

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Combivir 150 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

### Excipiente(s) con efecto conocido

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

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película con forma de cápsula, de color blanco a blanquecino, ranurados y con “GXFC3” grabado en las dos caras.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Combivir está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (ver sección 4.2).

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Combivir puede administrarse con o sin alimentos.

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

#### Adultos y adolescentes de al menos 30 kg de peso

La dosis recomendada de Combivir es de un comprimido dos veces al día.

#### Niños de peso entre 21 kg y 30 kg

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

#### Niños de peso entre 14 kg y 21 kg

La dosis oral recomendada de Combivir 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 modelado farmacocinético y apoyado por datos de ensayos clínicos que utilizan los componentes individuales lamivudina y zidovudina. Puede tener lugar una sobreexposición farmacocinética de zidovudina, por lo que se recomienda un estrecho seguimiento de la seguridad en estos pacientes. Si aparece intolerancia gastrointestinal en pacientes entre 21 y 30 kg, se puede seguir una pauta de dosificación alternativa de medio comprimido tres veces al día para intentar mejorar la tolerancia.

Combivir 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 Combivir 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 (ver sección 4.4). 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 insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml/min). Los médicos deberán consultar la ficha técnica individual de estos medicamentos.

#### Insuficiencia hepática

Los datos limitados de los 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.

#### 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 Combivir 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.

### **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); por consiguiente, Combivir está contraindicado en estos pacientes (ver sección 4.4).

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 Combivir.

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 Combivir o cualquier otro tratamiento 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 (1.200-1.500 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 Combivir. 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 grave o mielosupresión durante el tratamiento con Combivir, o en pacientes con depresión ya existente de médula ósea, por ejemplo con niveles de hemoglobina  $<9$  g/dl (5,9 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 Combivir, 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 Combivir deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anormalidades de laboratorio indicativos de pancreatitis.

##### Acidosis láctica

Con el uso de zidovudina se ha notificado acidosis láctica, normalmente 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.

Se debe interrumpir el tratamiento con zidovudina si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas.

Se debe tener precaución cuando se administre zidovudina a cualquier paciente (en especial, mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes co-infectados con hepatitis C 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. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron 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 utero* a análogos de nucleós(t)idos 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 (Combivir 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

Quando se instaure un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria 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 del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo denominado PCP). Cuando sea necesario se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento. 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 del virus de la hepatitis B (VHB), dispone de información adicional relativa al empleo de lamivudina en el tratamiento de la infección por el VHB en la Ficha técnica de Zeffix.

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

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento 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 Combivir en pacientes co-infectados por el VHB, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB durante 4 meses, ya que la 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.

### Pacientes coinfectados 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 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.

Combivir no debe tomarse con ningún otro medicamento que contenga lamivudina o medicamentos que contengan emtricitabina.

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

### Administración en sujetos con insuficiencia renal moderada

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que reciben Combivir pueden experimentar una exposición a lamivudina (AUC) de 1,6 a 3,3 veces mayor que los pacientes con un aclaramiento de creatinina  $\geq$  50 ml/min. No hay datos de seguridad de ensayos controlados

aleatorizados que comparen Combivir con los componentes individuales en pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min que recibieron lamivudina con dosis ajustada. En los ensayos de registro originales de lamivudina en combinación con zidovudina, las exposiciones más altas de lamivudina se asociaron con tasas más altas de toxicidad hematológica (neutropenia y anemia), aunque las suspensiones de tratamiento debido a neutropenia o anemia ocurrieron en <1% de los sujetos. Pueden ocurrir otros eventos adversos relacionados con lamivudina (como trastornos gastrointestinales y hepáticos).

Los pacientes con un aclaramiento de creatinina sostenido entre 30 y 49 ml/min que reciben Combivir deben ser monitorizados para detectar acontecimientos adversos relacionados con lamivudina, en particular toxicidades hematológicas. Si se desarrolla una nueva neutropenia o anemia, o un empeoramiento de cualquiera de ellas, se recomienda un ajuste de dosis de lamivudina, conforme a su ficha técnica, lo cual no puede conseguirse con Combivir. Se debe suspender la administración de Combivir y se deben emplear los componentes individuales (monofármacos) para establecer la pauta de tratamiento.

### Excipientes

#### *Sodio*

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

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

La zidovudina se metaboliza principalmente por las enzimas UGT, la administración concomitante con inductores o inhibidores de las enzimas UGT puede alterar la exposición a zidovudina. Lamivudina se elimina por vía renal. La secreción renal activa de lamivudina en la orina es mediada a través de transportadores de cationes orgánicos (TCOs); la administración conjunta de lamivudina con inhibidores de TCO o fármacos nefrotóxicos puede aumentar la exposición a lamivudina.

Lamivudina y zidovudina no son metabolizadas significativamente por las enzimas del citocromo P<sub>450</sub> (tales como CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6), ni tampoco inhiben o inducen este sistema enzimático. Por lo tanto, hay poco potencial de interacciones con antirretrovirales inhibidores de la proteasa, no nucleósidos y otros medicamentos metabolizados por las principales enzimas del citocromo P<sub>450</sub>.

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos. La siguiente lista no es exhaustiva, pero es representativa de las clases estudiadas.

<b>Fármacos por área terapéutica</b>	<b>Interacción Cambio de media geométrica (%) (Mecanismo posible)</b>	<b>Recomendación relativa a la co-administración</b>
<b>MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES</b>		
Didanosina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	No se requiere un ajuste de dosis.
Didanosina/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
Estavudina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Combinación no recomendada.
Estavudina/Zidovudina	El antagonismo <i>in vitro</i> de la actividad anti-VIH entre estavudina y zidovudina puede provocar una disminución en la eficacia de ambos fármacos.	
<b>MEDICAMENTOS ANTIINFECCIOSOS</b>		
Atovaquona/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la

Atovaquona/Zidovudina (750 mg dos veces al día con los alimentos/200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑33% Atovaquona AUC ↔	transcendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles.
Claritromicina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Separar la administración de Combivir y claritromicina al menos 2 horas
Claritromicina/Zidovudina (500 mg dos veces al día/100 mg cada 4 horas)	Zidovudina AUC ↓12%	
Trimetoprima/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudina (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg en dosis única)	Lamivudina: AUC ↑40%  Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔  (inhibición del transportador de cationes orgánicos)	No es necesario ajustar la dosis de Combivir, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal (ver sección 4.2).  Cuando la administración concomitante con cotrimoxazol esté justificada, los pacientes deben ser vigilados clínicamente. No se han estudiado dosis altas de trimetoprima/sulfametoxazol para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) y la toxoplasmosis, por lo que se debe evitar.
Trimetoprima/sulfametoxazol (Co-trimoxazol)/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
<b>ANTIFÚNGICOS</b>		
Fluconazol/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la transcendencia clínica, debido a la escasez de datos disponibles. Monitorizar los signos de toxicidad por zidovudina (ver sección 4.8).
Fluconazol/Zidovudina (400 mg una vez al día/200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↑74%  (inhibición UGT)	
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifampicina/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Rifampicina/Zidovudina (600 mg una vez al día/200 mg tres veces al día)	Zidovudina AUC ↓48%  (inducción UGT)	
<b>ANTICONVULSIVOS</b>		
Fenobarbital/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Los datos son insuficientes para recomendar un ajuste de dosis.
Fenobarbital/Zidovudina	Interacción no estudiada.  Potencial para disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de zidovudina por inducción UGT.	
Fenitoína/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Monitorizar las concentraciones de fenitoína.
Fenitoína/Zidovudina	Fenitoína AUC ↑↓	
Ácido valproico/Lamivudina	Interacción no estudiada.	Se desconoce la transcendencia 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)	Zidovudina AUC ↑80%  (inhibición UGT)	
<b>ANTIHIISTAMÍNICOS (ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2 DE HISTAMINA)</b>		



Ranitidina/Lamivudina	Interacción no estudiada.  Interacción clínicamente significativa poco probable. Ranitidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	No se requiere un ajuste de dosis.
Ranitidina/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
Cimetidina/Lamivudina	Interacción no estudiada.  Interacción clínicamente significativa poco probable. Cimetidina se elimina sólo en parte por el sistema de transporte catiónico orgánico renal.	No se requiere un ajuste de dosis.
Cimetidina/Zidovudina	Interacción no estudiada.	
<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.	Por lo tanto, se desaconseja el uso concomitante de lamivudina con cladribina (ver sección 4.4).
<b>OPIOIDES</b>		
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 la metadona
Metadona/Zidovudina (30 a 90 mg una vez al día/200 mg cada 4 horas)	Zidovudina AUC ↑43% Metadona AUC ↔	
<b>URICOSÚRICOS</b>		
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)	Zidovudina AUC ↑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 <sub>máx</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de Combivir 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: ↑ = aumento; ↓ = disminución; ↔ = ningún cambio significativo; AUC = área bajo la curva de concentraciones en función del tiempo; C<sub>máx</sub> = concentración máxima observada; CL/F = aclaramiento oral aparente

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

Se debe considerar sustituir la zidovudina en un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) si esto ya está establecido. Esto sería particularmente importante en pacientes con un historial conocido de anemia inducida por zidovudina.

El tratamiento concomitante, especialmente el tratamiento agudo, con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a zidovudina. Si es necesario el tratamiento concomitante con Combivir y cualquiera de estos medicamentos, entonces se debe tomar un cuidado especial en el seguimiento de la función renal y los parámetros hematológicos y, si es necesario, se debe reducir la dosis de uno o más medicamentos.

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Como norma general, cuando se decida utilizar 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 de los animales, así como la experiencia clínica en mujeres embarazadas. En este caso, el uso de zidovudina en mujeres embarazadas, con el posterior tratamiento de los recién nacidos, ha mostrado reducir la tasa de transmisión materno-fetal del VIH. La gran cantidad de datos sobre las mujeres embarazadas que tomaban lamivudina o zidovudina no indican toxicidad malformativa (más de 3.000 casos de exposición durante el primer trimestre a cada uno de ellos, de los cuales más de 2.000 casos tuvieron

exposición tanto a lamivudina como a zidovudina). El riesgo de malformaciones es poco probable en los seres humanos, en base a la moderada cantidad de datos mencionada.

Los principios activos de Combivir pueden inhibir la replicación del ADN celular. En un estudio con animales la zidovudina ha demostrado ser carcinógeno transplacentario (ver sección 5.3). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Para las pacientes co-infectadas con hepatitis que estén siendo tratadas con medicamentos que contengan lamivudina, como Combivir, y posteriormente se queden embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una recurrencia de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina.

Disfunción mitocondrial: análogos de nucleósidos y nucleótidos han demostrado *in vitro* e *in vivo* que causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido notificaciones de disfunción mitocondrial en bebés VIH-negativos expuestos *in utero* y/o post-natal a análogos de nucleósidos (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.

Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos para 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 afecta 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 notificado 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 Combivir 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.

Con el uso de zidovudina se han notificado casos de acidosis láctica, a veces mortales, generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática graves (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 Combivir deben ser examinados con frecuencia por si presentaran signos de lipoatrofia. Cuando se encuentre dicho desarrollo, se debe interrumpir el tratamiento con Combivir (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 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 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  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

*Poco frecuentes:* Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia

*Muy raras:* Aplasia eritrocitaria pura

### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

*Muy raras:* Acidosis láctica

### Trastornos del sistema nervioso

*Frecuentes:* Cefalea, insomnio

*Muy raras:* Neuropatía periférica (o parestesia)

### Trastornos respiratorios, torácicos y 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 cutánea, 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 (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 <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<sub>12</sub> fueron bajos al comenzar el tratamiento con zidovudina.

A continuación se presentan las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento, clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), 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:* Frecuencia urinaria

### 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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

La experiencia de sobredosis con Combivir es limitada. No se han identificado síntomas o signos específicos tras una sobredosis aguda con zidovudina o lamivudina aparte de las enumeradas como reacciones adversas.

En caso de sobredosis, se vigilará al paciente para determinar la toxicidad (ver 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 frente al virus de la Hepatitis B (VHB). Ambos medicamentos son metabolizados intracelularmente a sus respectivas fracciones activas lamivudina-5'-trifosfato (TP) y zidovudina-5'-TP respectivamente. Su principal mecanismo de acción es como terminadores 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 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).

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 un tratamiento 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 los aislados de virus resistentes a zidovudina pueden convertirse en sensibles a zidovudina cuando adquieren resistencia a lamivudina simultáneamente. Sin embargo, la relevancia clínica de dichos hallazgos sigue sin estar bien definida.

Los datos *in vitro* disponibles sugieren que a pesar del desarrollo de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina como parte del tratamiento antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy limitados y no permiten obtener conclusiones fiables al respecto. En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTIs activos que mantener el tratamiento con lamivudina. Por tanto, a pesar de la aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina sólo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros INTIs activos.

La resistencia cruzada conferida por la 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 resistente a lamivudina únicamente con la mutación M184V. La 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 VIH en los codones 41, 67, 70, 210, 215 y 219. Los virus adquieren resistencia fenotípica a los análogos de timidina a través de la combinación de mutaciones en los codones 41 y 215 o mediante la acumulación de al menos cuatro de las seis mutaciones. Estas mutaciones de los análogos de timidina aisladas no producen niveles elevados de resistencia cruzada con cualquiera de los otros nucleósidos, lo que permite el empleo posterior de cualquiera de los otros inhibidores de la transcriptasa inversa aprobados.

Dos patrones de mutaciones de resistencia a múltiples fármacos, el primero caracterizado por mutaciones en la transcriptasa inversa VIH en los codones 62,75, 77,116 y 151 y el segundo que implica una mutación T69S y una inserción de seis pares de bases en la misma posición, dan lugar a 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 incrementos 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 extensamente empleadas como parte del tratamiento combinado antirretroviral junto a otros agentes antirretrovirales de la misma clase (INTIs) o de diferentes clases (IPs, no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa).

El tratamiento antirretroviral múltiple que incluye lamivudina se ha mostrado eficaz en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve) así como en pacientes que presentan virus con la mutación M184V.

Los estudios clínicos muestran que lamivudina más zidovudina retrasan la aparición de aislados resistentes a zidovudina en pacientes sin un tratamiento antirretroviral previa. 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 contienen lamivudina/zidovudina.

Lamivudina a dosis de 100 mg una vez al día también se ha mostrado eficaz para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el VHB (para detalles de los estudios clínicos, véase la ficha técnica de Zeffix). Sin embargo, para el tratamiento de la infección por el VIH únicamente ha mostrado eficacia una dosis diaria de lamivudina de 300 mg (en combinación con otros agentes antirretrovirales).

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 Combivir 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. Combivir 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 Combivir en voluntarios sanos, los valores medios (CV) de  $C_{m\acute{a}x}$  para lamivudina y zidovudina fueron 1,6  $\mu\text{g/ml}$  (32 %) y 2,0  $\mu\text{g/ml}$  (40 %) respectivamente, y los valores correspondientes de AUC fueron 6,1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (20 %) y 2,4  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (29 %), respectivamente. Los valores medios (rango) de  $t_{m\acute{a}x}$  para lamivudina y zidovudina fueron de 0,75 (0,50 - 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 Combivir con alimentos fueron similares cuando se compararon con los obtenidos en personas en ayunas, aunque las velocidades de absorción ( $C_{m\acute{a}x}$ ,  $t_{m\acute{a}x}$ ) se habían enlentecido. Sobre la base de estos datos, Combivir 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 esta 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 ( $\leq 36\%$  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 Combivir.

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. El aclaramiento inalterado de lamivudina se realiza predominantemente 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 18 a 19 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  $\leq 30$  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 el 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. Sin embargo, 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 mutagénicos en pruebas con bacterias, pero, al igual que otros análogos de nucleósidos, inhiben la replicación del ADN celular en ensayos *in vitro* en mamíferos tales como el ensayo de linfoma en ratón.

Lamivudina no ha mostrado actividad genotóxica en estudios *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas hasta 40-50 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos. Zidovudina mostró efectos clastogénicos, en una prueba de micronúcleo con dosis repetidas por vía oral en ratones. Se ha observado que los linfocitos de sangre periférica de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) tratados con zidovudina tienen un elevado número de lesiones cromosómicas.

En un estudio piloto se ha demostrado que zidovudina se incorpora al ADN nuclear de los leucocitos de los adultos, incluyendo mujeres embarazadas que toman zidovudina para tratar la infección por 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 *in utero* a la combinación mantuvieron un nivel más elevado de incorporación del análogo de nucleósido al ADN en múltiples órganos fetales, y mostró evidencias de un mayor acortamiento de los telómeros que aquellos expuestos a la zidovudina sola. No está clara la significación clínica de estos hallazgos.

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

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

Si bien se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos, estos datos sugieren que el riesgo de carcinogenicidad en humanos se ve compensado por el beneficio clínico potencial.

En estudios de toxicidad en la reproducción se ha demostrado que 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 (E460),  
carboximetilalmidón sódico,  
dióxido de sílice coloidal,  
estearato de magnesio.

#### Cubierta pelicular

Hipromelosa (E464),  
dióxido de titanio (E171),  
macrogol 400,  
polisorbato 80

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Estuches de cartón que contienen blísteres opacos de cloruro de polivinilo. Estuches de cartón con un frasco blanco de polietileno de alta densidad (HDPE) provisto de un cierre a prueba de niños. Cada tipo de envase contiene 60 comprimidos recubiertos con película.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que han estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Países Bajos

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

EU/1/98/058/001  
EU/1/98/058/002

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

Fecha de la primera autorización: 18 Marzo 1998

Fecha de la última renovación: 13 Febrero 2008

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

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznan  
Polonia

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**



## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ESTUCHE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Combivir 150 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película lamivudina/zidovudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene lamivudina 150 mg zidovudina 300 mg

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos recubiertos con película  
Comprimidos ranurados

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/058/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

combivir

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Combivir 150 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película lamivudina/zidovudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene lamivudina 150 mg zidovudina 300 mg

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos recubiertos con película  
Comprimidos ranurados

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/058/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ESTUCHE DEL BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Combivir 150 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película lamivudina/zidovudina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene lamivudina 150 mg zidovudina 300 mg

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 comprimidos recubiertos con película  
Comprimidos ranurados

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 30°C

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/98/058/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

combivir

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Combivir 150 mg/300 mg comprimidos  
lamivudina/zidovudina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ViiV Healthcare BV

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**



## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Combivir 150 mg/300 mg comprimidos recubiertos con película *lamivudina/zidovudina*

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

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

#### 1. Qué es Combivir y para qué se utiliza

**Combivir se utiliza en el tratamiento de la infección producida por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en adultos y niños.**

Combivir contiene dos principios activos que se usan para el tratamiento de la infección producida por el VIH: lamivudina y zidovudina. Ambos pertenecen a un grupo de medicamentos antirretrovirales denominados *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs)*.

Combivir no cura completamente la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en el organismo y la mantiene en un nivel bajo. También aumenta el número de células CD4 en sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que desempeñan una importante función ayudando a su organismo a luchar contra la infección.

No todo el mundo responde al tratamiento con Combivir de la misma manera. Su médico controlará la eficacia de su tratamiento.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Combivir

##### No tome Combivir

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

**Consulte a su médico** si piensa que padece alguna de estas circunstancias.

##### Tenga especial cuidado con Combivir

Algunas personas que toman Combivir u otra combinación para el tratamiento de infecciones por el VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- si alguna vez ha tenido una **enfermedad hepática**, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar Combivir sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar)
- si tiene una **enfermedad renal**

- si tiene un **sobrepeso** importante (especialmente si es mujer).

**Consulte a su médico si padece alguna de estas circunstancias.** Su médico decidirá si los principios activos son adecuados para usted. Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento. Para más información vea la sección 4.

### **Esté atento a los síntomas importantes**

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras está tomando Combivir.

**Lea la información sobre “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH” en la sección 4 de este prospecto.**

### **Otros medicamentos y Combivir**

**Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento,** incluso los medicamentos a base de plantas y los adquiridos sin receta.

Recuerde informar a su médico o farmacéutico si empieza a tomar un nuevo medicamento mientras está tomando Combivir.

### **Los siguientes medicamentos no se deben usar junto con Combivir:**

- otros medicamentos que contengan lamivudina, utilizados para tratar la **infección por el VIH** o la **hepatitis B**
- emtricitabina, para tratar la **infección por el VIH**
- estavudina, para tratar la **infección por el VIH**
- ribavirina o inyecciones de ganciclovir, para tratar las **infecciones víricas**
- altas dosis de **cotrimoxazol** (asociación de trimetoprima y sulfametoxazol), un antibiótico
- cladribina, utilizada para tratar la **leucemia de células pilosas**.

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

### **Algunos medicamentos pueden aumentar la probabilidad de sufrir efectos adversos, o hacer que estos empeoren.**

Estos incluyen:

- valproato sódico, para tratar la **epilepsia**
- interferón, para tratar **infecciones víricas**
- pirimetamina, para tratar la **malaria** y otras infecciones parasitarias
- dapsona, para prevenir la **neumonía** y tratar infecciones de la piel
- fluconazol o flucitosina, para tratar **infecciones por hongos** como *Candida*
- pentamidina o atovacuona, para tratar infecciones parasitarias como **neumonía por *Pneumocystis jirovecii*** (a menudo denominado **PCP**)
- anfotericina o cotrimoxazol (asociación de trimetoprima y sulfametoxazol), para tratar **infecciones por hongos y bacterias**
- probenecid, para tratar la **gota** y condiciones similares, y administrado con algunos antibióticos para hacerlos más efectivos
- **metadona**, usada como **sustitutivo de la heroína**
- vincristina, vinblastina o doxorubicina, para tratar el **cáncer**.

**Informe a su médico** si está tomando alguno de los medicamentos anteriores.

### **Algunos medicamentos interaccionan con Combivir**

Estos incluyen:

- **claritromicina**, un antibiótico.

Si está tomando claritromicina, tome su dosis al menos dos horas antes o después de tomar Combivir.

- **fenitoína**, para tratar la **epilepsia**.

**Informe a su médico** si está tomando fenitoína. Su médico puede necesitar hacerle un seguimiento mientras esté tomando Combivir.

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

**Informe a su médico o farmacéutico** si está siendo tratado con alguno de estos.

### **Embarazo**

Si está embarazada, si se queda embarazada, o si está planeando quedarse embarazada hable con su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar Combivir tanto para usted como para su bebé.

Combivir y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo. Si ha estado tomando Combivir durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron INTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

### **Lactancia**

**No se recomienda** que las mujeres que conviven con el VIH den el pecho porque la infección por VIH puede transmitirse al bebé a través de la leche materna.

Una pequeña cantidad de los componentes de Combivir también puede pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho o piensa en dar el pecho, **debe consultar con su médico lo antes posible**.

### **Conducción y uso de máquinas**

**Combivir puede causarle mareos** y tener otros efectos adversos que reduzcan su estado de alerta.

**No conduzca ni maneje máquinas** a no ser que se sienta bien.

### **Combivir contiene sodio**

- Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar Combivir**

**Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico.** En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Trague los comprimidos de Combivir con un poco de agua. Combivir puede tomarse con o sin alimentos.

Si no puede tragar los comprimidos enteros, puede partirlos y mezclarlos con una pequeña cantidad de comida o bebida; tome toda la dosis inmediatamente.

### **Mantenga un contacto regular con su médico**

Combivir ayuda a controlar su estado. Necesitará tomarlo todos los días para evitar que su enfermedad empeore. Puede continuar desarrollando otras infecciones y enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

**Permanezca en contacto con su médico y no deje de tomar Combivir** sin hablar primero con su médico.

### **Cuánto tomar**

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

**La dosis normal de Combivir es de un comprimido dos veces al día.**

Tome los comprimidos a intervalos regulares de tiempo, dejando pasar aproximadamente 12 horas entre cada comprimido.

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

La dosis normal de iniciación es de medio comprimido ( $\frac{1}{2}$ ) por la mañana y un comprimido entero por la noche.

#### **Niños de entre 14 y 21 kg de peso**

La dosis normal de iniciación es de medio comprimido ( $\frac{1}{2}$ ) por la mañana y medio comprimido ( $\frac{1}{2}$ ) por la noche.

Para niños de menos de 14 kg de peso, lamivudina y zidovudina (principios activos de Combivir)

deben tomarse de forma separada.

### **Si toma más Combivir del que debe**

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

### **Si olvidó tomar Combivir**

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y luego continúe con su tratamiento habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

## **4. Posibles efectos adversos**

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

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

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

Cuando esté en tratamiento frente al VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de Combivir o de otros medicamentos que esté tomando, o es debido a un efecto propio de la enfermedad producida por el VIH. **Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.**

**Además de los efectos adversos listados a continuación para Combivir**, se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento combinado frente al VIH.

Es importante que lea la información bajo el epígrafe “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH”.

### **Efectos adversos muy frecuentes**

Pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas:

- dolor de cabeza
- malestar (*náuseas*).

### **Efectos adversos frecuentes**

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas:

- vómitos
- diarrea
- dolor de estómago
- pérdida de apetito
- sensación de mareo
- cansancio, falta de energía
- fiebre (temperatura elevada)
- sensación de malestar general
- dificultad para conciliar el sueño (*insomnio*)
- dolores musculares y molestias
- dolor de las articulaciones
- tos
- nariz irritada o con exceso de secreción nasal
- erupción cutánea

- pérdida de cabello (*alopecia*).

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

- recuento bajo de glóbulos rojos (*anemia*) o recuento bajo de glóbulos blancos (*neutropenia o leucopenia*)
- aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado
- aumento en la cantidad de bilirrubina en sangre (una sustancia producida en el hígado) que puede provocar un color amarillento de la piel.

### Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas:

- dificultad para respirar
- gases (*flatulencia*)
- picor
- debilidad muscular.

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

- una disminución en el número de células implicadas en la coagulación de sangre (*trombocitopenia*) o en todas las clases de células sanguíneas (*pancitopenia*).

### Efectos adversos raros

Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000** personas:

- reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara, lengua o garganta que puede causar dificultad al tragar o respirar
- alteraciones hepáticas, como ictericia, aumento del tamaño del hígado, hígado graso, inflamación (*hepatitis*)
- acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre, ver la sección siguiente “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH”)
- inflamación del páncreas (*pancreatitis*)
- dolor en el pecho, enfermedad del músculo cardíaco (*miocardiopatía*)
- ataques (*convulsiones*)
- sensación de depresión o ansiedad, dificultad para concentrarse, somnolencia
- indigestión, alteraciones del gusto
- cambios en el color de las uñas, de la piel o de las mucosas dentro de la boca
- sensación de gripe — escalofríos y sudoración
- sensación de hormigueo en la piel (pinchazos)
- sensación de debilidad en las extremidades
- rotura del tejido muscular
- entumecimiento
- micción frecuente
- aumento del tamaño de los pechos en el hombre.

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

- aumento de una enzima llamada *amilasa*
- fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos (*aplasia pura de glóbulos rojos*).

## **Efectos adversos muy raros**

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10.000** personas:

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

- un fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos o blancos (*anemia aplásica*).

## **Si sufre efectos adversos**

**Informe a su médico o farmacéutico** si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

## **Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH**

Los tratamientos combinados, como Combivir, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento frente al VIH.

## **Exacerbación de infecciones antiguas**

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen sistemas inmunológicos débiles y más probabilidad de sufrir infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando estas personas comienzan el tratamiento, se pueden encontrar con que infecciones antiguas, que estaban ocultas, se reagudizan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son debidos probablemente a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que les permite combatir estas infecciones.

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad; informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Si aprecia cualquier síntoma de infección mientras está tomando Combivir:

**Informe a su médico inmediatamente.** No tome ningún otro medicamento para la infección sin que su médico se lo aconseje.

## **La acidosis láctica es un efecto adverso raro pero grave**

Algunas personas que toman Combivir desarrollan un trastorno denominado acidosis láctica, junto con un aumento del tamaño del hígado.

La acidosis láctica se debe a un aumento de los niveles de ácido láctico en el organismo. Es raro, y si aparece, normalmente se desarrolla después de unos pocos meses de tratamiento. Puede ser potencialmente mortal, al causar fallos de órganos internos. La acidosis láctica es más probable que se desarrolle en pacientes que tienen alguna afección hepática o en personas obesas (con un sobrepeso importante), especialmente mujeres.

## **Los signos de la acidosis láctica incluyen:**

- dificultad para respirar, respiración rápida y profunda
- somnolencia
- entumecimiento o debilidad de las extremidades
- malestar (*náuseas*), vómitos
- dolor de estómago.

Durante su tratamiento, su médico controlará cualquier signo que indique que puede estar desarrollando acidosis láctica. Si usted aprecia cualquiera de los síntomas mencionados anteriormente o le preocupa algún otro síntoma:

**Acuda a su médico tan pronto como le sea posible.**

### **Puede tener problemas con sus huesos**

Algunas personas que reciben un tratamiento combinado frente al VIH pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada *osteonecrosis*. Con esta enfermedad, parte del tejido óseo muere debido a una reducción del aporte de sangre al hueso. Las personas tienen más probabilidad de padecer esta enfermedad:

- si han estado tomando tratamiento combinado durante un largo periodo de tiempo
- si también toman unos medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si tienen sobrepeso.

### **Los signos de la osteonecrosis incluyen:**

- rigidez en las articulaciones
- dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla y hombro)
- dificultad de movimiento.

Si aprecia cualquiera de estos síntomas:

**Informe a su médico.**

### **Otros efectos que pueden aparecer en los análisis de sangre**

El tratamiento combinado frente al VIH también puede causar:

- aumento de los niveles de ácido láctico en sangre, que en raras ocasiones puede derivar en una acidosis láctica.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Combivir**

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

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

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Combivir**

Los principios activos son lamivudina y zidovudina. Los demás componentes son:

- *núcleo del comprimido*: celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico (sin gluten), estearato de magnesio, dióxido de sílice coloidal
- *recubrimiento*: hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 400 y polisorbato 80.



### Aspecto de Combivir y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Combivir se suministran en estuches de cartón que contienen packs de blísteres o un frasco provisto de un cierre a prueba de niños. Cada tipo de envase contiene 60 comprimidos recubiertos con película. Estos comprimidos son de color blanco a blanquecino, con forma de cápsula, ranurados y con el código GXFC3 grabado en las dos caras.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

#### Responsable de la fabricación

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznan  
Polonia

#### Titular de la Autorización de Comercialización

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

#### Lietuva

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

#### България

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

#### Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

#### Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

#### Magyarország

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

#### Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

#### Malta

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

#### Deutschland

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

#### Nederland

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0) 33 2081199

#### Eesti

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

#### Norge

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

#### Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

#### Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

#### España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: +34 900 923 501  
es-ci@viivhealthcare.com

#### Polska

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969  
Infomed@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l.  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Portugal**

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL,  
LDA.  
Tel: + 351 21 094 08 01  
vii.v.fi.pt@vii.vhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV Limited  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

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