

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lamivudina/Zidovudina Accord 150 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Comprimido recubiertos con película.

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.

De color blanco a casi blanco, ranurados, con forma de cápsula, comprimidos biconvexos recubiertos con película, grabados con "H" en un lado y "L" y "9" separados por la línea de ranura en el otro lado.

La longitud del comprimido es de aproximadamente 17,5 mm y el ancho es de aproximadamente 8 mm.

El comprimido puede dividirse en mitades iguales

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Lamivudina/Zidovudina Accord está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en adultos, adolescentes y niños (ver sección 4.2).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

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

##### *Adultos y adolescentes de al menos 30 Kg de peso*

La dosis recomendada de Lamivudina/Zidovudina Accord es de un comprimido dos veces al día.

##### *Niños entre 21 Kg y 30 Kg de peso*

La dosis oral recomendada de Lamivudina/Zidovudina Accord 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 Accord 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 tres veces al día para intentar mejorar la tolerancia.

Lamivudina/Zidovudina Accord 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 Accord 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 insuficiencia 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.

#### *Insuficiencia hepática*

Los datos limitados de que se dispone en pacientes con cirrosis sugieren la posible acumulación de zidovudina en pacientes con insuficiencia hepática debido a una disminución de la glucuronidación. Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia 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 insuficiencia 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 (ver secciones 4.3 y 4.4).

Como el ajuste de dosis de Lamivudina/Zidovudina Accord 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 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

Lamivudina/Zidovudina Accord 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.

Zidovudina está contraindicada en pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos ( $<0,75 \times 10^9/l$ ) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos ( $<7,5 \text{ g/dl}$  o  $4,65 \text{ mmol/l}$ ); Lamivudina/Zidovudina Accord, 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.

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/Zidovudina Accord.

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 Lamivudina/Zidovudina Accord (ver sección 4.5)

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

*Reacciones adversas hematológicas:* Se puede esperar la aparición de anemia, neutropenia y leucopenia (por lo general, secundaria a neutropenia) en pacientes tratados con zidovudina. Estos efectos aparecían más frecuentemente a las dosis más elevadas de zidovudina (1200-1500 mg/día) y en pacientes con la función medular reducida antes del tratamiento, especialmente con enfermedad avanzada por VIH. En consecuencia, los parámetros hematológicos se controlarán cuidadosamente (ver sección 4.3) en pacientes que reciben Lamivudina/Zidovudina Accord. 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/Zidovudina Accord, o en pacientes con depresión ya existente de médula ósea, por ejemplo con niveles de hemoglobina  $<9 \text{ g/dl}$  ( $5,59 \text{ mmol/l}$ ) 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 Accord, 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 Accord deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anormalidades de laboratorio indicativos de 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, fallo hepático o fallo renal.

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

El tratamiento con Lamivudina/Zidovudina Accord 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 administre Lamivudina/Zidovudina Accord 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 in utero:*

Los análogos de nucleós(t)idos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Existen informes de toxicidad mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos en útero y/o postparto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones han sido 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 en el útero a nucleósidos o análogos de nucleótido, que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente 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 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 (Lamivudina/Zidovudina Accord y Trizivir). 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 monitorizar 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:*

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada (TAR), 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 jirovecii* pneumonia (a menudo mencionada como NPC). 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:*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lamivudina/Zidovudina Accord en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretroviral 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 Accord 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 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 anormalidades de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado, y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

#### *Pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C:*

No se recomienda el uso concomitante de ribavirina con Lamivudina/Zidovudina Accord 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 VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TAR), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Lamivudina / Zidovudina Accord no debe ser tomado con otros medicamentos que contengan productos medicinales que contienen lamivudina o emtricitabina.

No está recomendada la combinación del uso de Lamivudina/Zidovudina Accord con cladribina (ver sección 4.5.).

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

Lamivudina/Zidovudina Accord contiene lamivudina y zidovudina, por lo tanto, cualquiera de las interacciones identificadas para éstos individualmente, son relevantes a la Lamivudina / Zidovudina Accord. 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. La lamivudina se elimina por vía renal. La secreción activa renal del fármaco en la orina es mediada a través de transportadores de cationes orgánicos (PTU), la co-administración de lamivudina con inhibidores de PTU o fármacos nefrotóxicos puede aumentar la exposición a la lamivudina.

Lamivudina y zidovudina no son metabolizados significativamente por las enzimas del citocromo P 450 (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, nucleósidos y otros medicamentos metabolizados por las principales enzimas del citocromo P 450 .

Los estudios de interacción se han realizado sólo 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)	Recomendaciones relativas a la administración
<b>ANTIRRETROVIRALES</b>		
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.	
<b>ANTI-INFECCIOSOS</b>		
Atovacuona/Lamivudina	Interacción no estudiada	Se desconoce, ya que sólo dispone de datos limitados clínicos.
Atovacuona/Zidovudina (750 mg dos veces al día con los alimentos / 200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ? 33% Atovacuona AUC ?	
Claritromicina/Lamivudina	Interacción no estudiada	Administración separada de Lamivudina/Zidovudina Accord y claritromicina, al menos dos horas
Claritromicina/Zidovudina (500 mg dos veces al día / 100 mg cada 4 horas)	AUC de zidovudina ?12%	
Trimetoprim/Sulfametoxazol (cotrimoxazol) / Lamivudina (160mg/800mg una vez al	Lamivudina: ? 40% AUC Trimetoprim: AUC ?	No es necesario ajustar la dosis de Lamivudina/Zidovudina

día durante 5 días / dosis única de 300 mg)  Trimetoprim/sulfametoxazol (Co-trimoxazol)/Zidovudina	Sulfametoxazol: AUC ?  (inhibición transportador de cationes orgánicos) Interacción no estudiada.	Accord, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal (ver sección 4.2).  Cuando la administración Concomitante con cotrimoxazol es justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente. Las altas dosis de TMP / SMX para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystitis jirovecii</i> (PCP) y toxoplasmosis no se han estudiado y se debe evitar.
<b>ANTIFÚNGICOS</b>		
Fluconazol / Lamivudina	Interacción no estudiada	Como hay pocos datos disponibles, la relevancia clínica no se conoce. Vigilar 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 de UGT)	
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
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 de UGT)	
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Fenobarbital / Lamivudina	Interacción no estudiada	Datos insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Fenobarbital / Zidovudina	Interacción no estudiada. Potencial de disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de zidovudina a través de la inducción de UGT.	
Fenitoína / Lamivudina	Interacción no estudiada	Monitorizar las concentraciones de fenitoína.
Fenitoína / Zidovudina	Fenitoína AUC ??	
Ácido valproico / Lamivudina	Interacción no estudiada	Como hay pocos datos disponibles, el significado clínico no se conoce. Vigilar los signos de toxicidad de 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 de UGT)	
<b>ANTIHIISTAMÍNICOS ( ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE HISTAMINA H1)</b>		
Ranitidina / Lamivudina	Interacción no estudiada.  Interacción poco probable clínicamente. Ranitidina se elimina sólo 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 sólo en parte por el sistema renal, transporte de cationes orgánicos.	
Cimetidina / Zidovudina	Interacción no estudiada.	
<b>CITOTÓXICOS</b>		
Cladribina/Lamivudina	Interacción no estudiada.  La lamivudina <i>in vitro</i> inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre la lamivudina y la cladribina.	Un uso continuado de Lamivudina/Zidovudina Accord con cladribina no es recomendado. ( ver sección 4.4).
<b>OPIÁCEOS</b>		
Metadona / Lamivudina	Interacción no estudiada	El significado clínico no se conoce. Vigilar los signos de toxicidad de 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 la metadona .
Metadona / Zidovudina (30 a 90 mg una vez al día / 200 mg cada 4 horas)	AUC de zidovudina ? 43% AUC de metadona ?	
<b>URICOSÚRICOS</b>		
Probenecid / Lamivudina	Interacción no estudiada	Como hay pocos datos disponibles, el significado clínico no se conoce. Vigilar los signos de toxicidad de zidovudina (ver sección 4.8).
Probenecid / zidovudina (500 mg cuatro veces al día / 2mg/kg tres veces al día)	? AUC de zidovudina 106% (inhibición de UGT)	
<b>MÍSCELÁNEA</b>		
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% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de Lamivudina/Zidovudina Accord 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 Lamivudina/Zidovudina Accord no se recomienda debido a un mayor riesgo de anemia (ver sección 4.4).

Se debe considerar la posibilidad de sustituir la Lamivudina/Zidovudina Accord en un régimen antirretroviral de combinación si éste 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, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina) puede aumentar las reacciones adversas procedentes de zidovudina. Si es necesaria la terapia concomitante con Lamivudina / Zidovudina Accord 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 (véase 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 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 las 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 Accord 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 las pacientes co-infectadas con hepatitis, que están siendo tratadas con lamivudina y con medicamentos que contengan Lamivudina/Zidovudina Accord y, posteriormente, se han quedado embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una recurrencia de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina.

Toxicidad 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 toxicidad 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 éstas disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad.

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

Somo norma general, se recomienda que las madres que toman Lamivudina/Zidovudina Accord no den el pecho a sus niños bajo ninguna circunstancia, a fin de evitar la transmisión del VIH.

### *Fertilidad*

Ni la zidovudina ni la lamivudina han mostrado evidencia de trastorno de la fertilidad en estudios en ratas macho y hembra. No hay datos sobre su efecto en la fertilidad femenina humana. En los hombres este medicamento no se ha demostrado que afecte al recuento de espermatozoides, la morfología o 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 Accord 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 zidovudina y, por lo tanto, también se esperan con Lamivudina/Zidovudina Accord (ver sección 4.4.).

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 Lamivudina/Zidovudina Accord deben ser examinados con frecuencia por si presentaran signos de lipoatrofia. Cuando se encuentre dicho desarrollo, se debe interrumpir el tratamiento con Lamivudina/Zidovudina Accord (ver sección 4.4).

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

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en los pacientes infectados por el 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 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 VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa ya que no se puede estimar a partir de los datos disponibles (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 ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). 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 hepatobiliares	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	Poco frecuentes	Artralgia, alteraciones musculares
	Raras	Rabdomiolisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fiebre, letargo, fatiga

#### Zidovudina:

El perfil de reacciones adversas parece similar en adultos y adolescentes. Las reacciones adversas más graves incluyen anemia (que puede requerir transfusiones), neutropenia y leucopenia. Estas reacciones aparecen más frecuentemente con dosis más altas (1200-1500 mg/día) y en pacientes con enfermedad

avanzada por el VIH (especialmente cuando es escasa la reserva de médula ósea antes del tratamiento) y particularmente en pacientes con recuentos de células CD4 <100/mm<sup>3</sup> (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 B 12 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 (> 1/10), frecuentes (> 1/100 a <1/10), poco frecuentes (> 1/1000 a <1/100), raras (> 1/10.000 a <1/1000), muy raras (<1/10.000), no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). 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 las incidencias 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 Accord 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 uso sistémico, antivirales para el tratamiento de infecciones por VIH, combinaciones,  
Código ATC: J05AR01

#### Mecanismo de acción

Lamivudina y zidovudina son análogos de nucleósidos que tienen actividad frente al VIH. Además, la 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 inhibidora selectiva frente a la replicación del VIH-1 y VIH-2 *in vitro*; lamivudina también es activa frente a aislados clínicos de VIH resistentes a zidovudina. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina y nevirapina). No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina e interferón-alfa).

### Resistencia

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. Sin embargo, 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 sólo 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 a VIH-1 resistentes a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral frente a 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 y zalcitabina; 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.

Existen dos patrones de multiresistencia, 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 a resistencia fenotípica a AZT así como a los otros INTI autorizados. Cualquiera de estos dos patrones de mutaciones de multiresistencia 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.

La evidencia de estudios clínicos muestran que lamivudina más zidovudina retrasa la aparición de aislados resistentes a zidovudina en pacientes sin terapia antirretroviral previa. Los sujetos que recibieron lamivudina y zidovudina con o sin otros tratamientos concomitantes antirretrovirales en que ya está presente el virus mutante M184V, también sufren un retraso en la aparición de mutaciones que confieren resistencia a la zidovudina y la estavudina (Mutaciones de Análogos de Timidina, TAM).

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 de Lamivudina 100 mg). Sin embargo, para el tratamiento de la infección por el VIH sólo 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 co-infectados 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 lamivudina/zidovudina (Lamivudina/Zidovudina de la marca líder) 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 (Lamivudina/Zidovudina de la marca líder) demostró ser bioequivalente a lamivudina 150 mg y zidovudina 300 mg, administrados en comprimidos por separado, a individuos en ayunas.

Tras la administración de una dosis única de lamivudina/zidovudina (Lamivudina/Zidovudina de la marca líder) en voluntarios sanos, los valores medios (CV) de  $C_{max}$  para lamivudina y zidovudina fueron 1,6  $\mu$  g/ml (32 %) y 2,0  $\mu$  g/ml (40 %) respectivamente, y los valores correspondientes de AUC fueron 6,1  $\mu$  g.h/ml (20 %) y 2,4  $\mu$  g.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 ( $AUC_{\infty}$ ) de lamivudina y zidovudina y las determinaciones de la semivida tras administrar lamivudina/zidovudina (Lamivudina/Zidovudina de la marca líder) 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 Accord puede administrarse con o sin alimentos.

No se considera que la administración de los comprimidos triturados junto con una pequeña cantidad de comida semi-sólida o líquido afecte a la calidad farmacéutica, por lo que no se espera que pueda alterar la eficacia clínica. Esta conclusión está basada en los datos farmacocinéticos y farmacocinéticos, 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 Accord.

Los datos muestran que lamivudina y zidovudina penetran en el sistema nervioso central (SNC) y alcanzan el líquido cefalorraquídeo (LCR). Las relaciones medias de concentración en LCR/concentración sérica de lamivudina y zidovudina a las 2 - 4 horas de la administración por vía oral fueron, aproximadamente, de

0,12 y 0,5 respectivamente. Se desconoce el verdadero grado de penetración en el SNC y su relación con la eficacia clínica.

#### *Metabolismo:*

El metabolismo de lamivudina constituye una vía menor de eliminación. 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  $C_{max}^{ss}$  fueron de 4,45  $\mu$  M (1,19  $\mu$  g/ml) después de la administración de una dosis de 120 mg de zidovudina (en solución)/m<sup>2</sup> y de 7,7  $\mu$  M (2,06  $\mu$  g/ml) con dosis de 180 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal. La administración a niños de dosis de 180 mg/m<sup>2</sup> cuatro veces al día dio lugar a una exposición sistémica similar (AUC a las 24 horas: 40,0 h.  $\mu$  M ó 10,7 h.  $\mu$  g/ml) a la obtenida con dosis de 200 mg, seis veces al día en adultos (40,7 h.  $\mu$  M ó 10,9 h.  $\mu$  g/ml).

En seis niños de 2 a 13 años infectados por VIH, se evaluó la farmacocinética de zidovudina en plasma mientras recibieron 120 mg/m<sup>2</sup> de zidovudina tres veces al día y de nuevo tras cambiar a 180 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. La exposición sistémica en plasma (AUC y  $C_{max}$  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 AUC<sub>0-12</sub> comprendido entre aproximadamente 3.800 y 5.300 ng.h/ml). Recientes hallazgos indican que la exposición en niños < 6 años puede estar reducida en aproximadamente un 30% en comparación con la observada en otros grupos de edad. Se están esperando datos adicionales relacionados con este hecho. 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 nucleósido, 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 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

Carboximetilalmidón sódico (tipo A)

Estearato de magnesio (E-572)

*Cubierta pelicular:*

Hipromelosa (E-464)

Dióxido de titanio (E-171)

Macrogol

Polysorbate 80

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años

### **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 con 60, 120 y 200 comprimidos

Frasco de HDPE y con tapón de rosca de PP con desecante con 60 y 500 comprimidos (envase clínico)

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**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center

Moll de Barcelona, s/n

Edificio Est 6ª planta

08039 Barcelona

España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Enero de 2014

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>