus niños. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamanten a sus niños bajo ninguna circunstancia, a fin de evitar la transmisión del VIH.

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

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

#### Reacciones adversas

Se han comunicado reacciones adversas durante el tratamiento de la enfermedad causada por el VIH con lamivudina y zidovudina por separado o en combinación. Para muchos de ellos no está claro si están relacionados con lamivudina, zidovudina o con la amplia serie de medicamentos utilizados en el control de la enfermedad causada por el VIH o si son consecuencia de la enfermedad subyacente.

Como Lamivudina más Zidovudina 150 mg / 300 mg contiene lamivudina y zidovudina, pueden aparecer reacciones adversas del mismo tipo y gravedad que las asociadas a cada uno de los compuestos. No hay evidencia de toxicidad adicional tras 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.

La terapia antirretroviral combinada 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).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia.

Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas.

#### Note:

Barcodes Should be readable in both the side of the folded leaflet. It should be scannable. Position of barcode can be changed by vendor to meet the above requirement.

