

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	LAMIVUDINA-150 Y ZIDOVUDINA-300
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	--
Presentación:	Estuche por un blíster de PVC/AL con 10 tabletas revestidas. Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas revestidas cada uno. Estuche por un frasco de PEAD con 30 tabletas revestidas.
Titular del Registro Sanitario, país:	EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba. EMPRESA LABORATORIOS MEDSOL, La Habana, Cuba.
Fabricante, país:	UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) NOVATEC, Planta Novatec.
Número de Registro Sanitario:	M-21-029-J05
Fecha de Inscripción:	26 de mayo de 2021
Composición:	
Cada tableta revestida contiene:	
Lamivudina	150,0 mg
Zidovudina	300,0 mg
Lactosa monohidratada	70,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana
Lamivudina en combinación con Zidovudina reduce la carga viral del VIH 1 y aumenta el recuento de CD4. Retrasa la progresión de la enfermedad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
Zidovudina está contraindicada en pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos o niveles de hemoglobina anormalmente bajos.
Contiene lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Cuando sea necesario ajustar la dosis, se recomienda administrar preparaciones de lamivudina y zidovudina por separado.

Se debe evitar el uso de estavudina y zidovudina.

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

El tratamiento antirretroviral actual incluyendo Lamivudina 150 mg + Zidovudina 300 mg, no ha demostrado prevenir el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por vía sexual o contaminación con sangre. Se deberán seguir tomando las precauciones adecuadas.

Pacientes con diabetes mellitus.

Uso en embarazo y lactancia:

Lamivudina: Embarazo/lactancia: No se recomienda la administración durante los 3 primeros meses del embarazo.

Se conoce que tanto la Lamivudina como el virus se excretan en la leche materna. Se recomienda que las madres no amamenten a sus niños.

Zidovudina: Embarazo: Categoría de riesgo: C. No se recomienda la administración durante el 1er trimestre del embarazo, a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo para el feto. Al evaluar riesgo/beneficio se justifica una intervención terapéutica temprana. En mujeres gestantes, con el tratamiento subsiguiente de los neonatos, ha demostrado reducir el grado de transmisión materno-fetal del VIH.

Lactancia: La Zidovudina se excreta en la leche materna y debido al potencial de efectos adversos graves en el lactante debe interrumpirse la lactancia al empezar el tratamiento con Zidovudina. Hay casos reportados de la transmisión de VIH, de madres infectadas a sus lactantes, por lo que no se recomienda la lactancia materna en esta condición.

Efectos indeseables:

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.

El tratamiento con Lamivudina 150 mg + Zidovudina 300 mg 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. Se deben 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 Lamivudina 150 mg + Zidovudina 300 mg, y cambiar el tratamiento frente al VIH.

Muy frecuentes: dolor de cabeza, náuseas.

Frecuentes: vómitos, diarreas, dolor de estómago, pérdida de apetito, sensación de mareo, cansancio, falta de energía, fiebre, sensación de malestar, insomnio, dolores musculares, dolor de articulaciones, tos, nariz irritada o con exceso de secreción nasal, erupción cutánea, pérdida del cabello, anemia, neutropenia o leucopenia, aumento del nivel de enzimas producidos por el hígado y aumento en la cantidad de bilirrubina en sangre, que puede provocar un color amarillento de la piel.

Poco frecuentes: dificultad para respirar, flatulencia, picor y debilidad muscular, disminución en el número de células implicadas en la coagulación de sangre (trombocitopenia) o en todas las clases de células sanguíneas (pancitopenia).

Raros: reacción alérgica grave que causa la 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, hepatitis. Acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre), pancreatitis, dolor en el pecho, miocardiopatía, 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, sensación de hormigueo en la piel, sensación de debilidad en las extremidades, rotura del tejido muscular, entumecimiento, micción frecuente, aumento del tamaño de los pechos en los hombres, aumento de una enzima llamada amilasa y falla de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos.

Muy raros: un fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos o blancos.

Posología y modo de administración:

El tratamiento debe iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH. Lamivudina 150 mg + Zidovudina 300 mg puede administrarse con o sin alimentos. Adultos y adolescentes de al menos 30 kg de peso:

La dosis recomendada de Lamivudina 150 mg + Zidovudina 300 mg es de un comprimido dos veces al día.

Niños de peso entre 21 kg y 30 kg:

La dosis oral recomendada de Lamivudina 150 mg + Zidovudina 300 mg 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 en pacientes entre 21 y 30 kg, se puede seguir una pauta de dosificación alternativa de medio comprimido dos veces al día para intentar mejorar la tolerancia.

Lamivudina 150 mg + Zidovudina 300 mg tabletas revestidas 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.

Alteración renal: se recomienda que los preparados de lamivudina y zidovudina se administren por separado a pacientes con la función renal disminuida (aclaramiento de creatinina 50 ml/min).

Alteración hepática: se recomienda que los preparados de lamivudina y zidovudina se administran por separado a pacientes con alteración hepática grave.

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 9g/dl o 5.59 mmol/l o el recuento de neutrófilos desciende por debajo del valor establecido.

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

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Lamivudina: Deberá considerarse la posibilidad de interacciones con otros fármacos administrados concomitantemente, particularmente cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa vía el sistema de transporte catiónico orgánico, por ejemplo Trimetoprima.

La administración de dosis profilácticas de Cotrimoxazol da lugar a un aumento en un 40 % de la exposición a lamivudina, debido al componente Trimetoprima. No obstante, a menos que el paciente tenga una alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de Lamivudina. Cuando la administración concomitante está justificada los pacientes deberán ser vigilados clínicamente.

Debe evitarse la administración de Lamivudina con elevadas dosis de Cotrimoxazol para el tratamiento de neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) y toxoplasmosis.

No se recomienda su administración con Foscarnet o Ganciclovir por vía iv.

Zidovudina: Depresores de la médula ósea o terapia de radiación: puede causar una mielosupresión aditiva; una reducción de la dosis puede ser requerida.

Clarithromicina: puede disminuir la absorción de Zidovudina.

Fluconazol: interfiere con la depuración y metabolismo de la Zidovudina, incrementando su concentración y tiempo de vida media.

Ganciclovir: severa toxicidad hematológica.

Medicamentos metabolizados por glucuronidación hepática y otros: como Paracetamol, Aspirina, benzodiazepinas, Cimetidina, Indometacina, Morfina y sulfonamidas, pueden competir con la Zidovudina por el metabolismo, y disminuir su depuración, esto puede potencialmente aumentar el riesgo de toxicidad de la Zidovudina y de otras medicaciones.

Interferón-alfa: toxicidades hematológicas, puede ocurrir con el uso concurrente; la reducción de la dosis o discontinuación de una o ambas medicaciones puede ser necesario.

Fenitoína: 30 % de disminución de la depuración de Zidovudina.

Metadona: incremento de las concentraciones de Zidovudina.

Lamivudina: puede incrementar en el plasma la concentración pico de Zidovudina.

Rifampicina: puede disminuir las concentraciones de Zidovudina.

Probenecid: incremento de las concentraciones séricas y prolonga la vida media, esto puede incrementar el riesgo de toxicidad, o posiblemente permite una reducción en la dosis diaria de Zidovudina.

Ribavirina y Estavudina: antagonistas que no deben ser usadas concurrentemente.

Ácido valproico: incrementa la biodisponibilidad oral de la Zidovudina.

Uso en Embarazo y lactancia:

Lamivudina: Embarazo/lactancia: No se recomienda la administración durante los 3 primeros meses del embarazo.

Se conoce que tanto la Lamivudina como el virus se excretan en la leche materna. Se recomienda que las madres no amamenten a sus niños.

Zidovudina: Embarazo: Categoría de riesgo: C. No se recomienda la administración durante el 1er trimestre del embarazo, a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo para el feto. Al evaluar riesgo/beneficio se justifica una intervención terapéutica temprana. En mujeres gestantes, con el tratamiento subsiguiente de los neonatos, ha demostrado reducir el grado de transmisión materno-fetal del VIH.

Lactancia: La Zidovudina se excreta en la leche materna y debido al potencial de efectos adversos graves en el lactante debe interrumpirse la lactancia al empezar el tratamiento con Zidovudina. Hay casos reportados de la transmisión de VIH, de madres infectadas a sus lactantes, por lo que no se recomienda la lactancia materna en esta condición.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Lamivudina: Sobredosificación: Se vigilará al paciente y se aplicará tratamiento de soporte y de sostén. Es dializable; puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación.

Zidovudina: Medidas generales. Puede ser eliminada del organismo mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis. Vigilar neurotoxicidad y supresión de médula ósea.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: J01AF

Grupo farmacoterapéutico: J-Antifécciosos para uso sistémico, J01A-Tetraciclinas, J01AF-Macrólidos y Lincomicinas y Estreptograminas

Lamivudina: La Lamivudina (3TC), es un análogo del nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa (igual que todos los agentes que obtuvieron licencia previamente: Zidovudina,

Didanosina, Zalcitabina y Estavudina). Cuando se emplea como monoterapia, tiene actividad antiviral modesta, pero aparecen mutantes resistentes en pocas semanas o meses. No obstante, la mutación que confiere resistencia a la Lamivudina también revierte la resistencia a la Zidovudina y disminuye la tasa de otras mutaciones en el gen de la transcriptasa reversa. De esta manera, la combinación de

Zidovudina y Lamivudina permite decrementos mucho mayores del ARN del VIH en plasma que cualquiera de estos fármacos usados de manera independiente.

Zidovudina: La Zidovudina es un agente antiviral (antirretroviral), análogo de nucleósidos, de acción virostática selectiva y altamente activo "in vivo" contra retrovirus, entre los que se incluye el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Mecanismo de acción: La Zidovudina es fosforilada, tanto en células infectadas como en las no infectadas, al derivado monofosfato (MP), por acción de la quinasa de timidina celular. La fosforilación posterior del MP de Zidovudina actúa como inhibidor y como sustrato de la transcriptasa reversible viral. La formación de ADN proviral es bloqueada por la incorporación de TP de Zidovudina en la cadena, con la posterior terminación de la misma.

La competencia del TP de Zidovudina por la transcriptasa reversa del VIH es aproximadamente 100 veces mayor que por el alfa polimerasa de ADN celular.

Otras acciones: Se ha demostrado que la Zidovudina en bajas concentraciones inhibe in vitro muchas cepas de Enterobacterias, incluyendo cepas de Shigella, Salmonella, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter y Escherichia coli. Sin embargo, aparentemente las bacterias desarrollan rápidamente resistencia a la Zidovudina. También se ha demostrado que la Zidovudina inhibe a Giardia lamblia, aunque no se ha observado actividad frente a otros patógeno protozoarios.

En pacientes infectados por el VIH que estaban en tratamiento con Zidovudina, el estado estable obtenido con la tableta de 300 mg fue bioequivalente al logrado con la cápsula de 250 mg, cuando se ajustó la dosificación.

Puesto que la cinética de la Zidovudina es independiente de la dosis después de la administración oral múltiple, las tabletas de 200 mg de formulación idéntica a las tabletas de 300 mg, pueden también ser consideradas bioequivalentes a la cápsula de 250 mg después de ajustar la dosis.

Se demostró en pacientes que la solución oral de Zidovudina es bioequivalente a la Zidovudina cápsulas con relación al área bajo la curva de concentración plasmática vs tiempo. La absorción de Zidovudina después de la administración de la solución oral fue marginalmente más rápida que la de las cápsulas, con tiempo promedio para alcanzar las concentraciones pico 0,5 y 0,8 horas, respectivamente. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ con dosis homólogas a 200 mg fueron de 5,8 μM (ó 1,55 mg/mL) y 4,5 μM (1,2 mg/mL) para la solución oral y las cápsulas, respectivamente.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Lamivudina: Se absorbe bien en el intestino, lo que da lugar a una biodisponibilidad de 80 a 85 %. Una vez administrado por vía oral, el tiempo medio ($t_{m\acute{a}x}$) hasta que se alcanzan las concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) es de alrededor de 1 hora. A las dosis terapéuticas, es decir, cuatro mg/kg/día (en dos tomas, una cada 12 horas), la $C_{m\acute{a}x}$ es del orden de 1 a 1,5 $\mu\text{g/mL}$. Con base a los estudios realizados por la vía endovenosa, el volumen de distribución es de 1,5 L/kg, y la vida media de eliminación del plasma es de 5 a 7 horas. Se elimina por vía renal (>70 %), a través de secreción tubular activa, luego de un reducido metabolismo hepático (<10 %).

En los niños, los niveles plasmáticos disminuyen en relación con la dosis del adulto debido a una biodisponibilidad menor (65 % de la del adulto) y a una mayor depuración (0,52 L/kg/hora). Por tanto, se recomienda una dosis más elevada en los pacientes pediátricos (8 mg/kg/día), que proporcione una exposición comparable a la de la dosis recomendada para el adulto.

La presencia de alimento en el aparato digestivo no modifica la biodisponibilidad de la Lamivudina. Hay datos que demuestran que penetra el SNC y alcanza el LCL.

Zidovudina:

En adultos:

Absorción: Se absorbe bien en los intestinos y, en todos los niveles de dosis estudiados, su biodisponibilidad fue de 60 70 %.

Vida media plasmática terminal: Estudios con el medicamento iv mostraron que era de 1,1 horas. La depuración promedio corporal total de 27,1 ml/min/kg.

Volumen aparente de distribución: 1,6 L/kg.

El 5' glucurónido de Zidovudina es el principal metabolito, tanto en plasma como en orina y corresponde al 50 80 % de la dosis administrada que se elimina por excreción renal. No se han observado otros metabolitos por la vía oral.

La 3'' amino 3'' deoxitimidina (AMT) se ha identificado como metabolito de la Zidovudina después de su administración intravenosa.

En niños: El perfil farmacocinético de la Zidovudina en niños mayores de 5 6 meses, es similar al de los adultos.

Absorción: Se absorbe bien en el intestino y, a todos los niveles de dosis estudiados, su biodisponibilidad fue de 60 74 % con un promedio de 65 %.

Con dosis intravenosa la vida media plasmática terminal y la depuración corporal total fueron de 1,5 horas y 30,9 ml/min/kg, respectivamente. El principal metabolito es el 5''glucurónido. Después de dosis intravenosas, el 29 % de la dosis se recupera en la orina sin cambios y 45 % se excreta como glucurónido. La depuración renal de Zidovudina excede en forma importante la depuración de creatinina lo que indica que se lleva a cabo una secreción tubular significativa.

Distribución: El cociente promedio de concentración de Zidovudina en LCR y plasma en adultos después de 2 4 horas de recibir la dosis fue de aproximadamente 0,5. Datos limitados indican que la Zidovudina atraviesa la barrera placentaria y por lo tanto es encontrada en el líquido amniótico y en la sangre fetal. También ha sido detectada en semen.

El cociente promedio de concentración de Zidovudina en LCR y plasma en niños varió de 0,52 a 0,85, en terapia oral de 0,5 a 4 horas después de administrar la dosis y fue de 0,87 durante terapia intravenosa de 1 a 5 horas después de infusión de 1 hora. Durante infusión intravenosa continua el cociente de concentración líquido cefalorraquídeo/plasma en estado estable promedio fue de 0,24.

La unión a las proteínas plasmáticas es relativamente baja (34 a 38 %), por lo que no se espera interacción con otras drogas, relacionada con el desplazamiento de los sitios de unión.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 26 de mayo de 2021.