

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

COMBIVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO

COMBIVIR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Los comprimidos de **COMBIVIR** contienen 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina y consisten en comprimidos ranurados de forma oblonga, blanco a blancuzcos, con "GXFC3" grabados en ambas caras.

Excipientes: Celulosa microcristalina, Glicolato de almidón sódico, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Recubrimiento polimérico blanco (Opadry YS-1-7706-G Blanco)

INFORMACIÓN CLÍNICA

Indicaciones

COMBIVIR está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad infectados con VIH con una inmunodeficiencia progresiva.

Dosis y Administración

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos.

La terapia con **COMBIVIR** debe ser iniciada y vigilada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

COMBIVIR puede ser administrado con o sin alimentos.

Para garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que el(los) comprimido(s) fuera(n) deglutido(s) sin triturarse. Para aquellos pacientes que no puedan deglutir comprimidos, éstos pueden ser triturados y adicionados a una pequeña cantidad de líquido o alimento semisólido, que deberá consumirse inmediatamente (*véase Farmacocinética*).

La dosis recomendada de **COMBIVIR** consiste en un comprimido administrado dos veces al día.

Si se indica clínicamente que debe reducirse la dosificación de **COMBIVIR**, o si se requiere reducir la dosis o interrumpir la administración de alguno de los componentes de **COMBIVIR** (lamivudina o zidovudina), existen preparaciones separadas de lamivudina (Epivir) y zidovudina (Retrovir) en comprimidos/cápsulas y solución oral.

- **Pacientes de edad avanzada**

No se dispone de datos específicos, sin embargo, se recomienda tener un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, como la disminución de la función renal y la alteración en los parámetros hematológicos.

- **Insuficiencia renal:**

Se requiere realizar ajustes en la dosificación de lamivudina en aquellos pacientes que presentan una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min (*véase Farmacocinética*). Por tanto, es recomendable administrar preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina a estos pacientes.

- **Insuficiencia hepática:**

Es posible que se requiera realizar ajustes en la dosificación de zidovudina en aquellos pacientes con insuficiencia hepática (véase *Farmacocinética*). Por tanto, es recomendable administrar preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina a los pacientes que padecen insuficiencia hepática severa.

- **Ajustes de dosificación en los pacientes con efectos adversos hematológicos**

Es posible que se requiera realizar ajustes en la dosificación de zidovudina si los niveles de hemoglobina descienden a un valor inferior a 9 g/dL o si el recuento de neutrófilos desciende a un valor inferior a $1,0 \times 10^9/L$ (véase *Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones*). Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de **COMBIVIR**, deberán emplearse preparaciones separadas de zidovudina y lamivudina.

Contraindicaciones

El uso de **COMBIVIR** se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la Lamivudina, Zidovudina o a cualquiera de los ingredientes de la preparación.

La zidovudina se contraindica en los pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a $0,75 \times 10^9/L$) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de 7,5 g/dL). Por tanto, se contraindica el uso de **COMBIVIR** en estos pacientes (véase *Advertencias y Precauciones*).

Advertencias y Precauciones

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales concernientes tanto a la lamivudina como a la zidovudina. No existen advertencias o precauciones adicionales que sean pertinentes a la combinación **COMBIVIR**.

En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, es recomendable administrar preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina. En dichos casos, el médico deberá consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados (véase *Interacciones*).

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con **COMBIVIR** o con cualquier otra terapia antirretroviral, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

- **Transmisión de la infección**

Si bien se ha demostrado que la supresión viral eficaz con terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión de acuerdo con las guías nacionales.

- **Efectos adversos hematológicos**

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (usualmente secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1.200 a 1.500 mg/día), en pacientes con enfermedad por VIH en etapa avanzada y en aquellos que presentan una reserva medular deficiente antes del tratamiento (véase *Efectos Adversos*).

Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos (véase *Contraindicaciones*) en los pacientes que reciben tratamiento con **COMBIVIR**.

Generalmente, no se observan estos efectos hematológicos antes de transcurrir cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo, cada mes o cada tres meses.

Es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielosupresión o anemia severa durante el tratamiento con **COMBIVIR**, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como, por ejemplo, niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dL o recuentos de neutrófilos inferiores a $1,0 \times 10^9/L$. Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de **COMBIVIR**, deberán emplearse preparaciones separadas de zidovudina y lamivudina (véase *Contraindicaciones*).

- **Pancreatitis**

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron al tratamiento medicamentoso, o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de **COMBIVIR** hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

- **Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis:**

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar antirretrovirales análogos de nucleósido, ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen: debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar **COMBIVIR**, particularmente, a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con **COMBIVIR** en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

- **Lipoatrofia**

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, y sólo puede ser parcialmente reversible y la mejoría puede tomar varios meses cambiando a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes deben ser regularmente evaluados para signos de lipoatrofia durante la terapia con **COMBIVIR** y otros productos que contienen zidovudina (Retrovir y

Trizivir), y si es factible se debería cambiar la terapia a un régimen alternativo si se sospecha el desarrollo de lipoatrofia.

- **Lípidos séricos y glucosa en sangre**

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo con la clínica.

- **Síndrome de Reconstitución Inmunológica**

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (a menudo referido como PCP o PJP). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

- **Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis B**

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de **COMBIVIR** en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

- **Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C**

Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.

Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART por sus siglas en inglés), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

Interacciones

Como la formulación **COMBIVIR** contiene lamivudina y zidovudina, existe la posibilidad de que cualesquiera de las interacciones identificadas individualmente con estos agentes tengan lugar al administrar **COMBIVIR**. Las interacciones que se listan a continuación no deben

considerarse exhaustivas, pero son representativas de las clases de medicamentos con los cuales debe tenerse precaución.

Efecto de Lamivudina sobre la Farmacocinética de Otros Agentes

In vitro, lamivudina no demostró inhibición, o lo hizo débilmente, de los transportadores de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1 por sus siglas en inglés), OATP1B3, proteína resistente del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés) o P-glicoproteína (Pgp), proteína de extrusión de multifármacos y toxinas 1 (MATE1 por sus siglas en inglés), MATE2-K o transportador de cationes orgánicos 3 (OCT3 por sus siglas en inglés). Por lo tanto, no se espera que la lamivudina afecte las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de estos transportadores.

Lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro con valores IC₅₀ de 17 y 33 μ M, respectivamente, sin embargo, lamivudina tiene bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de OCT1 y OCT2 a exposiciones terapéuticas del fármaco (hasta 300 mg).

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Lamivudina

Lamivudina es sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2 in vitro. Trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores) ha demostrado que aumenta las concentraciones plasmáticas de lamivudina, sin embargo, esta interacción no se considera clínicamente significativa ya que no se necesita ajuste de lamivudina.

Lamivudina es un sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Debido a que la eliminación hepática juega un papel menor en la depuración de lamivudina, es poco probable que las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 tengan significancia clínica.

Lamivudina es un sustrato de Pgp y BCRP, sin embargo, debido a su alta biodisponibilidad es improbable que estos transportadores jueguen un papel significativo en la absorción de lamivudina. Por lo tanto, es poco probable que la co-administración de fármacos que son inhibidores de estos transportadores de salida afecten la disponibilidad y eliminación de lamivudina.

Interacciones pertinentes a la lamivudina

La probabilidad de que se presenten interacciones metabólicas con la lamivudina es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.

La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., la trimetoprima. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina, cimetidina) se eliminan sólo parcialmente por este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.

No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.

Sorbitol: La administración concomitante de solución de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) con una dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral resultó en disminuciones dosis-dependientes del 14%, 32% y 36% en la exposición a lamivudina (ABC_{∞}) y 28%, 52% y 55% en la C_{max} de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, evite la coadministración crónica

de los medicamentos que contienen sorbitol con COMBIVIR. Considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando la coadministración crónica no pueda evitarse.

Trimetoprima: La administración de 160 mg/800 mg trimetoprima/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprima. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de lamivudina. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética de la trimetoprima o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de lamivudina, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci*.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.

Interacciones pertinentes a la zidovudina:

La zidovudina se elimina principalmente mediante conjugación hepática, convirtiéndose en un metabolito glucurónido inactivo. Las sustancias activas que se eliminan principalmente mediante metabolismo hepático, especialmente por glucuronidación, pueden poseer el potencial de inhibir el metabolismo de la zidovudina.

Atovacuona: la zidovudina no parece afectar el perfil farmacocinético de la atovacuona. Sin embargo, la información farmacocinética ha demostrado que la atovacuona aparentemente disminuye la velocidad de metabolización de la zidovudina a su metabolito glucurónido (el ABC en estado estacionario de la zidovudina experimentó un aumento de 33%, mientras las concentraciones plasmáticas máximas del glucurónido disminuyeron 19%). Al administrar dosis de zidovudina de 500 ó 600 mg/día, parecería improbable que un ciclo terapéutico concomitante de tres semanas de duración, con atovacuona administrada en el tratamiento de neumonía aguda por *Pneumocystis jiroveci*, sea capaz de producir un aumento en la tasa de incidencia de efectos adversos atribuibles a las elevadas concentraciones plasmáticas de zidovudina. Se deberá tener más cuidado al vigilar a pacientes que reciban tratamiento con atovacuona durante un periodo prolongado.

Claritromicina: los comprimidos de claritromicina reducen el grado de absorción de la zidovudina. Esto puede evitarse al separar la administración de zidovudina y claritromicina por un intervalo de cuando menos dos horas.

Lamivudina: La coadministración de zidovudina con lamivudina ocasiona un aumento del 13% en el grado de exposición a la zidovudina y un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos. Sin embargo, no se observa alteración significativa en la exposición general (ABC). La zidovudina carece de efectos sobre la farmacocinética de la lamivudina.

Fenitoína: En algunos pacientes que reciben zidovudina, se ha comunicado que los niveles sanguíneos de fenitoína son bajos, aunque un paciente exhibió niveles elevados. Estas observaciones sugieren que las concentraciones de fenitoína deben vigilarse cuidadosamente en aquellos pacientes que reciben **COMBIVIR** y fenitoína.

Probenecid: Los pocos datos existentes sugieren que el probenecid aumenta la vida media promedio y el ABC de la zidovudina, por disminución de la glucuronidación. En presencia de

probenecid, hay una reducción en la excreción renal del glucurónido (y posiblemente de la propia zidovudina).

Rifampicina: Los pocos datos existentes sugieren que la coadministración de zidovudina y rifampicina disminuye el ABC de la zidovudina en un $48\% \pm 34\%$. Sin embargo, se desconoce su importancia clínica.

Estavudina: La zidovudina es capaz de inhibir la fosforilación intracelular de la estavudina, al administrar ambos medicamentos en forma concurrente. Por tanto, no se recomienda emplear estavudina en combinación con **COMBIVIR**.

Varios: Otros medicamentos, incluyendo, pero sin limitación alguna, la aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, oxacepam, loracepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, son capaces de alterar el metabolismo de la zidovudina, inhibiendo competitivamente la glucuronidación, o inhibiendo directamente el metabolismo microsómico hepático. Antes de emplear estos medicamentos, particularmente en terapia crónica y en combinación con **COMBIVIR**, debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de que se presenten interacciones.

Especialmente en terapia aguda, el tratamiento concomitante con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorrubicina) también puede aumentar el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina. Si se requiere administrar una terapia concomitante con **COMBIVIR** y cualquiera de estos medicamentos, debe tenerse un cuidado adicional al vigilar la función renal y los parámetros hematológicos. Si es necesario, debe realizarse una reducción en la dosificación de uno o más agentes.

Como existe la posibilidad de que algunos pacientes bajo tratamiento con **COMBIVIR** sigan experimentando infecciones oportunistas, es posible que se requiera tomar en cuenta la administración concomitante de una terapia antimicrobiana profiláctica. Tal profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina aerosolizada, pirimetamina y aciclovir. Los pocos datos obtenidos a partir de pruebas clínicas no indican la existencia de algún aumento significativo en el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina con estos medicamentos.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No existen datos concernientes al efecto de la lamivudina o la zidovudina sobre la fertilidad femenina. En el varón, se ha observado que la zidovudina carece de efectos sobre el recuento, morfología o motilidad de los espermatozoides.

Embarazo

Lamivudina y zidovudina se han evaluado en el Registro Antirretroviral del Embarazo (APR por sus siglas en inglés) en más de 11.000, y 13.000 mujeres respectivamente durante embarazo y postparto. La información humana disponible en el APR no muestra un aumento del riesgo de defectos mayores al nacimiento por lamivudina o zidovudina comparado con la tasa de incidencia (véase Estudios Clínicos).

No se ha establecido el uso seguro de lamivudina y zidovudina en el embarazo humano en estudios de investigación de anomalías congénitas adecuados y bien controlados. Por lo tanto, la administración de COMBIVIR en el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado es mayor que los posibles riesgos para el feto.

Se ha demostrado que lamivudina y zidovudina cruzan la placenta en humanos (véase Farmacocinética). El uso de zidovudina en mujeres embarazadas, con tratamiento subsecuente de los recién nacidos, ha demostrado que reduce el índice de transmisión materno fetal del HIV.

Lamivudina y zidovudina se han asociado con hallazgos en estudios de reproducción animal (véase *Información Preclínica*). Las mujeres embarazadas que estén considerando usar COMBIVIR durante el embarazo deben estar conscientes de estos hallazgos.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, *in útero* o periparto, a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTR). Se desconoce la importancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, convulsiones y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a INTR, *in útero* o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concernientes al uso de terapia antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

Lactancia

Los expertos en salud recomiendan que, siempre que sea posible, las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

En un estudio después de la administración oral repetida tanto de 150 mg dos veces al día (dado en combinación con 300 mg de zidovudina dos veces al día) ó de 300 mg de lamivudina dos veces al día se excretó en la leche materna (0,5 a 8,2 microgramos/mL) a concentraciones similares a las encontradas en el suero, mientras que la administración de dosis única de 200 mg de zidovudina a mujeres infectadas con VIH, la concentración media de zidovudina fue similar en leche materna y suero. En otros estudios evaluando la administración oral de 150 mg de lamivudina (dado tanto en combinación con 300 mg de zidovudina como en Combivir o Trizivir) y 300 mg de zidovudina dos veces al día (dado tanto solo como en Combivir o Trizivir), la relación plasma materno:leche materna varió entre 0,4 y 3,2 para zidovudina y entre 0,6 y 3,3 para lamivudina. Las concentraciones séricas medias de lamivudina en lactantes fluctuaron entre 18 y 28 ng/mL, y no fueron detectables en uno de los estudios (sensibilidad del estudio 7 ng/mL). La concentración sérica media de zidovudina en lactantes fue 24 ng/mL en un estudio, y fue menor al límite inferior de calificación (30 ng/mL) en otro estudio. No se midieron los niveles intracelulares de trifosfato de zidovudina y lamivudina (metabolitos activos de zidovudina y lamivudina) en lactantes amamantados por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas de los compuestos originales.

Efectos sobre la Capacidad de Conducir y Operar Maquinaria

No se han realizado estudios para investigar el efecto de la lamivudina o la zidovudina sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria. Además, con base en la farmacología de las sustancias activas, no puede predecirse efecto nocivo alguno en estas actividades. No obstante, al considerar la capacidad del paciente para conducir vehículos u operar maquinaria, debe tenerse presente su estado clínico y el perfil de efectos adversos de la lamivudina y la zidovudina.

Efectos Adversos

Se han producido comunicaciones de efectos adversos durante el tratamiento de la enfermedad ocasionada por el VIH, con lamivudina y zidovudina administradas de manera individual o en combinación. En muchos casos, no es claro si esos eventos se relacionan con la lamivudina, la zidovudina o la gran gama de medicamentos empleados en el tratamiento de la enfermedad ocasionada por el VIH, o si son el resultado del proceso patológico subyacente.

Como **COMBIVIR** contiene lamivudina y zidovudina, se pueden esperar el tipo y la severidad de los efectos adversos que se asocian con cada uno de los compuestos, mismos listados más adelante. No existen indicios de toxicidad añadida después de administrar concomitantemente ambos compuestos.

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de los efectos adversos: muy común ($>1/10$), común ($>1/100$, $<1/10$), no común ($>1/1.000$, $<1/100$), raro ($>1/10.000$, $<1/1.000$) muy raro ($<1/10.000$).

Lamivudina:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

No comunes: Neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Muy raro: Aplasia eritrocítica pura.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Común: Hiperlactatemia.

Raro: Acidosis láctica (véase Advertencias y Precauciones).

Trastornos del sistema nervioso

Común: Cefalea

Muy raros: Parestesia. Se han comunicado casos de neuropatía periférica, aunque no se sabe con precisión si existe alguna relación causal con el tratamiento.

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Náuseas, vómitos, dolor en el abdomen superior, diarrea.

Raros: Pancreatitis, aunque no se sabe con precisión si existe alguna relación causal con el tratamiento. Aumentos en los niveles séricos de amilasa.

Trastornos hepatobiliares

No comunes: Elevaciones transitorias en los niveles de enzimas hepáticas (GOT, GPT).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: Exantema, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Comunes: Artralgia, trastornos musculares.

Raro: Rabdomiólisis.

Trastornos generales y en el sitio de administración

Comunes: Fatiga, malestar general, fiebre

Zidovudina:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Comunes: Anemia (que puede requerir transfusiones), neutropenia y leucopenia.

Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia al administrar dosis mayores (1.200 a 1.500 mg/día) y en pacientes que padecen la enfermedad por VIH en etapa avanzada (especialmente si hay una reserva medular deficiente antes del tratamiento) y, en particular, en los pacientes cuyos recuentos de células CD4 son inferiores a 100/mm³. Es posible que se vuelva necesario hacer una reducción en la dosificación o interrumpir la terapia (véase *Advertencias y Precauciones*). También se observó un aumento en la incidencia de casos de neutropenia en aquellos pacientes cuyos recuentos de neutrófilos, niveles de hemoglobina y niveles séricos de vitamina B₁₂ fueron bajos al inicio de la terapia con zidovudina.

No comunes: Trombocitopenia y pancitopenia (con hipoplasia medular).

Raro: Aplasia eritrocítica pura.

Muy raro: Anemia aplásica.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Común: Hiperlactatemia.

Raros: Acidosis láctica (véase *Advertencias y Precauciones*), anorexia.

*El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea (véase *Advertencias y Precauciones*).*

Trastornos psiquiátricos

Raros: Ansiedad y depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: Cefalea.

Común: Mareos.

Raros: Insomnio, parestesia, somnolencia, pérdida de agudeza mental, convulsiones.

Trastornos cardíacos

Raro: Miocardiopatía

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

No común: Disnea.

Raro: Tos.

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Náuseas.

Comunes: Vómito, dolor abdominal y diarrea.

No común: Flatulencia.

Raros: Pigmentación de la mucosa oral, perturbación del sentido del gusto y dispepsia.

Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Comunes: Elevaciones en los niveles sanguíneos de enzimas hepáticas y bilirrubina

Raros: Trastornos hepáticos, como hepatomegalia severa con esteatosis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No comunes: Exantema y prurito

Raros: Pigmentación de las uñas y la piel, urticaria y sudoración

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Común: Mialgia.

No común: Miopatía.

Trastornos renales y urinarios

Raro: Polaquiuria.

Trastornos mamarios y del aparato reproductor

Raro: Ginecomastia.

Trastornos generales y en el sitio de administración

Común: Malestar general.

No comunes: Fiebre, dolor generalizado y astenia

Raros: Escalofríos, dolor torácico-y síndrome similar a la influenza.

SOBREDOSIS

Síntomas y signos

Se tiene poca experiencia en cuanto a casos de sobredosificación con **COMBIVIR**. No se han identificado otros síntomas o signos específicos después de la sobredosificación aguda con zidovudina o lamivudina, distintos de los que se listan como efectos adversos.

Tratamiento

En caso de sobredosificación, debe vigilarse al paciente en busca de indicios de toxicidad (véase *Efectos Adversos*) y aplicarse el tratamiento estándar de soporte que sea necesario. Como la lamivudina puede eliminarse por diálisis, se puede emplear hemodiálisis continua para tratar una sobredosificación, aunque esto no se ha estudiado. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal aparentemente poseen un efecto limitado sobre la eliminación de la zidovudina, pero favorecen la eliminación del metabolito glucurónico. Para obtener más detalles, los médicos deberán consultar la información individual sobre prescripción de la lamivudina y la zidovudina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Código ATC

Grupo farmacoterapéutico - análogo de nucleósido, Código ATC: J05AF30.

Mecanismo de Acción

La lamivudina y la zidovudina son potentes inhibidores selectivos del VIH-1 y VIH-2. Ambas sustancias activas se metabolizan secuencialmente mediante cinasas intracelulares convirtiéndose en 5'-trifosfato (TP). La lamivudina TP y la zidovudina TP son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa del VIH. Sin embargo, su principal actividad antiviral tiene lugar a través de la incorporación de la forma monofosfato al interior de la cadena de ADN viral, lo cual ocasiona la terminación subsiguiente de la misma. Los trifosfatos de lamivudina y zidovudina muestran una afinidad significativamente menor a las polimerasas de ADN de las células anfitrionas. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, y zidovudina). No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con zidovudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, lamivudina e interferón alfa). En estudios *in vitro*, la lamivudina ha demostrado poca citotoxicidad para los linfocitos de sangre periférica, para las líneas celulares establecidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y para una variedad de células madre de médula ósea *in vitro*. Por tanto, la lamivudina tiene un alto índice terapéutico *in vitro*.

Efectos Farmacodinámicos

La resistencia del VIH-1 a la lamivudina comprende el desarrollo de un cambio en el aminoácido M184V, próximo al sitio activo de la transcriptasa reversa (TI)viral. Esta variante aparece tanto *in vitro* como en pacientes infectados con VIH-1 tratados con terapia antirretroviral que contiene lamivudina. Los mutantes M184V muestran una sensibilidad significativamente reducida a la lamivudina, y una capacidad replicativa vírica disminuida *in vitro*. Los estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a la zidovudina pueden volverse sensibles a la zidovudina cuando adquieren simultáneamente resistencia a la lamivudina. Sin embargo, la importancia clínica de estos hallazgos aún no se encuentra bien definida.

La resistencia cruzada conferida por la TR M184V se encuentra limitada dentro de la clase de agentes antirretrovirales inhibidores de nucleósidos. La zidovudina y la estavudina mantienen sus actividades antirretrovirales contra el VIH-1 resistente a la lamivudina. El abacavir mantiene sus actividades antirretrovirales contra el VIH-1 resistente a la lamivudina que sólo porta la mutación M184V. La TR mutante M184V muestra una disminución menor de 4 veces en la sensibilidad a la didanosina y a la zalcitabina; se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

La resistencia a los análogos de timidina (uno de los cuales es la zidovudina) se encuentra bien caracterizada y se debe a la acumulación escalonada de hasta seis mutaciones específicas de la transcriptasa inversa del VIH en los codones 41, 67, 70, 210, 215 y 219. Los virus adquieren una resistencia fenotípica a los análogos de la timidina, a través de la combinación de mutaciones en los codones 41 y 215, o por la acumulación de cuando menos cuatro de las seis mutaciones. Por sí solas, estas mutaciones de los análogos de la timidina no ocasionan resistencia cruzada de alto nivel con cualquiera de los otros nucleósidos, lo que permite emplear posteriormente cualquiera de los otros inhibidores de la transcriptasa inversa aprobados.

Dos patrones de mutaciones resistentes a varios fármacos, la primera caracterizada por mutaciones en la transcriptasa inversa del VIH en los codones 62, 75, 77, 116 y 151, y la segunda implicando típicamente una mutación T69S más un par de 6-bases insertado en la misma posición, dan como resultado una resistencia fenotípica a la AZT, así como a los demás inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa aprobados. Cualquiera de estos dos patrones de mutaciones de resistencia multinucleosídica limita notablemente las opciones terapéuticas futuras.

En los estudios clínicos, se demostró que la lamivudina, en combinación con zidovudina, reduce la carga viral del VIH-1 y aumenta el recuento de células CD4. Los datos obtenidos a partir de los criterios de valoración clínica indican que la lamivudina, en combinación con zidovudina sola o en combinación con regímenes de tratamiento que contienen zidovudina, ocasiona una reducción significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad. En forma individual, la terapia con lamivudina y zidovudina ha dado lugar a aislados clínicos de VIH que exhiben una reducida sensibilidad *in vitro* a los análogos de nucleósido a los que han sido expuestos. Los indicios obtenidos de los estudios clínicos muestran que la lamivudina, adicionada con zidovudina, retarda la aparición de aislados resistentes a la zidovudina en individuos que nunca habían recibido previamente terapia antirretroviral.

Las pruebas de sensibilidad *in vitro* no se han estandarizado, por lo que puede haber una variación en los resultados de acuerdo a factores metodológicos. Aún se encuentra bajo investigación la relación existente entre la sensibilidad *in vitro* del VIH a la lamivudina y/o zidovudina y la respuesta clínica a la terapia.

La lamivudina y la zidovudina han sido utilizadas ampliamente como componentes de la terapia antirretroviral combinada, junto con otros agentes antirretrovíricos de la misma clase (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa) o de clases diferentes (inhibidores de la proteasa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa).

Se ha demostrado que la terapia con múltiples fármacos antirretrovirales, incluyendo lamivudina, es eficaz tanto en pacientes que no han sido tratados previamente con agentes antirretrovirales, como en aquellos infectados con virus que contienen las mutaciones M184V.

Farmacocinética

Absorción

Tanto la lamivudina como la zidovudina se absorben óptimamente a nivel intestinal. La biodisponibilidad de la lamivudina administrada vía oral en adultos normalmente se encuentra en el intervalo de 80 a 85%, y la de la zidovudina en el de 60 a 70%. En un estudio de bioequivalencia se comparó **COMBIVIR** con las formulaciones **EPIVIR** 150 mg y **RETROVIR** 300 mg en comprimidos, administrados en forma concomitante. También se estudió el efecto de los alimentos sobre la velocidad y el grado de absorción. Se demostró que la formulación **COMBIVIR** es bioequivalente a **EPIVIR** 150 mg y **RETROVIR** 300 mg, suministrados en comprimidos separados, cuando se administran a sujetos en estado de ayuno.

Después de la administración de **COMBIVIR**, los valores de $C_{\text{máx}}$ (intervalo de confianza del 95%) de lamivudina y zidovudina fueron de 1,5 (1,3 a 1,8) $\mu\text{g/mL}$ y 1,8 (1,5 a 2,2) $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Los valores medianos (rango) de $t_{\text{máx}}$ de lamivudina y zidovudina fueron de 0.75 (0,50 a 2,00) horas y 0.50 (0,25 a 2,00) horas, respectivamente. El grado de absorción (ABC) y los estimadores de vida media de la lamivudina y la zidovudina, posteriores a la administración de **COMBIVIR** con alimentos, fueron similares cuando se compararon con los obtenidos en sujetos en estado de ayuno, aunque la velocidad de absorción ($C_{\text{máx}}$, $t_{\text{máx}}$) fue más lenta. Con base en estos datos, la formulación **COMBIVIR** puede administrarse con o sin alimentos.

No se esperaba que la administración de comprimidos triturados, junto con una pequeña cantidad de líquido o alimento semisólido, tuviera algún impacto en la calidad farmacéutica, por lo cual no sería de esperarse que alterara el efecto clínico. Esta conclusión se encuentra sustentada en las características fisicoquímicas y farmacocinéticas del ingrediente activo, así como en el comportamiento de la disolución in vitro de los comprimidos de lamivudina-zidovudina en agua, asumiendo que el paciente tritura y transfiere el 100% del comprimido para después ingerirlo inmediatamente.

Distribución

Los estudios realizados con dosis intravenosas de lamivudina y zidovudina mostraron que el volumen promedio de distribución aparente es de 1,3 y 1,6 L/kg, respectivamente. La lamivudina exhibe una farmacocinética lineal en el intervalo de dosificación terapéutica y, además, muestra un bajo grado de fijación a la albúmina, que es la proteína plasmática principal (menos del 36% de la albúmina sérica *in vitro*). El grado de fijación de la zidovudina a proteínas plasmáticas es del 34% al 38%. Con **COMBIVIR** no se ha anticipado la existencia de interacciones con medicamentos que implican un desplazamiento del sitio de fijación.

Los datos existentes muestran que la lamivudina y la zidovudina penetran el sistema nervioso central y llegan al líquido cefalorraquídeo (LCR). Las relaciones medias de concentración de lamivudina y zidovudina en el LCR/suero, después de transcurrir 2 a 4 horas a partir de su administración oral, fueron de aproximadamente 0,12 y 0,5, respectivamente. Se desconoce el verdadero grado de penetración de la lamivudina, así como su relación con la eficacia clínica.

Metabolismo

El metabolismo de la lamivudina representa una ruta secundaria de eliminación. La lamivudina se depura predominantemente por excreción renal de la sustancia activa en forma inalterada. La posibilidad de que se presenten interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al bajo grado de metabolismo hepático (5 a 10%) y a la escasa fijación plasmática.

El 5'-glucurónido de la zidovudina es el metabolito principal, tanto en el plasma como en la orina, y representa aproximadamente el 50 a 80% de la dosis administrada que se elimina por excreción renal. Se ha identificado a la 3'-amino- 3'- desoxitimidina (AMT) como un metabolito de la zidovudina posterior a la dosificación intravenosa.

Eliminación

La vida media de eliminación de la lamivudina es de 18 a 19 horas. La depuración sistémica media de la lamivudina es de aproximadamente 0,32 L/h/kg, con una depuración

predominantemente renal (superior al 70%) que tiene lugar a través del sistema de transporte catiónico orgánico.

Según los estudios realizados con dosis intravenosas de zidovudina, la vida media terminal promedio en el plasma fue de 1,1 horas y la depuración sistémica promedio fue de 1,6 L/h/kg. Se estima que la depuración renal de la zidovudina es de 0,34 L/h/kg, lo cual indica que hay lugar a una filtración glomerular y a una secreción tubular activa a través de los riñones.

Poblaciones de Pacientes Especiales

- **Pacientes de Edad Avanzada**

La farmacocinética de la lamivudina y la zidovudina no ha sido estudiada en pacientes mayores de 65 años de edad.

- **Niños**

En niños mayores de 5-6 meses de edad, el perfil farmacocinético de la zidovudina es similar al de los adultos. La zidovudina experimenta una buena absorción intestinal y, a todos los niveles posológicos estudiados en adultos y niños, la biodisponibilidad se encontró entre 60-74%, con una media de 65%. Los niveles de $C_{ss\text{máx}}$ fueron de 4,45 μM (1,19 $\mu\text{g/mL}$) después de administrar una dosis de 120 mg de zidovudina (en solución) / m^2 de área de superficie corporal, y de 7,7 μM (2,06 $\mu\text{g/mL}$) a 180 mg/ m^2 de área de superficie corporal.

Las dosis de 180 mg/ m^2 administrados cuatro veces al día en niños produjeron un nivel de exposición sistémica (ABC a las 24 horas de 40,0 h μM ó 10,7 h $\mu\text{g/mL}$) similar al de las dosis de 200 mg administrados seis veces al día en adultos (40,7 h μM ó 10,9 h $\mu\text{g/mL}$).

En seis niños infectados por VIH de 2 a 13 años de edad, se evaluó el perfil farmacocinético de la zidovudina en el plasma mientras los sujetos se encontraban recibiendo 120 mg/ m^2 de zidovudina tres veces al día, y luego se evaluó nuevamente después de transferirlos a un régimen posológico de 180 mg/ m^2 dos veces al día. Los niveles de exposición sistémica (ABC diario y $C_{\text{máx}}$) en el plasma, a partir de un régimen posológico dos veces al día, parecieron ser equivalentes a los observados con la misma dosis total diaria administrada en tres dosis divididas.

En general, el perfil farmacocinético de la lamivudina en pacientes pediátricos es similar al de los adultos. Sin embargo, la biodisponibilidad absoluta (aproximadamente 55-65%) se vio reducida en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. Además, los valores de depuración sistémica fueron mayores en pacientes pediátricos más jóvenes, y disminuyeron con respecto a la edad aproximándose a los valores en adultos alrededor de los 12 años de edad. Debido a estas diferencias, la dosis recomendada de lamivudina en niños (de tres meses a 12 años de edad; aproximadamente 6 kg a 40 kg) consiste en 8 mg/kg/día.

Esta dosis alcanzará un ABC_{0-12} promedio en el intervalo de aproximadamente 3.800 a 5.300 ng.h/mL. Hallazgos recientes indican que el nivel de exposición en niños de 2 a <6 años de edad podría verse reducido en aproximadamente 30%, en comparación con otros grupos de edad. Actualmente se esperan datos adicionales que respalden esta conclusión. A la fecha, los datos disponibles no sugieren que la lamivudina sea menos eficaz en este grupo de edad.

- **Insuficiencia Renal**

Los estudios realizados en pacientes con insuficiencia renal demuestran que este padecimiento afecta la eliminación de la lamivudina, debido a que disminuye el grado de depuración renal. Se requiere hacer una reducción en la dosificación de los pacientes cuya depuración de creatinina es inferior a 30 mL/min. También se ha demostrado que las concentraciones de zidovudina aumentan en los pacientes que padecen insuficiencia renal en etapa avanzada.

- **Insuficiencia Hepática**

Los pocos datos disponibles sobre pacientes con cirrosis sugieren la posibilidad de que se presente una acumulación de zidovudina en aquellos pacientes con insuficiencia hepática, a causa de una disminución en la glucuronización. Es posible que se requiera realizar ajustes en la dosificación de zidovudina en los pacientes con insuficiencia hepática severa.

- **Embarazo**

La farmacocinética de la lamivudina y la zidovudina fue similar a la de las mujeres adultas no embarazadas. En los seres humanos, las concentraciones séricas de lamivudina en el bebé al nacer fueron similares a las encontradas en el suero materno y en el cordón umbilical durante el parto, lo cual coincide con la transmisión pasiva de lamivudina a través de la placenta. Se midieron los niveles plasmáticos de zidovudina y arrojaron resultados similares a los observados con la lamivudina.

Estudios Clínicos

El Registro Antirretroviral del Embarazo (APR) ha recibido reportes de más de 11.000 exposiciones a lamivudina durante el embarazo resultando en nacimientos vivos. Consistieron en más de 4.500 exposiciones durante el primer trimestre, mas de 7.200 exposiciones durante el segundo/tercer trimestre e incluyó 143 y 207 defectos al nacimiento respectivamente. La prevalencia (95% IC) de defectos en el primer trimestre fue 3,1% (2,6; 3,7%) y en el *segundo/tercer trimestre*, 2,9% (2,5; 3,3%).

El APR ha recibido reportes de más de 13.000 exposiciones a zidovudina durante el embarazo resultando en nacimientos vivos. Consistieron en más de 4.100 durante el primer trimestre, más de 9.300 exposiciones durante el segundo/tercer trimestre e incluyó 133 y 264 defectos al nacimiento respectivamente. La prevalencia (95% IC) de defectos en el primer trimestre fue 3,2% (2,7; 3,8%) y en el *segundo/tercer trimestre*, 2,8% (2,5; 3,2%).

Estos índices no son significativamente más altos que aquellos reportados en las dos poblaciones de los sistemas de vigilancia de base (2,72 por 100 nacimientos vivos y 4,17 por 100 nacimientos vivos respectivamente). El Registro Antirretroviral del Embarazo no mostró un riesgo aumentado de defectos mayores al nacimiento para lamivudina o zidovudina comparado con las tasas de incidencia.

Información preclínica

No se observó sinergia de toxicidad en los estudios realizados con lamivudina en combinación con zidovudina. Los efectos clínicamente importantes que tuvieron lugar con estos medicamentos administrados en combinación son anemia, neutropenia y leucopenia.

Carcinogenicidad, mutagenicidad

En los estudios orales de carcinogenicidad, realizados a largo plazo en ratas y ratones, la lamivudina no mostró potencial carcinogénico alguno.

En estudios orales de carcinogenicidad, realizados con zidovudina en ratones y ratas, se observó la aparición tardía de tumores epiteliales vaginales. En ninguno de los sexos o de las especies hubo otros tumores relacionados con la zidovudina. Un estudio ulterior de carcinogenicidad intravaginal confirmó la hipótesis de que los tumores vaginales fueron ocasionados por una exposición local y prolongada del epitelio vaginal de las roedoras a concentraciones urinarias elevadas de zidovudina no metabolizada. El valor de predicción de la respuesta humana, a partir de los estudios de carcinogenicidad realizados en roedores, es incierto y por consiguiente aún no es clara la importancia clínica de estos hallazgos.

Además, se han realizado dos estudios de carcinogenicidad transplacentaria en ratonas. En un estudio, realizado por el Instituto Nacional de Cáncer de EUA, se administró zidovudina a ratonas preñadas, a las dosis máximas toleradas, del día 12 al 18 de gestación. Un año

después del nacimiento, se observó un aumento en la incidencia de tumores en el pulmón, hígado y órganos reproductores femeninos de las crías expuestas al más alto nivel de dosificación (420 mg/kg/peso corporal al término).

En un segundo estudio, se administraron dosis de hasta 40 mg/kg de zidovudina a ratonas, durante un periodo de 24 meses, iniciándose la exposición antes del nacimiento, en el día 10 de la gestación. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a tumores epiteliales vaginales de ocurrencia tardía, los cuales mostraron una incidencia de ocurrencia y momento de iniciación similares a los del estudio de carcinogenicidad con dosis orales y estándar. Por tanto, el segundo estudio no proporcionó indicios que indicaran que la zidovudina actúa como un carcinógeno transplacentario.

Se concluye que los datos de carcinogenicidad transplacentaria obtenidos del primer estudio representan un riesgo hipotético, por otro lado, se ha comprobado óptimamente que el uso de zidovudina durante el embarazo reduce el riesgo de transinfección materna de VIH al producto no infectado.

Ni la lamivudina ni la zidovudina son mutagénicas en pruebas bacterianas, pero, al igual que muchos análogos de nucleósido, muestran actividad en pruebas *in vitro* realizadas en mamíferos, como el ensayo en linfoma de ratón. La lamivudina no ha demostrado poseer alguna actividad genotóxica, al administrarse en estudios *in vivo*, a dosis que produjeron concentraciones plasmáticas hasta 40-50 veces superiores a los niveles plasmáticos clínicos. Como en las pruebas *in vivo* no se pudo confirmar la actividad mutagénica *in vitro* de la lamivudina, se concluye que la lamivudina no debe representar un riesgo genotóxico para los pacientes sometidos al tratamiento.

La zidovudina demostró poseer efectos clastogénicos en una prueba realizada en micronúcleos de ratones a dosis orales repetidas. También se ha observado que los linfocitos de sangre periférica, de pacientes con SIDA que reciben tratamiento con zidovudina, exhiben una mayor cantidad de roturas cromosómicas. En un estudio preliminar se demostró que la zidovudina se incorpora al ADN nuclear de los leucocitos de los pacientes adultos, incluso de mujeres embarazadas, que toman zidovudina como tratamiento de la infección ocasionada por el VIH-1, o para la prevención de la transmisión vírica de la madre al niño. La zidovudina también se incorporó al ADN de los leucocitos de la sangre del cordón umbilical de lactantes de madres tratadas con zidovudina. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos hallazgos.

Toxicología en la reproducción

En estudios de reproducción realizados en animales, se demostró que tanto la lamivudina como la zidovudina atraviesan la placenta, hecho que también se ha confirmado en los seres humanos. Existen indicios de que la lamivudina ocasiona un aumento en la incidencia de muertes embrionarias tempranas en los conejos, a niveles de exposición sistémica relativamente bajos, en comparación con los alcanzados en el hombre; esto no se observó en ratas, ni siquiera a niveles de exposición sistémica demasiado altos. La zidovudina tuvo un efecto similar en ambas especies, pero sólo a niveles de exposición sistémica demasiado altos.

La lamivudina no fue teratogénica en estudios realizados en animales. A dosis maternalmente tóxicas, la zidovudina administrada a ratas durante la organogénesis ocasionó un aumento en la incidencia de malformaciones, mas no se observaron indicios de anomalías fetales al administrar dosis más bajas.

Ni la zidovudina ni la lamivudina han mostrado indicios de deterioro en la fertilidad en estudios realizados en ratas machos y hembras.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Lista de Excipientes

Núcleo de los comprimidos: celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

Película de recubrimiento de los comprimidos blancos: hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, macrogol 400, polisorbato 80.

Vida de Anaquel

La autorizada en el registro.

Almacenamiento

No almacenar a una temperatura por arriba de 30°C.

Las condiciones de almacenamiento se detallan en el envase.

Naturaleza y Contenido del Empaque

Empaque blíster de película de cloruro de polivinilo opaco con hoja de aluminio o frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre a prueba de niños.

Incompatibilidades

No se aplica.

VERSIÓN: GDS21/IP109