

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lamivudina/Zidovudina Mylan 150 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color blanco a casi blanco, con forma de cápsula, biconvexos, marcados con "M" a la izquierda de la ranura y "103" a la derecha, en una cara del comprimido, y ranurado en la otra cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Lamivudina/Zidovudina Mylan está indicado en terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento en humanos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (ver sección 4.2).

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos y adolescentes de al menos 30 Kg de peso

La dosis recomendada de lamivudina/zidovudina es de un comprimido dos veces al día.

Niños entre 21 Kg y 30 Kg de peso

La dosis oral recomendada de lamivudina/zidovudina es de medio comprimido por la mañana y un comprimido entero por la noche.

Niños entre 14 Kg y 21 Kg de peso

La dosis oral recomendada de lamivudina/zidovudina es de medio comprimido dos veces al día.

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

Lamivudina/zidovudina comprimidos no debe usarse en niños que pesen menos de 14 kg, puesto que las dosis no se pueden ajustar adecuadamente al peso del niño. En estos pacientes debe administrarse lamivudina y zidovudina en formulaciones separadas, de acuerdo a las recomendaciones de dosificación

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

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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 o 5,59 mmol/l o el recuento de neutrófilos desciende por debajo de $1,0 \times 10^9/l$ (ver secciones 4.3 y 4.4). Como el ajuste de dosis de lamivudina/zidovudina 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.

Pacientes de edad avanzada

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.

Forma de administración

Para administración oral.

Lamivudina/Zidovudina Mylan puede administrarse con o sin alimentos.

Para asegurar la administración completa de la dosis, el (los) comprimido(s) deben tragarse sin partir. Los pacientes con dificultades para tragar los comprimidos enteros, pueden partirlos y añadirlos a una pequeña cantidad de comida semisólida o líquido, la cual debe tomarse inmediatamente (ver sección 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Zidovudina está contraindicada en pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos ($<0,75 \times 10^9/l$) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos ($<7,5$ g/dl o 4,65 mmol/l); Lamivudina/Zidovudina Mylan, por consiguiente, está contraindicado en estos pacientes (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales relativas tanto a lamivudina como a zidovudina. No hay advertencias y precauciones adicionales relativas a la combinación Lamivudina/zidovudina.

Cuando sea necesario ajustar la dosis, se recomienda administrar preparaciones de lamivudina y zidovudina por separado (ver sección 4.2). En estos casos, el médico deberá remitirse a la información de prescripción individual de estos medicamentos.

Se debe evitar el uso concomitante de estavudina y zidovudina (ver sección 4.5).

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben lamivudina/zidovudina o cualquier otra terapia antirretroviral, pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH. Por consiguiente, los pacientes deberán permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de infección por el VIH.

Reacciones adversas hematológicas

Se puede esperar la aparición de anemia, neutropenia y leucopenia (por lo general, secundaria a neutropenia) en pacientes tratados con zidovudina. Estos efectos aparecían más frecuentemente a las dosis más elevadas de zidovudina (1200-1500 mg/día) y en pacientes con la función medular reducida antes del tratamiento, especialmente con enfermedad avanzada por el VIH. En consecuencia, los parámetros hematológicos se controlarán cuidadosamente (ver sección 4.3) en pacientes que reciben lamivudina/zidovudina. 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 el 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/zidovudina, 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 $<1,0 \times 10^9/l$ (ver sección 4.2.). Dado que el ajuste de dosis no es posible en lamivudina/zidovudina, se deben utilizar preparaciones de zidovudina y lamivudina por separado. Los médicos deberán remitirse a la información de prescripción individual de estos medicamentos.

Pancreatitis

En pacientes tratados con lamivudina y zidovudina, raramente han aparecido casos de pancreatitis. Sin embargo, no está claro si estos casos eran debidos al tratamiento antirretroviral o a la enfermedad por el VIH subyacente. El tratamiento con lamivudina/zidovudina deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anomalías de laboratorio indicativos de pancreatitis.

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

La acidosis láctica es causa de una elevada mortalidad y puede estar asociada a pancreatitis, fallo hepático

o fallo renal.

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

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

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

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

Disfunción mitocondrial tras la exposición en el útero

Los análogos de nucleótidos y de nucleósidos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in útero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos, estos casos han estado relacionados principalmente con tratamientos que contienen zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado, raramente, trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in útero* a análogos de nucleótidos y de nucleósidos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente, hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales 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 está relacionada 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. 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 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 monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en 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

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada (TARC), en pacientes infectados por el 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 jirovecii pneumonia* (a menudo denominado PCP). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un 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, en la Ficha Técnica correspondiente, está disponible la información adicional relacionada con el empleo de lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B.

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

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretrovírica combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y que suponen una amenaza para la vida. 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 lamivudina/zidovudina en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB durante 4 meses 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.

Coinfección 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 sección 4.5).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el 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.

Lamivudina/zidovudina no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina o medicamentos que contengan emtricitabina.

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina (ver sección 4.5).

Lamivudina/Zidovudina Mylan contiene sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Lamivudina/zidovudina contiene lamivudina y zidovudina, por lo tanto, cualquiera de las interacciones identificadas para estos individualmente, son relevantes para lamivudina/zidovudina. Los estudios clínicos han demostrado que no hay interacciones clínicamente significativas entre lamivudina y zidovudina.

Zidovudina se metaboliza principalmente por las enzimas UGT, la administración concomitante de inductores o inhibidores de las enzimas UGT podrían modificar la exposición de zidovudina. Lamivudina

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

Lamivudina y zidovudina no son metabolizados significativamente por las enzimas del citocromo P₄₅₀ (tales como, CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6), 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 interacción se han realizado solo en adultos. La siguiente lista no es exhaustiva, pero es representativa de las clases estudiadas.

Medicamentos por Área Terapéutica	Interacción Cambio de media geométrica (%) (Mecanismo posible)	Recomendación relativa a la co-administración
Medicamentos antirretrovirales		
Didanosina/lamivudina	Interacción no estudiada.	No es necesario ajustar la dosis.
Didanosina/zidovudina	Interacción no estudiada.	
Estavudina/lamivudina	Interacción no estudiada.	La combinación no se recomienda.
Estavudina/zidovudina	En el antagonismo <i>in vitro</i> de la actividad anti-VIH entre la estavudina y zidovudina puede resultar en disminución de la eficacia de ambos fármacos.	
Medicamentos anti-infecciosos		
Atovacuona/lamivudina	Interacción no estudiada	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles.
Atovacuona/zidovudina (750 mg dos veces al día con los alimentos / 200 mg tres veces al día)	AUC de zidovudina ↑ 33% AUC ↔ atovacuona	
Claritromicina/lamivudina	Interacción no estudiada	Separar la administración de lamivudina/zidovudina y claritromicina, al menos dos horas
Claritromicina/zidovudina (500 mg dos veces al día / 100 mg cada 4 horas)	AUC de zidovudina ↓ 12%	
Trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol)/lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días / dosis única de 300 mg)	Lamivudina: ↑ 40% AUC Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibición del transportador de cationes orgánicos)	No es necesario ajustar la dosis de lamivudina/zidovudina, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Medicamentos por Área Terapéutica	Interacción Cambio de media geométrica (%) (Mecanismo posible)	Recomendación relativa a la co-administración
Trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol)/zidovudina	Interacción no estudiada	Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente. No se han estudiado las dosis altas de trimetoprim/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 trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad de zidovudina (ver sección 4.8).
Fluconazol/zidovudina (400 mg una vez al día / 200 mg tres veces al día)	AUC de zidovudina ↑ 74% (inhibición UGT)	
Antimicobacterianos		
Rifampicina/lamivudina	Interacción no estudiada	Datos suficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Rifampicina/zidovudina (600 mg una vez al día / 200 mg tres veces al día)	AUC de zidovudina ↓ 48% (inducción UGT)	
Anticonvulsivos		
Fenobarbital/lamivudina	Interacción no estudiada	Datos 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	Monitorizar las concentraciones de fenitoína.
Fenitoína/zidovudina	Fenitoína AUC↑↓	
Ácido valproico/lamivudina	Interacción no estudiada	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad por zidovudina (ver sección 4.8).
Ácido valproico/zidovudina (250 mg o 500 mg tres veces al día / 100 mg tres veces al día)	AUC de zidovudina ↑ 80% (inhibición UGT)	
Antihistamínicos (antagonistas de los receptores de histamina H1)		

Medicamentos por Área Terapéutica	Interacción Cambio de media geométrica (%) (Mecanismo posible)	Recomendación relativa a la co-administración
Ranitidina/lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción poco probable clínicamente. Ranitidina se elimina solo en parte por el sistema renal por transporte de cationes orgánicos.	No es necesario ajustar la dosis.
Ranitidina/zidovudina	Interacción no estudiada	
Cimetidina/lamivudina	Interacción no estudiada. Interacción poco probable clínicamente. Cimetidina se eliminan solo en parte por el sistema renal, transporte de cationes orgánicos.	No es necesario ajustar la dosis.
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 sección 4.4).
Opiáceos		
Metadona/lamivudina	Interacción no estudiada	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad por zidovudina (ver sección 4.8). El ajuste de la dosis de metadona es poco probable en la mayoría de los pacientes; ocasionalmente, puede que sea necesario la re-evaluación de metadona.
Metadona/zidovudina (30 a 90 mg una vez al día / 200 mg cada 4 horas)	AUC de zidovudina ↑ 43% AUC de metadona ↔	
Uricosúricos		

Medicamentos por Área Terapéutica	Interacción Cambio de media geométrica (%) (Mecanismo posible)	Recomendación relativa a la co-administración
Probenecid/lamivudina	Interacción no estudiada	Se desconoce la trascendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad por zidovudina (ver sección 4.8).
Probenecid/zidovudina (500 mg cuatro veces al día / 2mg/kg tres veces al día)	AUC de zidovudina ↑ 106% (inhibición UGT)	
MISCELÁNEA		
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 administración conjunta crónica de lamivudina/zidovudina con medicamentos que contienen sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej. xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar una monitorización más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica.

Abreviaturas: ↑ = incremento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambios significativos; AUC = área bajo la curva de concentración frente al tiempo; C_{max} = concentración máxima observada, CL/F = aclaramiento oral aparente

Se ha notificado exacerbación de anemia por ribavirina cuando zidovudina forma parte del régimen utilizado para tratar el VIH, aunque el mecanismo exacto no se ha dilucidado. El uso concomitante de ribavirina con zidovudina no se recomienda debido a un mayor riesgo de anemia (ver sección 4.4).

Se debe considerar la posibilidad de sustituir zidovudina en un régimen antirretroviral de combinación si este ya está instaurado. Esto sería particularmente importante en pacientes con un historial conocido de anemia inducida por zidovudina.

El tratamiento concomitante, especialmente en terapia aguda, con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, amfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina), puede aumentar las reacciones adversas procedentes de zidovudina. Si es necesaria la terapia concomitante con lamivudina/zidovudina y cualquiera de estos medicamentos, se deberá tener precaución en la función renal y los parámetros hematológicos y, si es necesario, la dosis de uno o más agentes se debe reducir.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como regla general, al decidir el uso de agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el 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 en animales así como la experiencia clínica en mujeres embarazadas. En el presente caso, el uso de zidovudina en mujeres embarazadas, con un posterior tratamiento a los recién nacidos, ha demostrado que reduce la tasa de transmisión materno-fetal del VIH. Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas que tomaron lamivudina o zidovudina, no indican toxicidad malformativa (más de 3000 resultados con exposición durante el primer trimestre, de los cuales más de 2000 de los resultados con exposición a lamivudina y zidovudina). Basándose en una gran cantidad de resultados, el riesgo de malformaciones es poco probable.

Los principios activos de lamivudina/zidovudina pueden inhibir la replicación del ADN celular y el uso de zidovudina ha demostrado ser carcinógeno transplacentario en un estudio en animales (ver sección 5.3). La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

Para pacientes coinfectadas con hepatitis que estén siendo tratadas con medicamentos que contengan lamivudina, como lamivudina/zidovudina, y, posteriormente, se queden embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una recurrencia de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina.

Disfunción mitocondrial: se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleósidos y nucleótidos causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos en útero y/o postparto a análogos de nucleósido (ver sección 4.4).

Lactancia

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

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

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

Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia, con el 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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. 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/zidovudina 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 con desenlace mortal, normalmente relacionada con hepatomegalia grave y esteatosis hepática, con el uso de análogos de nucleósidos (ver sección 4.4).

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con una pérdida del tejido adiposo subcutáneo, que resulta más evidente en la cara, extremidades y nalgas. Los pacientes que toman lamivudina/zidovudina deben someterse a exploraciones frecuentes y responder preguntas para detectar signos de lipoatrofia. Cuando se detecta la aparición de esta afección, no debe continuarse el tratamiento con lamivudina/zidovudina (ver sección 4.4).

Durante el tratamiento antirretroviral, pueden aumentar el peso y los niveles de lípidos y glucosa en sangre (ver sección 4.4).

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmune 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 sección 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

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 $< 1/1.000$) o 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: Dolor de cabeza, insomnio

Muy raras: Neuropatía periférica (o parestesia)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos, síntomas nasales

Trastornos gastrointestinales

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

Raras: Pancreatitis, aumento de la amilasa en suero

Trastornos hepato biliares

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

Raras: Hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción, alopecia

Raras: Angioedema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia, alteraciones musculares

Raras: Rabdomiólisis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fiebre, letargo, fatiga

Zidovudina:

El perfil de reacciones adversas parece similar en adultos y adolescentes. Las reacciones adversas más graves incluyen anemia (que puede requerir transfusiones), neutropenia y leucopenia. Estas reacciones aparecen más frecuentemente con dosis más altas (1.200-1.500 mg/día) y en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH (especialmente cuando es escasa la reserva de médula ósea antes del tratamiento) y particularmente en pacientes con recuentos de células CD4 <math><100/\text{mm}^3</math> (ver sección 4.4).

La incidencia de neutropenia se incrementó en aquellos pacientes cuyos recuentos de neutrófilos niveles de hemoglobina y niveles séricos de vitamina B₁₂ fueron bajos al comenzar la terapia 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 $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia, neutropenia y leucopenia

Poco frecuentes: Trombocitopenia y pancitopenia (con hipoplasia medular)

Raras: Aplasia eritrocitaria pura

Muy raras: Anemia aplásica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Acidosis láctica en ausencia de hipoxemia, anorexia

Trastornos psiquiátricos

Raras: Ansiedad y depresión

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Dolor de cabeza

Frecuentes: Mareo

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

Trastornos cardíacos

Raras: Cardiomiopatía

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea

Raras: Tos

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas

Frecuentes: Vómitos, dolor abdominal y diarrea

Poco frecuentes: Flatulencia

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

Trastornos hepatobiliares

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

Raras: Alteraciones hepáticas, tales como hepatomegalia grave con esteatosis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción y prurito

Raras: Pigmentación de uñas y piel, urticaria y sudoración

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgia

Poco frecuentes: Miopatía

Trastornos renales y urinarios

Raras: Micción frecuente

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Malestar

Poco frecuentes: Fiebre, dolor generalizado y astenia

Raras: Escalofríos, dolor torácico y síndrome gripal

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La experiencia de sobredosis con lamivudina/zidovudina es limitada.

Síntomas

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

Tratamiento

En caso de sobredosis, se vigilará al paciente para determinar la toxicidad (ver sección 4.8) y se aplicará el tratamiento de soporte estándar que sea necesario. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque ello no se ha estudiado. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen tener un efecto limitado sobre la eliminación de zidovudina, sin embargo, aumentan la eliminación del metabolito glucurónico. Para más detalles, el médico se remitirá a la información individual sobre prescripción de lamivudina y zidovudina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales para el tratamiento de infecciones por el VIH, combinaciones, Código ATC: J05AR01

Lamivudina y zidovudina son análogos de nucleósidos que tienen actividad frente al VIH. Además, lamivudina tiene actividad contra el virus de la hepatitis B (VHB). Ambos medicamentos son metabolizados intracelularmente por kinasas intracelulares a sus respectivas fracciones activas lamivudina-5'-trifosfato (TP) y zidovudina-5'-TP, respectivamente. Su principal mecanismo de acción es como terminador de cadena de la transcripción inversa viral. Lamivudina-TP y zidovudina-TP presentan actividad inhibitoria selectiva frente a la replicación del VIH-1 y VIH-2 *in vitro*; lamivudina también es activa frente a cepas del VIH resistentes a zidovudina. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina y nevirapina). No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina e interferón-alfa).

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de un cambio de aminoácido en M184V cerca del centro activo de la transcriptasa inversa viral (TI). Esta variante se produce tanto *in vitro* como en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con terapia antirretroviral que incluye lamivudina. Los mutantes M184V presentan una sensibilidad a lamivudina muy reducida y una capacidad replicativa viral disminuida *in vitro*. Estudios *in vitro* indican que virus aislados resistentes a zidovudina pueden convertirse en sensibles a zidovudina cuando simultáneamente adquieren resistencia a lamivudina. La relevancia clínica de estos hallazgos no está 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 de la terapia 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 INTI activos que mantener el tratamiento con lamivudina. Por tanto, a pesar de la aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina solo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros INTI activos.

La resistencia cruzada conferida por la TI M184V es limitada dentro de la clase de fármacos antirretrovirales análogos de nucleósidos. Zidovudina y estavudina mantienen su actividad antirretroviral frente al VIH-1 resistentes a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral frente al VIH-1 resistentes a lamivudina que albergan solo la mutación M184V. El mutante TI M184V muestra un descenso <4 veces en la sensibilidad a didanosina; se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Las

pruebas de sensibilidad *in vitro* no han sido estandarizadas y los resultados pueden variar dependiendo de factores metodológicos.

Lamivudina manifiesta baja citotoxicidad hacia linfocitos de sangre periférica, líneas celulares conocidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y hacia una gran variedad de células progenitoras de médula ósea *in vitro*. La resistencia a los análogos de timidina (uno de los cuales es zidovudina) está bien caracterizada y es conferida por una acumulación progresiva de hasta seis mutaciones específicas en la transcriptasa inversa 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 a análogos de timidina por sí solas no causan alto nivel de resistencia cruzada a cualquiera de los otros nucleósidos, permitiendo el uso posterior de cualquiera de los otros inhibidores de la transcriptasa inversa aprobados.

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

Experiencia clínica

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

Lamivudina y zidovudina han sido ampliamente utilizados como componentes de la terapia antirretroviral de combinación con otros agentes antirretrovirales de la misma clase (INTI) o de diferentes clases (IPs, no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa).

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

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

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

Lamivudina a dosis de 100 mg una vez al día ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por VHB (para más detalles de los estudios clínicos, consulte la ficha técnica correspondiente). Sin embargo, para el tratamiento de la infección por el VIH solo una dosis de 300 mg diarios de lamivudina (en combinación con otros agentes antirretrovirales) ha demostrado ser eficaz.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

Tras la administración de una dosis única de lamivudina/zidovudina en voluntarios sanos, los valores medios (CV) de C_{\max} 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_{\max} para lamivudina y zidovudina fueron de 0,75 (0,50 - 2,00) horas y 0,50 (0,25 - 2,00) horas respectivamente. El grado de absorción (AUC_{∞}) de lamivudina y zidovudina y las determinaciones de la semivida tras administrar lamivudina/zidovudina con alimentos, fueron similares cuando se compararon con los obtenidos en personas en ayunas, aunque las velocidades de absorción (C_{\max} , t_{\max}) se habían enlentecido. Sobre la base de estos datos, lamivudina/zidovudina puede administrarse con o sin alimentos.

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

Distribución

Los estudios realizados con lamivudina y zidovudina administrados por vía intravenosa mostraron que el volumen aparente medio de distribución es 1,3 y 1,6 l/kg, respectivamente. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión limitada a la albúmina, la principal proteína plasmática (<36% a albúmina sérica in vitro). La unión a proteínas plasmáticas de zidovudina es del 34% al 38%. No se han previsto interacciones que impliquen desplazamiento del lugar de unión con lamivudina/zidovudina.

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

Biotransformación

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

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

Eliminación

La semivida de eliminación de lamivudina observada es de 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (>70%) mediante el sistema de transporte catiónico orgánico. Estudios realizados en pacientes con alteración renal, demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Se precisa reducción de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min (ver sección 4.2).

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

Farmacocinética en niños

En niños mayores de 5-6 meses el perfil farmacocinético de zidovudina es similar al de adultos. Zidovudina presenta una buena absorción intestinal y, para todas las dosis estudiadas en adultos y niños, la biodisponibilidad fue del 60-74%, con una media del 65%. Los niveles de $C_{ss\ max}$ 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 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 horas: 40,0 h. μM o 10,7 h. $\mu\text{g/ml}$) a la obtenida con dosis de 200 mg, seis veces al día en adultos (40,7 h. μM o 10,9 h. $\mu\text{g/ml}$).

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

En general, la farmacocinética de lamivudina en pacientes pediátricos es similar a la de adultos. No obstante, la biodisponibilidad absoluta (aproximadamente 55-65%) se redujo en pacientes pediátricos menores de 12 años. Además, los valores del aclaramiento sistémico fueron mayores en los pacientes pediátricos más pequeños y disminuyeron con la edad, alcanzando los valores de adultos hacia los 12 años de edad. Debido a estas diferencias, la dosis recomendada de lamivudina para niños (de más de tres meses y que pesen menos de 30 kg) es de 4 mg/kg dos veces al día. Esta dosis permite alcanzar un AUC₀₋₁₂ comprendido entre aproximadamente 3.800 y 5.300 ng.h/ml). Recientes hallazgos indican que la exposición en niños <6 años puede estar reducida en aproximadamente un 30% en comparación con la observada en otros grupos de edad. Se están esperando datos adicionales relacionados con este hecho. Los datos actualmente disponibles no sugieren que lamivudina sea menos eficaz en este grupo de edad.

Farmacocinética en el embarazo

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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 de nucleósidos, muestran actividad 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 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 el VIH-1, o para la prevención de la transmisión del virus de madre a hijo. Zidovudina también se incorpora al ADN de los leucocitos del cordón umbilical de los hijos de madres tratadas con zidovudina. En un estudio de

genotoxicidad transplacentaria realizado en monos se comparó zidovudina sola con la combinación de zidovudina y lamivudina con exposiciones equivalentes a las humanas. Este estudio de mostró que los fetos expuestos en útero a la combinación mantuvieron un nivel más elevado de incorporación del análogo de nucleósido al ADN en múltiples órganos fetales, y mostró evidencias de un mayor acortamiento de los telómeros que aquellos expuestos a la zidovudina sola. No está clara la significación clínica de estos hallazgos.

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

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

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

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

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

Aunque la relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida, sugieren que el riesgo carcinogénico en seres humanos se ve compensado por el beneficio clínico potencial.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina (E-460)

Sílice coloidal (E-551)

Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)

Estearato de magnesio (E-572)

Cubierta pelicular:

Hipromelosa (E-464)

Dióxido de titanio (E-171)

Propilenglicol (E-1520)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años

Una vez abierto (frasco): 60 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVdC-PVC/Aluminio

Frasco de HDPE y con tapón de rosca de PP

Lamivudina/Zidovudina Mylan está disponible en:

Tamaño del envase(blíster): 30, 60, 60 x 1 (blíster perforado unidosis), 100 y 200 comprimidos.

Tamaño del envase(frasco): 60 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay requisitos especiales

La eliminación del medicamento utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

C/ Plom, 2-4, 5ª planta

08038 - Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75770

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/abril/2012

Fecha de la última renovación: 19/agosto/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2018