

Lamivudina/Zidovudina Dosa

Lamivudina 150 mg

Zidovudina 300 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene:

Zidovudina.....	300.00 mg
Lamivudina	150.00 mg
Avicel PH 200	131.60 mg
Glicolato de almidón sódico	19.00 mg
Lactosa DT	108.00 mg
Celactose 80	33.50 mg
Dióxido de silicio coloidal	2.25 mg
Estearato de magnesio	9.00 mg
Opadry II HP 85G28725	22.50 mg

Acción terapéutica:

Antiviral.

Indicaciones:

Lamivudina/Zidovudina DOSA está indicado para el tratamiento de adultos y niños de >12 años de edad infectados con el VIH, con una inmunodeficiencia progresiva (recuento de células CD4+ de (500 células/mm³).

La Lamivudina en asociación con la Zidovudina reduce la carga viral del VIH-1 y aumenta el recuento de células CD4+. Los datos clínicos indican que Lamivudina, en asociación con Zidovudina solamente, o en asociación con regímenes terapéuticos que contienen Zidovudina, produce una reducción importante del peligro de progreso de la enfermedad y de muerte.

Acción farmacológica:

Mecanismo de Acción: La Lamivudina y la Zidovudina son inhibidores potentes y selectivos del VIH-1 y VIH-2. Se ha demostrado que Lamivudina es fuertemente sinérgica con Zidovudina, inhibiendo la duplicación del VIH en cultivos de células. Ambos fármacos son secuencialmente metabolizados por las cinasas intracelulares en 5'-trifosfato. El trifosfato de Lamivudina y el trifosfato de Zidovudina son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa reversa de VIH, conduciendo a la terminación de la cadena del ADN luego de la incorporación en el nucleósido análogo. Los trifosfatos de Lamivudina y de Zidovudina tienen mucha menos afinidad con las ADN polimerasas de la célula huésped.

Actividad antiviral in vitro: La relación entre la sensibilidad in vitro del VIH a Lamivudina y/o Zidovudina y la respuesta clínica al tratamiento, continúan siendo investigadas. Las pruebas de la sensibilidad in vitro no han sido normalizadas y los resultados podrían variar según factores metodológicos.

Resistencia: Lamivudina más Zidovudina administradas en formulaciones separadas: en pacientes que han recibido Lamivudina como monoterapia o en combinación con Zidovudina, en la mayoría de los mismos, fueron aisladas cepas de VIH fenotípica y genotípicamente resistentes a Lamivudina dentro de las 12 semanas. En algunos pacientes que presentaron resistencia a Zidovudina, la sensibilidad fenotípica a la misma fue restablecida luego de 12 semanas de tratamiento con Lamivudina y Zidovudina. La terapia combinada, Lamivudina más Zidovudina, retrasó las mutaciones que confieren resistencia a Zidovudina. Cepas VIH-1 resistentes, tanto a Lamivudina y Zidovudina, han sido aislados en pacientes luego de una terapéutica prolongada con Lamivudina/Zidovudina. La resistencia dual requiere la presencia de múltiples mutaciones, en el gen de la transcriptasa reversa, siendo la 333 la principal. Es desconocida la incidencia y la duración necesaria de la terapia combinada antes que ocurra

resistencia dual.

Lamivudina: Cepas aisladas resistentes de VIH-1 seleccionadas in vitro y de pacientes tratados con Lamivudina o Lamivudina más Zidovudina, mostraron que la resistencia fue debida a mutaciones en el gen de la transcriptasa reversa (codon 184).

Zidovudina: Cepas aisladas de VIH con sensibilidad reducida a al misma, seleccionadas in vitro y de pacientes tratados con Lamivudina o Lamivudina más Zidovudina, mostraron mutaciones en el gen de la transcriptasa reversa del VIH-1. En general, elevados niveles de resistencia fueron asociados a un gran número de mutaciones.

Resistencia cruzada:

Ha sido reconocida la resistencia cruzada entre ciertos inhibidores de la transcriptasa reversa. **Lamivudina más Zidovudina:** No ha sido informada resistencia cruzada. En algunos pacientes tratados con Lamivudina o en combinación con Zidovudina, han sido aisladas cepas con mutación 184, que le confiere resistencia a Lamivudina. En presencia de esta mutación, en algunos pacientes fue observada resistencia cruzada entre Didanosina y Zalcitabina, su significado clínico es desconocido. En algunos pacientes tratados con Zidovudina más Didanosina fueron aisladas cepas resistentes a múltiples drogas, inclusive Lamivudina (ver Zidovudina).

Lamivudina: Ver Lamivudina más Zidovudina (arriba).

Zidovudina: Cepas aisladas de VIH resistentes a múltiples drogas (Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, Stavudina y Lamivudina), fueron recuperadas de un pequeño número de pacientes tratados durante un año o más con Zidovudina más Didanosina o con Zidovudina más Zalcitabina. El patrón de mutación de resistencia genotípica fue diferente con cada combinación terapéutica del patrón de Zidovudina como monoterapia, siendo la mutación en 151 la más comúnmente asociada con resistencia a múltiples drogas. Esta mutación en combinación con las mutaciones en 62, 75, 55 y 116, resultó en una reducción de sensibilidad del virus a la Zidovudina, Didanosina, Zalcitabina, Stavudina y Lamivudina.

La resistencia a múltiples drogas ha sido observada en 2 de 39 pacientes (5%), recibiendo Zidovudina y Didanosina en terapia combinada durante 2 años.

Farmacocinética:

Lamivudina y Zidovudina son bien absorbidas por el intestino. La biodisponibilidad oral de Lamivudina en el adulto suele ser entre un 80-85% y la de Zidovudina, entre un 60-70%. Un estudio de bioequivalencia comparó Lamivudina/Zidovudina DOSA con Lamivudina 150 mg y Zidovudina 300 mg, administradas al mismo tiempo. También se investigó el efecto de los alimentos sobre la velocidad y grado de absorción. Se demostró que Lamivudina/Zidovudina DOSA era bioequivalente a los comprimidos de Lamivudina 150 mg y Zidovudina 300, por separado, cuando se administraron a sujetos en ayunas. Luego de la administración de Lamivudina/Zidovudina DOSA, los valores de C_{max} de Lamivudina y de Zidovudina (intervalo de confianza del 95%) fueron 1,5 (1,3 a 1,8) mcg/ml y 1,8 (1,5 a 2,2) mcg/ml respectivamente. La mediana de los valores de t_{max} de Lamivudina y Zidovudina y el rango fueron de 0,75 (0,5 a 2,0) horas y 0,50 (0,25 a 2,00) horas, respectivamente. El grado de absorción de Lamivudina y Zidovudina (ABC_{int}) y los cálculos de la vida media, luego de la administración de Lamivudina/Zidovudina DOSA con los alimentos, fueron parecidos cuando se compararon con los de los sujetos en ayunas, si bien la velocidad de la absorción (C_{max} T_{max}) fue menor. Sobre la base de estos datos, Lamivudina/Zidovudina DOSA puede administrarse con o sin comida. Los estudios como Lamivudina y Zidovudina por vía intravenosa demostraron que el volumen aparente medio de distribución fue 1,3 y 1,6 l/kg respectivamente. Lamivudina presenta una farmacocinética final en la escala de dosis terapéuticas y un enlace limitado con la principal proteína plasmática, la albúmina (<36% de la albúmina sérica in vitro). El enlace de la Zidovudina con las proteínas plasmáticas es de 34-38%. No están previstas interacciones medicamentosas debidas al desplazamiento del punto de enlace. Los datos demuestran que Lamivudina y Zidovudina penetran al sistema nervioso central y alcanzan el líquido cefalorraquídeo (CLR). Las relaciones medias de las concentraciones de Lamivudina y Zidovudina en el LCR/plasma, 2-4 horas luego de su administración por vía oral, fueron aproximadamente 0,12 y 0,5, respectivamente. Se desconoce el verdadero grado de penetración de Lamivudina o su relación con la eficacia clínica. Lamivudina no es extensamente metabolizada: más del 70% de la dosis se elimina por vía renal en forma inalterada. La probabilidad de interacciones medicamentosas metabólicas con Lamivudina es baja debido a lo reducido del metabolismo hepático (5 a 10%) y lo bajo de su ligadura plasmática. El 5'-glucuronido aproximadamente un 50-80% de la dosis administrada es eliminada por excreción renal. Luego de la administración de Zidovudina por vía intravenosa se ha identificado a la 3'-amino-3'-desoxitimidina (AMT) como uno de sus metabolitos. La vida media de eliminación observada de Lamivudina es 5 a 7 horas. La depuración sistemática media de Lamivudina es afectada por la

disfunción renal. Es preciso reducir la dosis para los pacientes con una depuración de creatinina de ≤ 50 ml/min (ver posología y forma de administración). En los estudios con Zidovudina por vía intravenosa, la vida media plasmática terminal promedio fue de 1,1 horas y la depuración sistemática media fue de 1,6 l/h/kg. Se calcula que la depuración renal de la Zidovudina es de 0,34 l/h/kg, indicando filtración glomerular y secreción tubular activa por los riñones. Las concentraciones de Zidovudina son mayores en pacientes con insuficiencia renal avanzada.

Posología y forma de Administración:

No debería administrarse Lamivudina/Zidovudina DOSA (asociación a dosis fijas), a pacientes con bajo peso (< 50 kg), por no permitir reducir la dosis de Lamivudina. Adultos y niños mayores de 12 años: la dosis recomendada de Lamivudina/Zidovudina DOSA es un comprimido dos veces al día. Lamivudina/Zidovudina DOSA puede administrarse con o sin alimentos. El tratamiento con Lamivudina/Zidovudina DOSA debe ser iniciado y supervisado por un profesional con experiencia en el tratamiento de la infección con el VIH. Si estuviera clínicamente indicado reducir la dosis de Lamivudina/Zidovudina DOSA, o si hubiera que reducir o abandonar uno de los componentes de Lamivudina/Zidovudina DOSA (Lamivudina o Zidovudina), pueden obtenerse preparados separados de Lamivudina y Zidovudina en forma de comprimidos y solución oral.

Insuficiencia renal: las concentraciones de Lamivudina y Zidovudina ascienden en pacientes con compromiso renal, debido a la disminución de la depuración. Por lo tanto, como pudiera ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos, se recomienda usar los preparados de Lamivudina y Zidovudina por separado en pacientes con una función renal disminuida (depuración de creatinina ≤ 50 ml/min).

Deberán consultarse los datos de prescripción completos para los dos preparados.

Insuficiencia hepática: se está investigando la influencia del compromiso hepático sobre los niveles de Lamivudina. Esta última se elimina principalmente por vía renal. Sobre la base de los datos preliminares de la inocuidad, no es necesario ajustar la dosis. No obstante, los pocos datos disponibles sobre pacientes con cirrosis indican que puede darse una acumulación de Zidovudina en casos de compromiso hepático, debido a la disminución de la glucuronidación. Como puede ser necesario ajustar la dosis de Zidovudina, se recomienda administrar los dos preparados por separado a los pacientes con compromiso hepático serio. Deberán consultarse los datos de prescripción completos para los dos preparados.

Ajustes posológicos en pacientes con reacciones adversas hematológicas: puede ser necesario ajustar la dosis de Zidovudina si la hemoglobina desciende por debajo de 9 g/dl ó 5,59 mmol/l o si la cuenta de neutrófilos desciende por debajo de $1,0 \times 10^9/l$ (Ver contraindicaciones). Esto es más probable en pacientes con malas reservas de médula ósea antes del tratamiento, especialmente en aquellos con una enfermedad de VIH avanzada. Como no es posible ajustar la posología de Lamivudina/Zidovudina DOSA, deberán utilizarse los preparados de Zidovudina y Lamivudina por separado. El médico deberá consultar los datos sobre la prescripción de estos dos fármacos.

Ancianos: no hay datos específicos, no obstante, se aconseja un cuidado especial con este grupo de pacientes debido a los cambios relacionados con la edad, tales como la disminución de la función renal y los cambios de los parámetros hematológicos.

Contraindicaciones:

Lamivudina/Zidovudina DOSA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente del preparado. Zidovudina está contraindicada en pacientes con recuento de neutrófilos anormalmente bajo ($< 0,75 \times 10^9/l$) o niveles anormalmente bajos de hemoglobina ($< 7,5$ g/dl ó 4,65 mmol/l). Por lo tanto, Lamivudina/Zidovudina DOSA está contraindicado en estos pacientes (ver Precauciones y Advertencias).

Advertencias y Precauciones:

En esta sección se incluyen precauciones y advertencias tanto de Lamivudina como de Zidovudina. No hay datos respecto a la asociación de ambos fármacos.

Advertencias:

Los pacientes tratados con Lamivudina/Zidovudina DOSA o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar contrayendo infecciones oportunistas o sufriendo otras complicaciones de la infección con el VIH. Por lo tanto, deben ser estrechamente vigilados por médicos con experiencia en el tratamiento de las enfermedades asociadas con el VIH. Debe comunicarse a los pacientes que no se ha demostrado que los tratamientos antirretrovirales ac-

tuales, incluyendo Lamivudina/Zidovudina DOSA, impidan el peligro de transmitir el VIH a otras personas, a través de contacto sexual o de contaminación de la sangre. Deberá continuarse adoptando las precauciones necesarias.

Hematológicos: puede presentarse anemia, neutropenia o leucopenia (generalmente secundaria a la neutropenia) en pacientes con una infección avanzada sintomática con el VIH que estén recibiendo Zidovudina y por lo tanto deberán vigilarse cuidadosamente los parámetros hematológicos (ver Contraindicaciones) de los pacientes que reciben Lamivudina/Zidovudina DOSA. Estos efectos hematológicos no suelen observarse antes de 4 - 6 semanas de tratamiento. En el caso de los pacientes con una enfermedad del VIH sintomática avanzada, se recomienda realizar análisis de sangre por lo menos cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento, y por lo menos una vez al mes de allí en adelante.

En pacientes en los primeros estadios de la enfermedad del VIH, las reacciones hematológicas adversas son poco frecuentes. Dependiendo del estado global del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo, de uno a tres meses. Disminuciones de la hemoglobina de más del 25% desde la línea base y descensos del recuento de neutrófilos de más del 50% desde la línea base, pueden exigir una vigilancia más frecuente. Puede ser necesario ajustar la posología de la Zidovudina si hubiera una anemia severa o mielosupresión durante el tratamiento con Lamivudina/Zidovudina DOSA, o en pacientes con compromiso existente de la médula ósea, por ej., hemoglobina < 9 g/dl (5,59 mmol/l) o recuento de neutrófilos < $1,0 \times 10^9/l$ (ver Posología y forma de administración). Como no es posible ajustar la dosis de Lamivudina/Zidovudina DOSA, deberán usarse la Zidovudina y Lamivudina por separado. Los médicos deberán consultar los datos sobre la prescripción de ambos fármacos.

Niños: no hay suficientes datos sobre el uso de Lamivudina en este grupo etario, por lo tanto, Lamivudina/Zidovudina DOSA no está indicado en niños menores de 12 años. Los médicos deberán consultar los datos sobre la prescripción de ambos fármacos.

Anomalia hepática/acidosis láctica: han habido apariciones excepcionales, pero potencialmente fatales, de acidosis láctica en ausencia de hipoxemia y de hepatomegalia grave con eseatosis en pacientes tratados con Zidovudina. No se sabe si estos eventos estuvieron casualmente relacionados con Zidovudina, pero fueron comunicados de pacientes positivos en el VIH sin SIDA. Deberá suspenderse el tratamiento con Lamivudina/Zidovudina DOSA en presencia de niveles rápidamente ascendentes de las aminotransferencias, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida.

Otros efectos indeseables: excepcionalmente, se han presentado casos de pancreatitis entre los pacientes tratados con Lamivudina y Zidovudina. No obstante, no está claro si fueron debido a los fármacos o a la enfermedad del VIH subyacente. El tratamiento con Lamivudina/Zidovudina DOSA deberá abandonarse inmediatamente, si aparecieran signos o síntomas clínicos, o anomalías de laboratorio, que indiquen pancreatitis.

Miopatía: miopatía y miositis con cambios patológicos similares a los producidos por la enfermedad por VIH, fueron asociados con el uso prolongado de Zidovudina, por lo tanto, puede ocurrir con el tratamiento con Lamivudina/Zidovudina DOSA.

Todos los pacientes que reciben Lamivudina/Zidovudina DOSA deberán ser monitoreados a fin de detectar tempranamente alteraciones hepáticas, pancreáticas, neurológicas o hematológicas. Se deberán tomar precauciones adicionales en el seguimiento cuando se administre Lamivudina/Zidovudina DOSA a pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de hepatopatía, como por ejemplo, mujeres obesas, pacientes con hepatitis o antecedentes de la misma, pacientes con hepatomegalia o cualquier otro factor de riesgo para la misma.

Precauciones:

Se recomienda reducir la dosis de Lamivudina en pacientes con bajo peso (< 50 kg), por lo tanto, no debería administrarse Lamivudina/Zidovudina DOSA (asociación a dosis fijas), a tales pacientes, por no permitir adecuar la dosis. Se recomienda administrar los preparados de Lamivudina y Zidovudina por separado cuando sea necesario ajustar la dosis de cualquiera de ellos (ver Posología y Forma de Administración). En tales casos, el médico deberá consultar los datos sobre la prescripción de cada uno de estos fármacos; deberá informar a los pacientes de los peligros del uso concomitante de medicamentos autoadministrados (ver Interacciones medicamentosas). Lamivudina/Zidovudina DOSA deberá ser administrado con cautela en pacientes con hepatopatía cirrótica avanzada debida a la infección crónica con el virus de la hepatitis B, dado que hay un pequeño riesgo de rebote si se interrumpe Lamivudina.

Interacciones medicamentosas:

No han sido realizados estudios de interacción con Lamivudina/Zidovudina DOSA. Efecto de drogas administradas concomitantemente con la Lamivudina o Zidovudina sobre el ABC*. La

modificación de la dosis habituales de Lamivudina y Zidovudina no están garantizadas con la administración concomitante de las siguientes drogas:

Drogas que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de Lamivudina:

CONCENTRACIONES DE LAMIVUDINA

Droga coadministrada dosis	Lamivudina Dosis	Nº de Pacientes	ABC %	Variabilidad	Concentración de droga coadministrada
Nelfinavir 750 mg cada 8 hs x 7-10 días	Dosis única de 150 mg	11	10	95% IC: 1-20%	Sin cambio significativo
Trimetoprima 160 mg Sulfametoxazol 800 mg/día x 5 días	Dosis única de 300 mg	14	43	90% IC: 32-55%	Sin cambio significativo

Drogas que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de Zidovudina:

CONCENTRACIONES DE ZIDOVDINA

Droga coadministrada dosis	Zidovudina Dosis	Nº de Pacientes	ABC %	Variabilidad de droga coadministrada	Concentración
Atovaquona 750 mg cada 12 hs con la comida	200 mg cada 8 hs	14 31	Aumento	Rango 23-78%**	Sin cambio significativo
Fluconazol 400mg/día	200 mg cada 8 hs	12 74	Aumento IC:54-98%	95%	No informado
Metadona 30-90 mg/día	200 mg cada 4 hs	9 43	Aumento 16-64%**	Rango significativo	Sin cambio
Nelfinavir 750 mg cada 8 hs x 7-10 días	Dosis única de 200 mg	11 35	Disminución 28-41%	Rango significativo	Sin cambio
Probenecid 500 mg cada 6 hs x 2 días	2mg/kg cada 8 hs x 3 días	3 106	Aumento 100-170%**	Rango	No determinado
Ritonavir 300 mg cada 6 hs x 4 días	200 mg cada 8 hs x 4 días	9 25	Disminución IC: 15-34%	95% significativo	Sin cambio
Acido valproico 250 mg o 500 mg cada 8 hs x 4 días	100 mg/h x 4 días	6 80	Aumento 64-130%	Rango	No determinado

ABC: área bajo la curva **IC:** intervalo de confianza ***:** esta tabla no incluye todas ****:** rango estimado

Como Lamivudina/Zidovudina DOSA contiene Lamivudina y Zidovudina, las interacciones que se han identificado con estos dos agentes también pueden tener lugar con Lamivudina/Zidovudina DOSA. La probabilidad de interacciones metabólicas con Lamivudina es escasa debido a su limitado metabolismo y enlace con las proteínas plasmáticas, y a su depuración renal casi completa. De la misma forma, Zidovudina se une poco con las proteínas, pero es eliminada principalmente por conjugación hepática como metabolito glucuronidado inactivo.

La siguiente lista representa algunos de los fármacos con los que se debe tener cuidado:

Lamivudina: la administración de trimetoprima, un compuesto de cotrimoxazol, causa un aumento del 40% de los niveles plasmáticos de Lamivudina a las dosis terapéuticas. No obstante, y a menos que el paciente presente compromiso renal, no es necesario ajustar la dosis de

Lamivudina (ver Posología y Forma de administración). La Lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética de cotrimoxazol. Debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de administrar cotrimoxazol con Lamivudina/Zidovudina DOSA a pacientes con compromiso renal. Deberá tenerse presente la posibilidad de interacciones con otros fármacos administrados concomitantemente, en especial cuando su vía de eliminación principal sea la renal.

Zidovudina: la coadministración de Zidovudina y Lamivudina produce un aumento del 13% de la exposición a la primera y un incremento del 28% de los niveles plasmáticos máximos. Esto no se considera importante para la seguridad del paciente y por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis. Zidovudina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de Lamivudina. Se ha comunicado que los niveles hematológicos de fenitoina son bajos en algunos pacientes que reciben Zidovudina, mientras que, en un paciente se observó un nivel elevado. Estas observaciones indican que las concentraciones de fenitoina deben vigilarse cuidadosamente en los pacientes que reciben Lamivudina/Zidovudina DOSA y fenitoina. El uso de paracetamol durante el tratamiento con Zidovudina en una prueba controlada con placebo fue asociado con una incidencia mayor de neutropenia, especialmente luego del tratamiento a largo plazo. No obstante, los datos farmacocinéticos disponibles indican que el paracetamol, a las dosis estudiadas, no aumenta los niveles plasmáticos de Zidovudina ni de su metabolito glucurónico. Otros fármacos (además de aspirina, codeína, morfina, indometacina, ceto profeno, naproxeno, oxacepán, loracepán, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina), pueden cambiar el metabolismo de la Zidovudina al inhibir competitivamente la glucuronidación, o al inhibir directamente el metabolismo microsomal hepático. Deberá tomarse precaución antes de utilizar tales fármacos, especialmente en tratamiento a largo plazo, concomitantemente con Lamivudina/Zidovudina DOSA. El tratamiento concurrente, especialmente a corto plazo, con fármacos potencialmente nefrotóxicos o mielosupresores (ej. pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de reacciones adversas a la Zidovudina. De administrarse algunos de los fármacos mencionados, debe tenerse especial cuidado en vigilar la función renal y los parámetros hematológicos y de ser necesario, reducir la dosis de uno o ambos fármacos. El análogo de nucleósido ribavirina antagoniza la actividad antiviral in vitro de la Zidovudina y por lo tanto, deberá evitarse el uso concomitante de Lamivudina/Zidovudina DOSA con este fármaco. Como algunos pacientes que reciben Lamivudina/Zidovudina DOSA pueden desarrollar infecciones oportunistas, es posible considerar el uso concomitante de tratamiento profiláctico antimicrobiano. Tal profilaxis puede incluir: cotrimoxazol, pentamidina en aerosol, pirimetamina y aciclovir. Los pocos datos disponibles de pruebas clínicas no indican un riesgo mucho mayor de reacciones adversas a Zidovudina en presencia de tales fármacos. Los pocos datos disponibles indican que el probenecid aumenta el promedio de la vida media y el área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo de Zidovudina al disminuir la glucuronidación. La excreción renal del glucurónico (y posiblemente de Zidovudina en sí) disminuye en presencia del probenecid.

Carcinogénesis:

Lamivudina: los estudios a largo plazo en ratas y ratones no mostraron evidencias de potencial carcinogénico a exposiciones hasta 10 veces (ratones) y 58 veces (ratas) a las observadas en humanos a dosis terapéuticas recomendadas. Zidovudina: fue administrada oralmente en 3 dosis diferentes a grupos separados de ratas y ratones (60 hembras y 60 machos en cada grupo). Las dosis diarias únicas iniciales fueron 30, 60 y 120 mg/kg/día, en ratones swy 80, 220 y 600 mg/kg/día en ratas. Las dosis en ratones fueron reducidas a 20, 30 y 40 mg/kg/día, después de 90 días por anemia relacionada con el tratamiento, sin embargo, en ratas solamente la dosis alta fue reducida a 450 mg/kg/día en el día 91 y luego a 300 mg/kg/día en el día 279. En 7 ratones, aparecieron tardíamente (luego de 19 meses) neoplasmas vaginales (5 carcinomas de células escamosas no metastásicas, un papiloma de células escamosas y un pólipo escamoso), en animales que recibieron altas dosis. Un papiloma vaginal de células escamosas apareció tardíamente en un animal que recibió una dosis media. No fueron encontrados tumores vaginales a bajas dosis. En 2 ratas, aparecieron tardíamente (luego de 20 meses) carcinomas vaginales de células escamosas no metastásicos en animales que recibieron altas dosis. No ocurrieron tumores vaginales a medias o bajas dosis. Ningún otro tumor relacionado con la droga fue observado. Las dosis que produjeron tumores en ratas y ratones fueron aproximadamente 24 y 3 veces, respectivamente, mayores a la estimada para el ser humano con la dosis terapéutica recomendada de 100 mg cada 4 horas. Dos estudios de carcinogenicidad transplacentar fueron realizados en ratones. Uno con Zidovudina a dosis de 20 mg/kg/día o 40 mg/kg/día, desde el 10^o día de gestación, parto y lactancia con dosis que continuaron en las crías durante 24 meses. Las dosis utilizadas fueron 3 veces superiores a las terapéuticamente recomendadas en humanos. Luego de 24 meses, con la dosis más alta, hubo un aumento en la incidencia de tumores vaginales, sin modifica-

ciones los tumores hepáticos, pulmonares o de cualquier otro órgano. Estos hallazgos son consistentes con los resultados de otros estudios estándares en ratones. En un segundo estudio, la administración de Zidovudina a dosis máximas toleradas de 12,5 mg/día o 25 mg/día (~ 1000 mg/kg de peso en no embarazadas o ~ 450 mg/kg de peso a término) en ratones, entre los días 12 a 18 de gestación. Hubo incremento en el número de tumores en pulmón, hígado y aparato reproductor femenino en las crías de ratones que recibieron altas dosis.

Mutagenicidad:

Lamivudina: fue negativo en el screen de mutagenicidad micróbica, en una prueba de transformación celular in vitro, en un test de micronúcleos en rata, en una prueba citogenética en la médula ósea de rata y en una prueba de síntesis de ADN en hígado de rata. Fue mutagénico en una prueba de linfoma de ratón y clastogénico en una prueba citogenética usando linfocitos humanos cultivados.

Lamivudina: fue mutagénico en una prueba de linfoma de ratón, positivo en una prueba de transformación celular in vitro, clastogénico en una prueba citogenética usando linfocitos humanos cultivados y positivo en pruebas de micronúcleos en rata y ratón luego de repetidas dosis. Fue negativo en una prueba citogenética en ratas recibiendo dosis única.

Fertilidad:

Lamivudina: en un estudio de reproducción en ratas machos y hembras recibiendo dosis de hasta 130 veces la dosis usual del adulto calculada en relación a la superficie corporal, no mostró evidencias de alterar la fertilidad (utilizando el promedio de la concepción) y ningún efecto en la sobrevivencia, crecimiento y desarrollo del destete de las crías.

Zidovudina: en ratas machos y hembras recibiendo dosis de hasta 7 veces la dosis usual del adulto calculada en relación a la superficie corporal, no mostró evidencias de alterar la fertilidad, utilizando el promedio de la concepción.

Embarazo:

No se recomienda la administración de Lamivudina/Zidovudina DOSA durante los tres primeros meses del embarazo a menos que el beneficio para la madre supere el riesgo para el feto. Solamente deberá considerarse la administración de Lamivudina/Zidovudina DOSA durante el embarazo si los beneficios esperados superan los posibles riesgos.

Lactancia:

Se recomienda que las madres que reciben Lamivudina/Zidovudina DOSA no amamenten a sus hijos.

Reacciones adversas:

Se han comunicado eventos adversos durante el tratamiento de la enfermedad del VIH con Lamivudina y Zidovudina, por separado o en asociación. En muchos casos no se identificó si estuvieron relacionados con Lamivudina, Zidovudina o la amplia gama de fármacos utilizados para tratar la enfermedad del VIH, o si fueron consecuencia de la enfermedad subyacente: hiperglucemia, esteatosis hepática, acidosis láctica, miopatía, eritema multiforme, vasculitis, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson, pancreatitis. Lamivudina: los eventos adversos que se han comunicado más frecuentemente son cefalea, malestar, fatiga, náusea, diarrea, vómito, dolor abdominal, fiebre y exantema. Se han registrado casos de pancreatitis y neuropatía periférica (o parestesia), si bien no se advirtió una relación con la dosis de Lamivudina. Han aparecido neutropenia y anemia (ambas a veces serias) en asociación con Zidovudina. Se han comunicado trombocitopenia, ascensos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT) y ascensos de la amilasa sérica. Zidovudina: las reacciones adversas más serias incluyen anemia (que puede exigir transfusiones), neutropenia y leucopenia. Estas aparecen más frecuentemente a las dosis más elevadas (1200 a 1500 mg/día) y en pacientes con una enfermedad del VIH avanzada (especialmente cuando hay malas reservas de médula ósea antes del tratamiento), y más especialmente en pacientes con recuento de células CD4+ de < 100/mm³. Puede ser necesario reducir la dosis o abandonar el tratamiento (ver Posología y Forma de Administración). Otros efectos adversos frecuentes, comunicados en grandes pruebas clínicas controladas con placebo, incluyeron náusea, vómito, anorexia, dolor abdominal, cefalea, exantema, fiebre, mialgia, parestesias, insomnio, malestar, astenia y dispepsia. Además de las náuseas, que fueron estadísticamente más comunes en todos los pacientes que recibieron Zidovudina, los demás eventos adversos no fueron uniformemente más corrientes que entre los pacientes que recibieron placebo. La cefalea intensa, mialgia y el insomnio fueron más comunes en los pacientes tratados con Zidovudina con una enfermedad del VIH avanzada; mientras que el vómito, anorexia, malestar y astenia fueron más corrientes en aquellos tratados con Zidovudina en los primeros estadios de la enfermedad del VIH. Fueron comunicados otros eventos adversos tales como somnolencia, diarrea, desvanecimiento, sudoración, disnea, flatulencia, anomalías del gusto, dolor de pecho, pérdida de agudeza mental, ansiedad, frecuencia urinaria, depresión, dolor generalizado, escalofríos, tos, urticaria,

prurito y un síndrome semejante a la gripe. La incidencia de estos y de otros eventos adversos menos frecuentes, fue parecida en los pacientes que recibieron Zidovudina y placebo. Los datos disponibles de estudios controlados con placebo o abiertos indican que la incidencia de náusea y de otros eventos adversos clínicos frecuentemente comunicados disminuyen uniformemente con el tiempo durante las primeras semanas de tratamiento con Zidovudina. Los siguientes eventos también se comunicaron en pacientes tratados con Zidovudina. Es difícil evaluar la relación entre estos eventos y el uso de Zidovudina, especialmente en las situaciones médicas tan complicadas que caracterizan la enfermedad del VIH avanzada: miopatía, pancitopenia con hipoplasia medular y trombocitopenia aislada, acidosis láctica en ausencia de hipoxemia trastornos hepáticos tales como hepatomegalia grave con esteatosis, ascensos de los niveles hematológicos de enzimas hepáticas y bilirrubina, pancreatitis, pigmentación de las uñas, piel y mucosa bucal. También se han comunicado convulsiones y otros eventos cerebrales en los pacientes que recibieron tratamiento abierto con Zidovudina. No obstante, la evidencia indica un efecto beneficioso global de Zidovudina sobre los trastornos neurológicos asociados con el VIH.

Sobredosis:

No hay ninguna experiencia de sobredosis de Lamivudina/Zidovudina DOSA. Sin embargo, hay unos pocos datos sobre las consecuencias de la ingesta de sobredosis agudas de Lamivudina y Zidovudina en el humano. No hubieron casos fatales y todos los pacientes se recuperaron. No se encontraron signos o síntomas específicos luego de sobredosis. De existir sobredosis, deberá vigilarse al pacientes en busca de toxicidad (ver Reacciones adversas) y se aplicará el tratamiento de apoyo estándar que fuese necesario. Como Lamivudina es dializable, puede utilizarse hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosis, si bien esto no se ha estudiado. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen tener un efecto limitado sobre la eliminación de Zidovudina, pero fomentan la eliminación de su metabolito glucurónico. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Conservación:

Conservar a temperatura inferior a 30° C.

Presentación:

Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.157

Fecha de última actualización: 27/9/00

Elaborado en:

Virgilio 844 (1407) Cdad. de Buenos Aires.

Fraccionado en:

**LABORATORIO
DOSA S.A.**

GIRARDOT 1369 - (C1427AKC)

Ciudad de Buenos Aires

Dir. Téc.: María C. Terzo, Farmacéutica