

CLAVES DEL información de prescripción

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar COMBIVIR® con seguridad y eficacia. Ver ficha técnica completa de Combivir.

COMBIVIR (lamivudina y zidovudina tabletas), para uso oral Aprobación inicial en los Estados Unidos: 1997

ADVERTENCIA: toxicidad hematológica, miopatía, Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, y las exacerbaciones de la hepatitis B
Ver ficha técnica completa de advertencia en el envase completo.

- La toxicidad hematológica, incluyendo neutropenia y anemia, se ha asociado con el uso de zidovudina, un componente de Combivir. (5,1)
- miopatía sintomática asociada con el uso prolongado de zidovudina. (5,2)
- La acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, han sido reportados con el uso de análogos de nucleósidos que incluyen lamivudina y zidovudina (componentes de Combivir). Suspender el tratamiento si se producen hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada. (5,3)
- exacerbaciones agudas graves de hepatitis B han sido reportados en pacientes que están coinfectados con el virus de la hepatitis B (VHB) y humanovirus de la inmunodeficiencia (VIH-1) y han discontinuado lamivudina, un componente de Combivir. Monitor de la función hepática estrechamente en estos pacientes y, en su caso, iniciar el tratamiento anti-hepatitis B. (5,4)

INDICACIONES Y USO

COMBIVIR, una combinación de 2 análogo de nucleósido inhibidores de la transcriptasa inversa, está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Adultos y adolescentes con un peso mayor que o igual a 30 kg: 1 tableta oralmente dos veces al día. (2,1)
- Pediátricos un peso mayor que o igual a 30 kg: 1 tableta oralmente dos veces al día. (2,2)
- Debido COMBIVIR es un comprimido de dosis fija y no se puede ajustar la dosis, COMBIVIR no se recomienda en pacientes que requieren dosis más baja o con insuficiencia hepática o experimentar reacciones adversas limitantes de la dosis. (2,3, 4)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: Marcados 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina (3)

Contraindicaciones

COMBIVIR está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad anterior a la lamivudina o zidovudina. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- descompensación hepática, algunos fatal, se ha producido en / VHC pacientes infectados por el co-1 VIH que reciben terapia antirretroviral de combinación e interferón alfa con / sin ribavirina. Descontinuar COMBIVIR® como reducción de la dosis médicamente apropiado y considerar o la interrupción del interferón alfa, ribavirina, o ambos. (5,5)
- Exacerbación de anemia ha sido reportado en / VHC pacientes coinfectados por VIH-1 que recibieron ribavirina y zidovudina. No se recomienda la administración conjunta de ribavirina y zidovudina. (5,5)
- Pancreatitis: utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis o de otros factores de riesgo significativos para la pancreatitis. Suspender el tratamiento como sea clínicamente apropiado. (5,6)
- síndrome de reconstitución inmune y la lipoatrofia han sido reportados en pacientes tratados con terapia antirretroviral de combinación. (5,7, 5,8)

REACCIONES ADVERSAS

- Más comúnmente reportadas reacciones adversas (incidencia mayor que o igual a 15%) en ensayos clínicos de combinación de lamivudina y zidovudina fueron dolor de cabeza, náuseas, malestar y fatiga, los signos y los síntomas nasales, diarrea, y tos. (6,1)

Para reportar sospechas de reacciones adversas en contacto con ViiV Healthcare al 1-877-844-8872 o la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES CON LA DROGAS

- Agentes antagonistas con zidovudina: El uso concomitante debe ser evitado. (7,1)
- Hematológico / médula ósea supresor / agentes citotóxicos: puede aumentar la toxicidad hematológica de zidovudina. (7,1)
- Sorbitol: La coadministración de lamivudina y sorbitol pueden disminuir las concentraciones de lamivudina; cuando sea posible, evitar la coadministración crónica. (7,2)

Uso en poblaciones específicas

- Lactancia: Las mujeres infectadas con el VIH deben ser instruidos para no dar el pecho debido a la posibilidad de transmisión del VIH. (8,2)

Ver 17 para INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE.

Revisado: 05/2019

Información completa: CONTENIDO * ADVERTENCIA: La toxicidad hematológica, miopatía, LACTICO La acidosis y hepatomegalia severa con esteatosis, Y las exacerbaciones de la hepatitis B

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 La dosis recomendada para los adultos y adolescentes
- 2.2 Dosis recomendadas para pacientes pediátricos
- 2.3 No se recomienda debido a la falta de ajuste de la dosis

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 Contraindicaciones

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Supresión Toxicidad hematológica / Bone Marrow miopatía
- 5.2 La acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis
- 5.3 Los pacientes con hepatitis B Virus de co-infección
- 5.4 Usar con interferón y regímenes a base de Ribavirina
- 5.5 pancreatitis
- 5.6 Síndrome de reconstitución inmune
- 5.7 lipoatrofia

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

- 6.2 Experiencia post-comercialización
- 7 INTERACCIONES CON LA DROGAS
- 7.1 zidovudina

- 7.2 lamivudina
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
- 8.1 El embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 uso pediátrico
- 8.5 uso geriátrico
- 8.6 Los pacientes con insuficiencia renal
- 8.7 Los pacientes con insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.3 farmacocinética

12.4 Microbiología

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 adultos

14.2 Prevención de la materno-fetal del VIH-1 Transmisión

16 PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

Información de prescripción completa

ADVERTENCIA: toxicidad hematológica, miopatía, Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, y las exacerbaciones de la hepatitis B

Zidovudina, un componente de Combivir (lamivudina y zidovudina) tabletas, se ha asociado con toxicidad hematológica incluyendo neutropenia y anemia grave, particularmente en pacientes con enfermedad avanzada Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

El uso prolongado de zidovudina se ha asociado con miopatía sintomática [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*].

La acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, han sido reportados con el uso de análogos de nucleósidos, incluyendo lamivudina y zidovudina (componentes de Combivir). Suspender COMBIVIR Si se producen hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada [ver Advertencias y precauciones (5.3)].

exacerbaciones agudas graves de hepatitis B han sido reportados en pacientes que están co-infectadas con virus de la hepatitis B (HBV) y VIH-1 y han discontinuado lamivudina, que es un componente de Combivir. La función hepática debe ser monitoreado de cerca, clínico y de laboratorio de seguimiento durante al menos varios meses en los pacientes que abandonan el COMBIVIR® y están coinfectados por el VIH-1 y VHB. Si es apropiado, la iniciación de la terapia anti-hepatitis B puede estar justificada [ver Advertencias y precauciones (5.4)].

1 INDICACIONES Y USO

COMBIVIR, una combinación de 2 análogos de nucleósidos, está indicado en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) infección.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 La dosis recomendada para los adultos y adolescentes

La dosis recomendada de Combivir en adultos y adolescentes infectados por el VIH-1 con un peso mayor que o igual a 30 kg es de 1 comprimido (que contiene 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina) toma por vía oral dos veces al día.

2.2 Dosis recomendadas para pacientes pediátricos

La dosis recomendada de comprimidos Combivir anotados para los pacientes pediátricos que pesen mayor que o igual a 30 kg y para los que una forma de dosificación oral sólida es apropiado es 1 tableta administrada por vía oral dos veces al día.

Antes de recetar tabletas de Combivir, los niños deben ser evaluados por su capacidad para tragar los comprimidos. Si un niño no es capaz de tragar un comprimido COMBIVIR, las formulaciones orales líquidas deben prescribirse: EPIVIR (lamivudina) solución oral y RETROVIR jarabe (zidovudina).

2.3 No se recomienda debido a la falta de ajuste de la dosis

Debido COMBIVIR es un comprimido de dosis fija y no se puede ajustar la dosis, no es COMBIVIR recomendado para:

- pacientes pediátricos que pesen menos de 30 kg [ver Uso en poblaciones específicas (8.4)].
- pacientes con depuración de creatinina inferior a 50 ml por minuto [ver Uso en poblaciones específicas (8.6)].
- pacientes con insuficiencia hepática [ver Uso en poblaciones específicas (8.7)].
- los pacientes que experimentan dosis limitante de reacciones adversas.

formulaciones orales líquidas y sólidas de los componentes individuales de COMBIVIR están disponibles para estas poblaciones.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

tabletas Combivir contienen 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina. Los comprimidos son blancos, anatómico, recubierto con película, comprimidos con forma de cápsula modificados, troquelado en ambas caras de tabletas, de tal manera que cuando se rompe por la mitad, el código completo “GX FC3” está presente en las dos mitades de la pastilla (“GX” en una cara y “FC3” en la cara opuesta de la pastilla).

4 Contraindicaciones

COMBIVIR está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad anterior a lamivudina o zidovudina.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Supresión Toxicidad hematológica / Bone Marrow

Zidovudina, un componente de Combivir, se ha asociado con toxicidad hematológica incluyendo neutropenia y anemia, especialmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH-1.

COMBIVIR debe utilizarse con precaución en pacientes que tienen compromiso de la médula ósea se evidencia por granulocitos contar menos de 1.000 células por mm³ o de hemoglobina de menos de 9,5 gramos por dl [ver Reacciones adversas (6.1)].

recuentos sanguíneos frecuentes son muy recomendables en pacientes con enfermedad avanzada por VIH-1 que son tratados con Combivir. Se recomiendan los recuentos de sangre periódicas para otros pacientes infectados por el VIH-1. Si la anemia o neutropenia desarrolla, puede ser necesaria la interrupción de dosificación.

5.2 miopatía

Miopatía y miositis, con cambios patológicos similares a la producida por la enfermedad del VIH-1, se han asociado con el uso prolongado de zidovudina, y por lo tanto pueden producirse con la terapia con Combivir.

5.3 La acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis

La acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, han sido reportados con el uso de análogos de nucleósidos, incluyendo lamivudina y zidovudina (componentes de Combivir). La mayoría de estos casos han sido en mujeres. El sexo femenino y la obesidad pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis en pacientes tratados con análogos de nucleósidos antirretrovirales. Ver ficha técnica completa de Epivir (lamivudina) y RETROVIR (zidovudina). El tratamiento con Combivir debe suspenderse en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada, que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de elevaciones de transaminasas marcadas.

5.4 Los pacientes con hepatitis B Virus de co-infección

Las exacerbaciones post-tratamiento de la hepatitis

La evidencia clínica y de laboratorio de las exacerbaciones de la hepatitis haber ocurrido después de la suspensión de la lamivudina. Ver ficha técnica completa de Epivir (lamivudina). Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados, clínico y de laboratorio de seguimiento durante al menos varios meses después de interrumpir el tratamiento.

Aparición de VHB resistente a lamivudina

Seguridad y eficacia de lamivudina no se han establecido para el tratamiento de la hepatitis B crónica en sujetos doblemente infectadas con VIH-1 y HBV. Aparición de la hepatitis variantes de virus B asociadas con la resistencia a la lamivudina se ha informado en los sujetos infectados por VIH-1 que han recibido regímenes antirretrovirales que contiene lamivudina en presencia de infección concurrente con el virus de la hepatitis B. Ver ficha técnica completa de Epivir (lamivudina).

5.5 Usar con interferón y regímenes a base de Ribavirina

Los pacientes que reciben interferón alfa con o sin ribavirina y COMBIVIR deben ser estrechamente monitorizados para toxicidades asociada al tratamiento, descompensación hepática especialmente, neutropenia y anemia. Ver ficha técnica completa de RETROVIR (zidovudina). La interrupción de Combivir debe ser considerada como médicamente apropiado. reducción de la dosis o la interrupción del interferón alfa, ribavirina, o ambos deben también ser considerados si se observan empeoramiento toxicidades clínicas, incluyendo descompensación hepática (por ejemplo, Child-Pugh mayor que 6) (véase la información de prescripción completa de interferón y ribavirina).

Exacerbación de anemia ha sido reportado en / VHC pacientes coinfectados por VIH-1 que

recibieron ribavirina y zidovudina. No se recomienda la administración conjunta de ribavirina y Combivir.

5.6 pancreatitis

COMBIVIR® debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis o de otros factores de riesgo significativos para el desarrollo de la pancreatitis. El tratamiento con Combivir debe interrumpirse inmediatamente si signos, síntomas o anomalías de laboratorio clínico sugestivos de pancreatitis se producen [ver Reacciones adversas (6.1)].

5.7 Síndrome de reconstitución inmune

Síndrome de reconstitución inmune ha sido reportado en pacientes tratados con terapia antirretroviral de combinación, incluyendo Combivir. Durante la fase inicial de la combinación de tratamiento antirretroviral, los pacientes cuyos sistemas inmunes responder pueden desarrollar una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas indolentes o residuales (tales como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [PCP], o tuberculosis), que puede requerir evaluación y tratamiento.

También se han reportado trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis, y el síndrome de Guillain-Barré) que se produzca en el marco de la reconstitución inmune; Sin embargo, el tiempo para inicio es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

5.8 lipoatrofia

El tratamiento con zidovudina, un componente de Combivir, se ha asociado con la pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y la gravedad de la lipoatrofia están relacionados con la exposición acumulada. Esta pérdida de grasa, que es más evidente en la cara, extremidades, y las nalgas, puede ser sólo parcialmente reversible y la mejora puede tardar meses a años después de cambiar a un no-zidovudina régimen que contiene. Los pacientes deben ser evaluados regularmente para detectar signos de lipoatrofia durante la terapia con los productos que contienen zidovudina, y si es posible, la terapia debe ser conmutada a un régimen alternativo si hay sospecha de la lipoatrofia.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten en otras secciones del etiquetado:

- La toxicidad hematológica, incluyendo neutropenia y anemia [ver recuadro de advertencia, advertencias y precauciones (5.1)].
- miopatía sintomática [ver recuadro de advertencia, advertencias y precauciones (5.2)].
- acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis [ver recuadro de advertencia, advertencias y precauciones (5.3)].
- Las exacerbaciones de la hepatitis B [ver recuadro de advertencia, advertencias y precauciones (5.4)].
- descompensación hepática en pacientes coinfectados con VIH-1 y la hepatitis C [véase Advertencias y precauciones (5.5)].
- La exacerbación de la anemia en / VHC pacientes infectados por el co-1 VIH que

reciben ribavirina y zidovudina [ver Advertencias y precauciones (5.5)].

- Pancreatitis [ver Advertencias y precauciones (5.6)].
- Síndrome de reconstitución inmune [ver Advertencias y precauciones (5.7)].
- Lipoatrofia [ver Advertencias y precauciones (5.8)].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Lamivudina más zidovudina administrados como formulaciones separadas

En 4 ensayos aleatorios, controlados de EPIVIR 300 mg por día más Retrovir 600 mg por día, se observaron las siguientes reacciones adversas seleccionadas y anormalidades de laboratorio (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. seleccionada reacciones adversas clínicas (mayor que o igual a 5% de frecuencia) en 4 ensayos clínicos controlados de EPIVIR 300 mg por día y RETROVIR 600 mg por día

Reacción adversa	EPIVIR más Retrovir (n = 251)
Cuerpo como un todo	
Dolor de cabeza	35%
Malestar general y fatiga	27%
Fiebre o escalofríos	10%
Digestivo	
Náusea	33%
Diarrea	18%
Náuseas vómitos	13%
Anorexia y / o disminución del apetito	10%
Dolor abdominal	9%
Calambres abdominales	6%
Dispepsia	5%
Sistema nervioso	
Neuropatía	12%
El insomnio y otros trastornos del sueño	11%
Mareo	10%
Los trastornos depresivos	9%
Respiratorio	
Signos y síntomas nasales	20%
Tos	18%
Piel	

Erupciones en la piel	9%
musculoesquelético	
Dolor musculoesquelético	12%
Mialgia	8%
Artralgia	5%

Pancreatitis se observó en 9 de los 2.613 sujetos adultos (0,3%) que recibieron EPIVIR en ensayos clínicos controlados [ver Advertencias y precauciones (5.6)].

anormalidades de laboratorio seleccionadas observados durante el tratamiento se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2. Las frecuencias de seleccionada Anormalidades de laboratorio entre los adultos en 4 ensayos clínicos controlados de EPIVIR 300 mg por día más Retrovir 600 mg por día

Prueba (Nivel anormal)	EPIVIR más Retrovir % (N)
Neutropenia (ANC <750 / mm ³)	7,2% (237)
Anemia (Hgb <8,0 g / dl)	2,9% (241)
Trombocitopenia (plaquetas <50.000 / mm ³)	0,4% (240)
ALT (> 5,0 x ULN)	3,7% (241)
AST (> 5,0 x ULN)	1,7% (241)
La bilirrubina (> 2,5 x ULN)	0,8% (241)
Amilasa (> 2,0 x ULN)	4,2% (72)

límite ULN = superior de lo normal. RAN = Recuento absoluto de neutrófilos. n = Número de sujetos evaluados.

^{una} Las frecuencias de estas anormalidades de laboratorio fueron mayores en sujetos con leve laboratorio anomalías en la línea base.

6.2 Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso postcomercialización. Debido a que estas reacciones son reportados voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Cuerpo como un todo

La redistribución / acumulación de grasa corporal [ver Advertencias y precauciones (5.8)]. Cardiovascular

Cardiomiopatía.

Endocrino y metabólico

Ginecomastia, hiperglucemia.

Gastrointestinal

pigmentación de la mucosa oral,

estomatitis. General

Vasculitis, debilidad.

Sistema hemático y linfático

Anemia, (incluyendo aplasia pura de células rojas y anemias que progresan en la terapia), linfadenopatía, esplenomegalia.

Hepática y pancreática

La acidosis láctica y esteatosis hepática, pancreatitis, exacerbaciones postratamiento de hepatitis B [ver recuadro de advertencia, advertencias y precauciones (5.3), (5.4), (5.6)].

hipersensibilidad

reacciones de sensibilización (incluyendo anafilaxis),

urticaria. musculoesquelético

La debilidad muscular, elevación de la CPK,

rabdomiólisis. Nervioso

La parestesia, neuropatía periférica, convulsiones.

Respiratorio

Ruidos respiratorios anormales /

sibilancias. Piel

Alopecia, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson.

7 INTERACCIONES CON LA DROGAS

7.1 zidovudina

Agentes antagónica con Zidovudina

El uso concomitante de zidovudina con los siguientes fármacos se debe evitar ya que una relación antagonista se ha demostrado in vitro:

- estavudina
- doxorubicina
- análogos de nucleósidos, por ejemplo, la ribavirina

Hematológico / Bone Marrow supresores agentes /
citotóxicos

La administración conjunta con los siguientes fármacos puede aumentar la toxicidad hematológica de

zidovudina:

- El ganciclovir
- El interferón alfa
- ribavirina
- Otros supresores de la médula ósea o agentes citotóxicos

7.2 lamivudina

Sorbitol

La administración conjunta de dosis únicas de lamivudina y sorbitol resultó en una reducción dependiente de la dosis de sorbitol en exposiciones lamivudina. Cuando sea posible, evitar el uso de medicamentos que contienen sorbitol con medicamentos que contienen lamivudina [ver Farmacología clínica (12.3)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 El embarazo

Registro de embarazo exposición

Existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a COMBIVIR® durante el embarazo. Se anima a los proveedores sanitarios a registrar a los pacientes mediante una llamada al Registro Antirretroviral del Embarazo (APR): 1-800-258-4263.

Resumen de riesgos

Los datos disponibles de la TAE no muestran diferencias en el riesgo total de defectos de nacimiento de lamivudina o zidovudina en comparación con la tasa de fondo para defectos congénitos del 2,7% en la población de referencia Área Metropolitana de Atlanta congénita Programa de Defectos (MACDP) (véanse los datos). El APR utiliza el MACDP como la población de referencia de Estados Unidos para defectos de nacimiento en la población general. El MACDP evalúa las mujeres y los niños a partir de un área geográfica limitada y no incluye los resultados de los nacimientos que se produjeron en la gestación de menos de 20 semanas. La tasa de aborto involuntario no se contabiliza en la TAE. La tasa de fondo estimado de aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos en la población general de Estados Unidos es del 15% al 20%. El riesgo basal de los principales defectos de nacimiento y aborto involuntario de la población indicada es desconocida.

Hiperlactacidemia, lo que puede deberse a una disfunción mitocondrial, se ha descrito en lactantes con la exposición intrauterina a los productos que contienen zidovudina. Estos eventos fueron transitorios y asintomáticos en la mayoría de los casos. Ha habido pocos informes de retraso en el desarrollo, convulsiones y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, una relación causal entre estos eventos y la exposición a productos que contienen zidovudina en el útero o peri-parto no ha sido establecida (ver datos).

En estudios de reproducción animal, la administración oral de lamivudina a conejas preñadas

durante la organogénesis como resultado de la mortalidad embrionaria en la exposición sistémica (AUC) similar a la dosis clínica recomendada; sin embargo, no se observaron efectos adversos de desarrollo con la administración oral de lamivudina a ratas preñadas durante la organogénesis a concentraciones plasmáticas

(DO_{max}) 35 veces la dosis clínica recomendada. La administración de zidovudina oral a ratas hembras antes del apareamiento y durante la gestación resultó en embriotoxicidad a dosis que producían una exposición sistémica (AUC) aproximadamente 33 veces más alta que la exposición a la dosis clínica recomendada. Sin embargo, no se observó embriotoxicidad después de la administración oral de zidovudina a ratas preñadas durante la organogénesis a dosis que producían una exposición sistémica (AUC) aproximadamente 117 veces mayor que la exposición a la dosis clínica recomendada.

La administración de zidovudina oral a conejos embarazadas durante la organogénesis resultó en embriotoxicidad a dosis que producían una exposición sistémica (AUC) aproximadamente 108 veces mayor que la exposición a la dosis clínica recomendada. Sin embargo, no se observó embriotoxicidad a dosis que producían una exposición sistémica (AUC) aproximadamente 23 veces más alta que la exposición a la dosis clínica recomendada (ver datos).

Datos

Datos humana: Lamivudina: Sobre la base de los futuros informes a la TAE de más de 11.000 exposiciones a lamivudina durante el embarazo que resultan en nacimientos vivos (incluyendo más de 4.500 expuesto en el primer trimestre), no hubo diferencias entre el riesgo total de defectos de nacimiento de lamivudina en comparación con el fondo tasa de defectos de nacimiento de 2,7% en una población de referencia de Estados Unidos de la MACDP. La prevalencia de defectos de nacimiento en niños nacidos vivos fue de 3,1% (95% CI: 2,6% a 3,6%) después de la primera exposición trimestre para regímenes que contienen lamivudina y 2,8% (95% CI: 2,5% a 3,3%) después de segundo tercer trimestre / exposición a regímenes que contienen lamivudina.

la farmacocinética de lamivudina se han estudiado en mujeres embarazadas durante 2 ensayos clínicos llevados a cabo en Sudáfrica. La farmacocinética ensayo evaluó en 16 mujeres a las 36 semanas de gestación utilizando 150 mg de lamivudina dos veces al día con zidovudina, 10 mujeres a las 38 semanas de gestación utilizando 150 mg de lamivudina dos veces al día con zidovudina, y 10 mujeres en 38 semanas de gestación utilizando 300 mg de lamivudina dos veces diariamente sin otros antirretrovirales. Estos ensayos no fueron diseñados o accionados para proporcionar información sobre la eficacia. Las concentraciones de lamivudina fueron generalmente similares en muestras de suero del cordón materna, neonatal, y umbilicales. En un subgrupo de sujetos, se recogieron muestras de líquido amniótico después de la rotura natural de las membranas y se confirmó que la lamivudina atraviesa la placenta en los seres humanos.

Basado en datos limitados en el parto,

zidovudina: Sobre la base de los futuros informes a la TAE de más de 13.000 exposiciones a zidovudina durante el embarazo que resultan en nacimientos vivos (incluyendo más de 4.000 expuesto en el primer trimestre), no hubo diferencias entre el riesgo total de defectos de nacimiento de zidovudina en comparación con el fondo tasa de defectos de nacimiento de 2,7% en una población de referencia de Estados Unidos de la MACDP. La prevalencia de defectos de nacimiento en niños nacidos vivos fue de 3,2% (95% CI: 2,7% a 3,8%) después de la primera exposición trimestre para regímenes que contienen zidovudina y 2,8% (95% CI: 2,5% a 3,2%) después de segundo tercer trimestre / exposición a regímenes que contienen zidovudina.

A, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo se llevó a cabo en el VIH-1-mujeres embarazadas infectadas para determinar la utilidad de la zidovudina para la prevención de la transmisión materno-fetal del VIH-1. tratamiento con zidovudina durante el embarazo reduce la tasa de transmisión del VIH-1 materno-fetal de 24,9% para los niños nacidos de madres tratadas con placebo a 7,8% para los niños nacidos de madres tratadas con zidovudina. No hubo diferencias en los eventos adversos relacionados con el embarazo entre los grupos de tratamiento. De los 363 recién nacidos que fueron evaluados, anomalías congénitas ocurrieron con una frecuencia similar entre los recién nacidos de madres que recibieron zidovudina y recién nacidos de madres que recibieron placebo.

La zidovudina se ha demostrado que atravesar la placenta y las concentraciones en el plasma neonatal al nacer eran esencialmente iguales a las del plasma materno en el parto [ver Farmacología clínica (12.3)]. Ha habido informes de elevaciones leves y transitorios en los niveles séricos de lactato, lo que puede deberse a una disfunción mitocondrial, en recién nacidos y lactantes expuestos en el útero o peri-parto a los productos que contienen zidovudina. Ha habido pocos informes de retraso en el desarrollo, convulsiones y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal entre estos eventos y la exposición a productos que contienen zidovudina en el útero o peri-parto. La relevancia clínica de elevaciones transitorias de lactato sérico es desconocida.

Los datos en animales: Lamivudina: Lamivudina se administró oralmente a ratas preñadas (en 90, 600 y 4.000 mg por kg por día) y conejos (en 90, 300 y 1.000 mg por kg por día y de 15, 40 y 90 mg por kg por día) durante la organogénesis (en los días de gestación 7 a 16 [rata] y 8 a través de 20 [conejo]). No se observó evidencia de malformaciones fetales debido a lamivudina en ratas y conejos a dosis que producen concentraciones en plasma (C_{max}) aproximadamente 35 veces más altas que la exposición humana a la dosis diaria recomendada. Evidencia de embrioletalidad temprano se observó en el conejo a exposiciones del sistema (AUC) similares a los observados en los seres humanos, pero no había ninguna indicación de este efecto en la rata a concentraciones plasmáticas (C_{max}) 35 veces más altas que la exposición humana a la dosis diaria recomendada. Los estudios en ratas embarazadas mostraron que la lamivudina se transfiere al feto a través de la placenta. En el y pre-estudio de fertilidad / postnatal desarrollo en ratas, lamivudina se administró por vía oral a dosis de 180, 900 y 4.000 mg por kg por día (de antes del apareamiento a través de día postnatal 20). En el estudio, el desarrollo de las crías, incluyendo la fertilidad y la capacidad reproductora, no se vio afectada por la administración materna de lamivudina.

zidovudina: Un estudio en ratas embarazadas (en 50, 150, o 450 mg por kg por día a partir de 26 días antes del apareamiento a través de la gestación hasta el día postnatal 21) mostraron una mayor resorción fetal a dosis que produjeron exposiciones sistémicas (AUC) aproximadamente 33 veces mayor que la exposición a la dosis humana diaria recomendada (300 mg dos veces al día). Sin embargo, en un estudio de desarrollo embrionario y fetal oral en ratas (en 125, 250, o 500 mg por kg por día en los días de gestación 6 a 15), no se observaron resorciones fetales a dosis que producían una exposición sistémica (AUC) aproximadamente 117

veces más alta que la exposición a la dosis diaria recomendada en humanos. un oral

estudio embriofetal desarrollo en conejos (en 75, 150, o 500 mg por kg por día en los días de gestación 6 a través de 18) mostró un aumento de resorción fetal en la dosis de 500 mg-per-kg por día, que produjo exposiciones sistémicas (AUC) aproximadamente 108 veces más altas que la exposición a la dosis humana diaria recomendada; sin embargo, no hay resorción fetal se observaron a dosis de hasta 150 mg por kg por día, lo que produjo la exposición sistémica (AUC) aproximadamente 23 veces más alta que la exposición a la dosis humana diaria recomendada. Estos estudios de desarrollo embriofetal oral en la rata y el conejo no revelaron evidencia de malformaciones fetales con zidovudina. En otro estudio de toxicidad del desarrollo, las ratas embarazadas (dosificaron a 3, 000 mg por kg por día entre los días 6 a 15 de gestación) mostró toxicidad materna marcado y una mayor incidencia de malformaciones fetales a exposiciones superior a 300 veces la dosis humana diaria recomendada basada en el AUC. Sin embargo, no hubo signos de malformaciones fetales a dosis de hasta 600 mg por kg por día.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades recomiendan que las madres infectadas por VIH-1 en los Estados Unidos no amamantan a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal de la infección por VIH-1. Lamivudina y zidovudina están presentes en la leche humana. No hay información sobre los efectos de la lamivudina o zidovudina en el lactante o los efectos de los fármacos sobre la producción de leche. Debido al potencial para (1) la transmisión del VIH-1 (en bebés VIH negativo), (2) el desarrollo de resistencia viral (en lactantes VIH-positivos), y (3) reacciones adversas en un lactante similares a las observadas en adultos, instruir a las madres no amamantar si están recibiendo Combivir.

8.4 uso pediátrico

No se recomienda COMBIVIR para uso en pacientes pediátricos que pesen menos de 30 kg, porque es un comprimido de combinación de dosis fija que no puede ser ajustado para esta población de pacientes [ver Dosificación y administración (2.2)].

8.5 uso geriátrico

Los ensayos clínicos de COMBIVIR no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 y más años de edad para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En general, se debe tener precaución en la administración de Combivir en los pacientes ancianos que reflejan la mayor frecuencia de hepática disminuida, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia con fármacos [Ver Farmacología clínica (12.3)].

8.6 Los pacientes con insuficiencia renal

COMBIVIR no se recomienda para pacientes con depuración de creatinina inferior a 50 ml por min porque Combivir es una combinación de dosis fija y la dosis de los componentes individuales no se pueden ajustar. Si se requiere una reducción de la dosis de los componentes de lamivudina o zidovudina de Combivir en los pacientes con insuficiencia renal a continuación, los componentes individuales se debe utilizar [ver Dosificación y administración

(2.3), Farmacología Clínica (12.3)].

8.7 Los pacientes con insuficiencia hepática

Combivir es una combinación de dosis fija y la dosis de los componentes individuales no se puede ajustar. La zidovudina se elimina principalmente por las concentraciones de metabolismo y zidovudina hepáticas están aumentados en pacientes con deterioro de la función hepática, que pueden aumentar el riesgo de toxicidad hematológica. se recomienda una monitorización frecuente de las toxicidades hematológicas.

10 SOBREDOSIS

No se conoce un tratamiento específico para la sobredosis con Combivir. En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitorizado y el tratamiento de apoyo si fuera necesario.

lamivudina

Debido a que una cantidad insignificante de lamivudina se eliminó mediante hemodiálisis (4 horas), diálisis peritoneal ambulatoria continua, y la diálisis peritoneal automatizada, no se sabe si hemodiálisis continua proporcionaría un beneficio clínico en un evento de lamivudina sobredosis.

zidovudina

sobredosis agudas de zidovudina han sido reportados en pacientes pediátricos y adultos. Estas exposiciones involucrados hasta 50 gramos. No hay síntomas o signos específicos se han identificado tras una sobredosis aguda con zidovudina aparte de los enumerados como eventos adversos tales como fatiga, dolor de cabeza, vómitos, e informes ocasionales de alteraciones hematológicas. Los pacientes se recuperaron sin secuelas permanentes. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal parecen tener un efecto insignificante sobre la eliminación de zidovudina, mientras que la eliminación de su metabolito primario, 3'-azido-3'-desoxi-5'-O-D-glucopyranuronosylthymidine (GZDV), está mejorada.

11 DESCRIPCIÓN

tabletas Combivir son las tabletas de combinación que contienen lamivudina y zidovudina. Lamivudina (Epivir) y zidovudina (Retrovir, azidotimidina, AZT, o ZDV) son análogos de nucleósidos sintéticos con actividad contra el VIH-1.

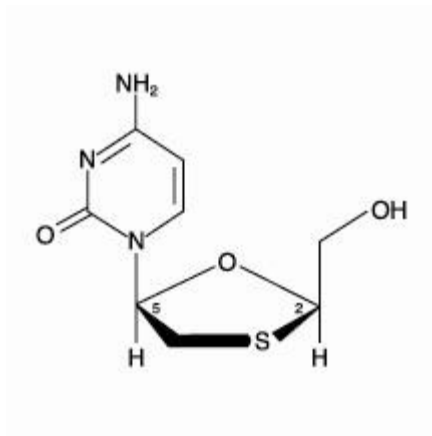
tabletas Combivir son para la administración oral. Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de lamivudina, 300 mg de zidovudina, y los ingredientes inactivos de dióxido de silicio coloidal, hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polisorbato 80, almidón glicolato sódico y dióxido de titanio.

lamivudina

El nombre químico de la lamivudina es (2R, cis) -4-amino-1- (2-hidroximetil-1,3-oxatiolan-5-il) - (1H) -pirimidin-2-ona. La lamivudina es el enantiómero (-) de un análogo de dideoxi de citidina.

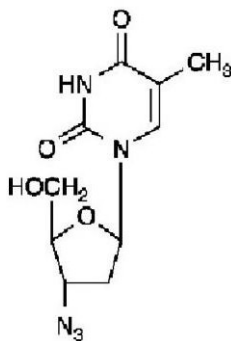
La lamivudina también se ha referido como (-) 2', 3'-dideoxi, 3'-tiacitidina. Tiene un molecular

fórmula de $C_8H_{11}N_3O_3S$ y un peso molecular de 229,3 g por mol. Tiene la siguiente fórmula estructural:



La lamivudina es de color blanco a blanquecino cristalino sólido y es soluble en agua. zidovudina

El nombre químico de la zidovudina es 3-azido-2,3-dideoxitimidina. Tiene una fórmula molecular de $C_{10}H_{13}N_5O_4$ y un peso molecular de 267,24 g por mol. Tiene la siguiente fórmula estructural:



La zidovudina es de color blanco a beige, inodoro, sólido con una solubilidad de 20,1 mg por ml en agua a 25 ° C cristalino.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mechanism de Acción

Combivir es un agente antirretroviral [ver Microbiología (12.4)].

12.3 Pharmacokinetics

Farmacocinética en adultos

Un comprimido COMBIVIR fue bioequivalente a 1 tableta EPIVIR (150 mg) más 1 tableta RETROVIR (300 mg) después de la administración de dosis única a sujetos sanos en ayunas (n = 24).

lamivudina: Después de la administración oral, lamivudina se absorbe rápidamente y ampliamente distribuida. La unión a proteínas plasmáticas es baja. Aproximadamente el 70% de una dosis intravenosa de lamivudina se recupera como fármaco inalterado en la orina. El

metabolismo de la lamivudina es menor de edad

vía de eliminación (aproximadamente 5% de una dosis oral después de 12 horas). En los seres humanos, el metabolito único conocido es el metabolito trans-sulfóxido (aproximadamente 5% de una dosis oral después de 12 horas).

zidovudina: Después de la administración oral, la zidovudina se absorbe rápidamente y ampliamente distribuida. La unión a proteínas plasmáticas es baja. La zidovudina se elimina principalmente por metabolismo hepático. El principal metabolito de zidovudina es GZDV. área GZDV bajo la curva (AUC) es de aproximadamente 3 veces mayor que el AUC de zidovudina. La recuperación urinaria de cuentas zidovudina y GZDV para 14% y 74% de la dosis después de la administración oral, respectivamente. Un segundo metabolito, 3'-amino-3'-desoxitimidina (AMT), ha sido identificado en el plasma. La AMT AUC fue una quinta parte de las AUC de zidovudina.

En los seres humanos, lamivudina y zidovudina no son metabolizados significativamente por las enzimas del citocromo P450.

Las propiedades farmacocinéticas de lamivudina y zidovudina en el ayuno sujetos se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. farmacocinéticas Parametersa de lamivudina y zidovudina en adultos

Parámetro	lamivudina		zidovudina	
La biodisponibilidad oral (%)	86 ± 16	n = 12	64 ± 10	n = 5
volumen de distribución aparente (L / kg)	1,3 ± 0,4	n = 20	1,6 ± 0,6	n = 8
unión a proteínas plasmáticas (%)	<36		<38	
CSF: plasma proporción ^{segundo}	0.12 [0,04 a 0,47]	n = 38 ^{do}	0.60 [0,04-2,62]	n = 39 ^{re}
El aclaramiento sistémico (L / h / kg)	0,33 ± 0,06	n = 20	1,6 ± 0,6	n = 6
El aclaramiento renal (L / h / kg)	0,22 ± 0,06	n = 20	0,34 ± 0,05	n = 9
La semivida de eliminación (h) ^{mi}	5 a 7		0,5 a 3	

^{una} Los datos presentados como media ± desviación estándar, excepto donde se indique.

^{segundo} Mediana [intervalo].

^{do} Niños.

^{re} Adultos.

^{mi} gama aproximada.

Efecto de los alimentos sobre la absorción de Combivir: COMBIVIR puede administrarse con o sin comida. La lamivudina y zidovudina AUC después de la administración de Combivir con comida fue similar cuando se compara con sujetos sanos en ayunas (n = 24).

poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal: COMBIVIR®: El efecto de la insuficiencia renal en la combinación de lamivudina y zidovudina no ha sido evaluado (ver la información de prescripción de Estados Unidos para los componentes de lamivudina y zidovudina individuales).

Pacientes con insuficiencia hepática: COMBIVIR®: El efecto de la insuficiencia hepática en la combinación de lamivudina y zidovudina no ha sido evaluada (ver la información de prescripción de Estados Unidos para los componentes de lamivudina y zidovudina individuales).

Mujeres embarazadas: Lamivudina: la farmacocinética de lamivudina fueron estudiados en 36 mujeres embarazadas durante 2 ensayos clínicos llevados a cabo en Sudáfrica. farmacocinética de lamivudina en mujeres embarazadas fueron similares a los observados en mujeres adultas no embarazadas y en mujeres después del parto. Las concentraciones de lamivudina fueron generalmente similares en muestras de suero del cordón materna, neonatal, y umbilicales.

zidovudina: farmacocinética de zidovudina se han estudiado en un ensayo de Fase 1 de 8 mujeres durante el último trimestre del embarazo. farmacocinética de zidovudina fueron similares a las de los adultos no embarazadas. Consistente con transmisión pasiva de fármaco a través de la placenta, las concentraciones de zidovudina en plasma neonatal al nacer eran esencialmente iguales a las del plasma materno en el parto.

Aunque los datos son limitados, la terapia de mantenimiento con metadona en 5 mujeres embarazadas no parece alterar la farmacocinética de zidovudina.

Los pacientes geriátricos: La farmacocinética de lamivudina y zidovudina no se han estudiado en sujetos mayores de 65 años de edad.

Los pacientes masculinos y femeninos: No hay diferencias significativas o clínicamente relevantes de género en la farmacocinética de los componentes individuales (lamivudina o zidovudina) basadas en la información disponible que se analizó para cada uno de los componentes individuales.

Los grupos raciales: Lamivudina: No existen diferencias raciales significativas o clínicamente relevantes en la farmacocinética de lamivudina en base a la información disponible que fue analizado por el componente de lamivudina individuo.

zidovudina: La farmacocinética de zidovudina con respecto a la raza no se han determinado.

Los estudios de interacción de fármacos

No hay ensayos de interacción de fármacos se han realizado utilizando tabletas Combivir.

Lamivudina y zidovudina: No se observaron alteraciones significativas en la lamivudina o zidovudina farmacocinética en 12 sujetos adultos asintomáticos infectados por el VIH-1 dadas una sola dosis de zidovudina (200 mg) en combinación con dosis múltiples de lamivudina (300 mg cada 12 horas).

Interferón Alfa: No hubo interacción farmacocinética significativa entre lamivudina y el interferón alfa en un ensayo de 19 sujetos sanos de sexo masculino.

ribavirina: Los datos in vitro indican ribavirina reduce la fosforilación de lamivudina, estavudina y zidovudina. Sin embargo, no farmacocinético (por ejemplo, las concentraciones

plasmáticas o intracelular trifosforilado concentraciones de metabolitos activos) o farmacodinámica (por ejemplo, pérdida de

Se observó supresión virológica / VHC) la interacción-1 VIH cuando ribavirina y lamivudina (n = 18), estavudina (n = 10), o zidovudina (n = 6) se coadministra como parte de un régimen de múltiples fármacos para el VIH-1 / sujetos HCV coinfectados.

Sorbitol (Excipiente): soluciones lamivudina y sorbitol se administraron conjuntamente a 16 sujetos adultos sanos en un estudio abierto, aleatorizado-secuencia, 4-periodo, ensayo cruzado. Cada sujeto recibió una dosis única de 300 mg de la solución oral de lamivudina solo o coadministrado con una dosis única de 3,2 gramos, 10,2 gramos, o 13,4 gramos de sorbitol en solución. La coadministración de lamivudina con sorbitol resultó en disminuciones dependientes de la dosis de 20%, 39% y 44% en el AUC (0-24); 14%, 32% y 36% en el AUC (□); y el 28%, 52% y 55% en la Cmax: de lamivudina, respectivamente.

La Tabla 4 presenta información de interacción fármaco para los componentes individuales de Combivir.

Tabla 4. Efecto de coadministra Drugs en lamivudina y zidovudina Auca

Coadministrado Medicamentos y Dosis	Drogas y Dosis	norte	Las concentraciones de lamivudina o zidovudina		Concentración de coadministrado Fármaco
			AUC	Variabilidad	
nelfinavir 750 mg cada 8 h x 7 a 10 días	Lamivudine única de 150 mg	11	↑10%	IC del 95%: 1% a 20%	↔
El trimetoprim 160 mg / Sulfametoxazol 800 mg x diariamente 5 días	Lamivudine solo 300 mg	14	↑43%	CI 90%: 32% a 55%	↔
atovacuna 750 mg cada 12 h con comida	La zidovudina 200 mg cada 8 h	14	↑31%	Distancia: 23% a 78% ^{se} gundo	↔
claritromicina 500 mg dos veces al día	La zidovudina 100 mg cada 4 h x 7 días	4	↓12%	Distancia: ↓34% α ↑14%	No reportado
Fluconazol 400 mg diarios	La zidovudina 200 mg cada 8 h	12	↑74%	IC del 95%: 54% a 98%	No reportado

Metadona 30 a 90 mg al día	La zidovudina 200 mg cada 4 h	9	↑43%	Rango: 16% a 64% ^{segund} o	↔
nelfinavir 750 mg cada 8 hx 7 a 10 días	Zidovudina solo 200 mg	11	↓35%	Rango: 28% a 41%	↔
probenecid 500 mg cada 6 hx	Zidovudina 2 mg / kg	3	↑106%	Rango: 100% a	No evaluado

2 días	cada 8 h x 3 días			170% ^{segundo}	
rifampicina 600 mg al día x 14 días	La zidovudina 200 mg cada 8 h x 14 días	8	↓47%	CI 90%: 41% a 53%	No evaluado
ritonavir 300 mg cada 6 h x 4 días	La zidovudina 200 mg cada 8 h x 4 días	9	↓25%	IC del 95%: 15% a 34%	↔
Ácido valproico 250 mg o 500 mg cada 8 h x 4 días	La zidovudina 100 mg cada 8 h x 4 días	6	↑80%	Rango : 64% a 130% ^s segundo	No evaluado

↑ = Ινχρεμεντο; ↓ = Δισμινυχι ίν; ↔ = Νινγ |ν χαμβιο σιγνιφιχατιπιο; ΑΥΧ = Ξρεα βα φο λα χυρπα δε χονχεντραχι ίν φρεντε ελ τιεμπο; ΙΧ = ιντερπαλο δε χονφιανζα.

^{una} Esta tabla no es todo incluido.

^{segundo} rango estimado de la diferencia de porcentaje.

12.4 Microbiology

Mecanismo de acción

lamivudina: La lamivudina es un análogo de nucleósido sintético. Intracelularmente, lamivudina se fosforila a su metabolito activo 5'-trifosfato, trifosfato de lamivudina (3TC-TP). El modo de acción principal de 3TC-TP es la inhibición de la transcriptasa inversa (RT) a través de terminación de la cadena de ADN después de la incorporación del análogo de nucleótido.

zidovudina: La zidovudina es un análogo de nucleósido sintético. Intracelularmente, zidovudina se fosforila a su metabolito activo 5'-trifosfato, trifosfato de zidovudina (ZDV-TP). El modo de acción principal de ZDV-TP es la inhibición de RT a través de terminación de la cadena de ADN después de la incorporación del análogo de nucleótido.

Actividad antiviral

Lamivudina más zidovudina: En células MT-4 infectadas por VIH-1, la lamivudina en combinación con zidovudina a varias relaciones no fue antagónica.

lamivudina: La actividad antiviral de lamivudina contra el VIH-1 se evaluó en un número de líneas celulares incluyendo monocitos y linfocitos frescos humanos de sangre periférica (PBMCs) utilizando ensayos de susceptibilidad estándar. valores de EC50 estaban en el rango de 0,003 a 15 microM

(1 microM = 0,23 mcg por ml). La mediana CE₅₀ valores de lamivudina fueron 60 nM (intervalo: 20 a 70 nM), 35 nM (intervalo: de 30 a 40 nM), 30 nM (intervalo: 20 a 90 nM), 20 nM (intervalo: 3 a 40 nM),

30 nM (rango: 1 a 60 nM), 30 nM (intervalo: 20 a 70 nM), 30 nM (intervalo: 3 a 70 nM), y 30 nM (intervalo: 20 a 90 nM) contra el VIH-1 clados AG y los virus del grupo O (n = 3, excepto n = 2 para clado

B) respectivamente. la CE_{50} valores contra el VIH-2 aislados (n = 4) varió de 0,003 a

0.120 microM en PBMCs. Ribavirina (50 microM) utilizado en el tratamiento de la infección crónica por el VHC disminuyó el anti-HIV-1 actividad de lamivudina por 3,5 veces en células MT-4.

zidovudina: La actividad antiviral de la zidovudina contra el VIH-1 se evaluó en un número de líneas celulares incluyendo monocitos y linfocitos de sangre periférica humanas frescas. Los valores de EC50 y EC90 para zidovudina fueron 0,01-0,49 microM (1 microM = 0,27 mcg por ml) y 0,1 a

9 microM, respectivamente. VIH-1 a partir de sujetos de terapia-ingenuo sin sustituciones de aminoácidos asociadas con la resistencia dio valores de la mediana de EC50 de 0.011 microM (rango: 0.005 a

0.110 microM) de Virco (muestras n = 92 de línea de base) y 0,0017 microM (rango: 0,006 a 0,0340 micrómetros) de Monogram Biosciences (n = 135 muestras de línea de base). Los valores de CE50 de zidovudina contra diferentes clados de VIH-1 (AG) oscilaron desde 0,00018 hasta 0,02 microM, y contra el VIH-2 aísla 0,00049-,004 microM. La ribavirina se ha encontrado para inhibir la fosforilación de la zidovudina en cultivo celular.

Ni la lamivudina ni zidovudina fue antagónica a agentes anti-VIH probados, con la excepción de estavudina donde una relación antagónica con la zidovudina se ha demostrado en cultivo celular. Ver ficha técnica completa de Epivir (lamivudina) y RETROVIR (zidovudina).

Resistencia

En sujetos que recibieron monoterapia lamivudina o terapia de combinación con lamivudina más zidovudina, HIV-1 aislados de la mayoría de los sujetos se convirtieron fenotípicamente y genotípicamente resistentes a lamivudina dentro de las 12 semanas.

cepas de VIH-1 resistentes tanto a lamivudina y zidovudina han sido aislados de sujetos después de tratamiento con lamivudina / zidovudina prolongada. resistencia Dual requiere la presencia de múltiples sustituciones de aminoácidos, el más esencial de que pueden ser G333E. La incidencia de la doble resistencia y la duración de la terapia de combinación requerida antes de que ocurra resistencia dual son desconocidos.

lamivudina: aislamientos resistentes a lamivudina del VIH-1 se han seleccionado en cultivo celular y también se han recuperado de los sujetos tratados con lamivudina o lamivudina más zidovudina.

El análisis genotípico de los aislados seleccionados en cultivo celular y recuperadas de los sujetos tratados con lamivudina mostró que la resistencia era debido a una sustitución de aminoácido específica en la transcriptasa inversa del VIH-1 en el codón 184 cambiando la metionina a cualquiera de valina o isoleucina (M184V / I) .

zidovudina: VIH-1 aislados con susceptibilidad reducida a zidovudina han sido seleccionados en cultivo celular y también fueron recuperadas de los sujetos tratados con zidovudina. análisis genotípico de los aislados seleccionados en cultivo celular y recuperadas de los sujetos a zidovudina tratados mostraron sustituciones mutación análogo de la timidina (TAM) en el VIH-1

RT (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y o F, y K219E / R / H / Q / N) que confieren resistencia a la zidovudina. En general, los niveles más altos de resistencia se asociaron con mayor número de sustituciones.

En algunos sujetos que albergan virus resistentes a zidovudina al inicio del estudio, la sensibilidad fenotípica a zidovudina fue restaurada por 12 semanas de tratamiento con lamivudina y zidovudina.

Resistencia cruzada

La resistencia cruzada se ha observado entre los NRTI. La resistencia cruzada entre lamivudina y zidovudina no ha sido reportado. En algunos sujetos tratados con lamivudina solo o en combinación con zidovudina, los aislados han surgido con una sustitución en el codón 184, que confiere resistencia a la lamivudina.

sustituciones de TAM son seleccionados por zidovudina y confieren resistencia cruzada a abacavir, didanosina, estavudina, y tenofovir.

13NONCLINICAL TOXICOLOGÍA

13.1Carcinogenesis, mutagénesis y alteraciones de Fertilidad

carcinogenicidad

lamivudina: estudios de carcinogenicidad a largo plazo con lamivudina en ratones y ratas no mostraron evidencia de potencial carcinogénico a exposiciones de hasta 10 veces (ratones) y 58 veces (ratas) las exposiciones humanas a la dosis recomendada de 300 mg.

zidovudina: La zidovudina se administró por vía oral a los 3 niveles de dosificación para separar grupos de ratones y ratas (60 hembras y 60 machos en cada grupo). dosis diarias únicas iniciales fueron 30, 60, y 120 mg por kg por día en ratones y 80, 220, y 600 mg por kg por día en ratas. Las dosis en ratones se redujeron a 20, 30, y 40 mg por kg por día después del día 90 debido a la anemia relacionada con el tratamiento, mientras que en las ratas solamente la dosis alta se redujo a 450 mg por kg por día en el día 91 y luego a 300 mg por kg por día en el Día 279.

En ratones, 7 tarde de apariencia (después de 19 meses) neoplasias vaginales (5 carcinomas de células escamosas no metástasis, 1 papiloma de células escamosas, y 1 de pólipos escamosas) se produjo en los animales que recibieron la dosis más alta. Una papiloma de células escamosas de apariencia tarde se produjo en la vagina de un animal de la dosis media. No hay tumores vaginales fueron encontrados en la dosis más baja.

En las ratas, 2 fines de apariencia (después de 20 meses), carcinomas de células escamosas vaginal no metástasis se produjo en los animales que recibieron la dosis más alta. No hay tumores vaginales ocurrieron a la dosis baja o media en ratas. No se observaron otros tumores relacionados con las drogas en uno u otro sexo de una u otra especie.

En dosis que produjeron tumores en ratones y ratas, la exposición al fármaco estimado (medido por AUC) fue de aproximadamente 3 veces (ratón) y 24 veces (rata) la exposición humana estimada a la dosis terapéutica recomendada de 100 mg cada 4 horas.

No se sabe cómo pueden ser predictivo de los resultados de los estudios de carcinogenicidad en roedores para los seres humanos.

mutagenicidad

lamivudina: Lamivudina fue mutagénico en un ensayo de linfoma L5178Y ratón y clastogénico en un ensayo citogenético utilizando linfocitos humanos cultivados. Lamivudina no fue mutagénico en un ensayo de mutagenicidad microbiana, en un ensayo de transformación celular in vitro, en un ensayo de micronúcleo de rata, en un ensayo citogenético médula ósea de rata, y en un ensayo para la síntesis de ADN no programada en hígado de rata.

zidovudina: Zidovudina fue mutagénico en un ensayo de linfoma L5178Y ratón, positivo en un ensayo de transformación in vitro de células, clastogénico en un ensayo citogenético utilizando linfocitos humanos cultivados, y positivo en las pruebas de ratón y de micronúcleos de rata después de dosis repetidas. Fue negativo en un estudio citogenético en ratas que recibieron una dosis única.

Deterioro de la fertilidad

lamivudina: Lamivudina no afectó la fertilidad masculina o femenina en ratas a dosis de hasta 4000 mg por kg por día, asociados a concentraciones aproximadamente 42 veces (macho) o 63 veces (hembra) más alta que las concentraciones (Cmax) en los seres humanos a la dosis de 300 mg.

zidovudina: Zidovudina, se administra a ratas machos y hembras en dosis de hasta 450 mg por kg por día, que es 7 veces la dosis recomendada en adultos (300 mg dos veces al día) en base al área de superficie corporal, no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en base a las tasas de concepción.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Un comprimido COMBIVIR dado dos veces al día es un régimen alternativo para tabletas EPIVIR 150 mg dos veces al día más Retrovir 600 mg por día en dosis divididas.

14.1 adultos

El ensayo NUCB3007 (César) se realizó utilizando EPIVIR tabletas de 150 mg (150 mg dos veces al día) y Retrovir cápsulas de 100 mg (2 x 100 mg 3 veces al día). César era una multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo comparar continuó la terapia actual (zidovudina sola [62% de los sujetos] o zidovudina con didanosina o zalcitabina [38% de los sujetos]) para la adición de EPIVIR o EPIVIR más un no en investigación nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa, aleatorizado 1: 2: 1. Un total de 1.816 adultos infectados por VIH-1 con 25 a 250 (mediana 122) células CD4 por mm³ al inicio del estudio se inscribieron: mediana de edad fue de 36 años, 87% eran hombres, 84% eran nucleósido experimentado, y 16% eran terapia -ingenuo. La duración media de ensayo fue de 12 meses. Los resultados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Número de sujetos (%) con al menos 1 VIH-1 de la enfermedad de progresión Evento o muerte

punto final	Corriente Terapia (n = 460)	EPIVIR más actual Terapia (n = 896)	EPIVIR más un NNRTI^{una} más terapia actual (n = 460)
VIH-1 progresión o muerte	90 (19,6%)	86 (9.6%)	41 (8.9%)
Muerte	27 (5.9%)	23 (2.6%)	14 (3.0%)

^{una} Un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido de la investigación no ha sido aprobado en los Estados Unidos.

14.2 Prevención de la materno-fetal del VIH-1 Transmisión

La utilidad de zidovudina sola para la prevención de la transmisión materno-fetal del VIH-1 se demostró en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo realizado en mujeres embarazadas VIH-1-infectados con recuentos de células CD4 + de 200 a 1818 células por mm³ (mediana

en el grupo tratado: 560 células por mm³) que tenían poca o ninguna exposición previa a la zidovudina. zidovudina oral se inició entre 14 y 34 semanas de gestación (mediana de 11 semanas de tratamiento), seguido de IV administración de zidovudina durante el parto. Después del nacimiento, los recién nacidos recibieron jarabe de zidovudina oral, durante 6 semanas. El ensayo mostró una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de VIH-1 infección en los recién nacidos (basado en el cultivo viral desangre periférica) entre el grupo que recibió zidovudina y el grupo que recibió placebo. De 363 neonatos evaluados en el ensayo, el riesgo estimado de infección por VIH-1 fue de 7,8% en el grupo que recibió zidovudina y 24,9% en el grupo placebo, una reducción relativa en el riesgo de transmisión de 68,7%. La zidovudina fue bien tolerado por las madres y los bebés. No hubo diferencias en los eventos adversos relacionados con el embarazo entre los grupos de tratamiento.

16HOW / ALMACENAMIENTO Y MANEJO

tabletas Combivir, que contienen 150 mg de lamivudina y 300 mg de zidovudina, son de color blanco, anotó,, en forma de cápsula modificada con comprimidos recubiertos con película, troquelado en ambas caras de tabletas, de tal manera que cuando se rompe por la mitad, el código completo “GXFC3” está presente en ambas mitades de la tableta (“GX” en una cara y “FC3” en la cara opuesta de la pastilla). Están disponibles las siguientes:

60 Las tabletas / botella (NDC 49702-202-18).

Almacenar entre 2° y 30°C (36° y 86°F).

CONSEJERIA 17PATIENT INFORMACIÓN

La neutropenia y anemia

Informar a los pacientes que las toxicidades importantes asociados con zidovudina son

neutropenia y / o anemia. Informarles de la importancia extrema de tener sus cuentas de sangre seguido de cerca

mientras que en la terapia, especialmente para pacientes con enfermedad avanzada por VIH-1 [ver recuadro de advertencia, advertencias y precauciones (5.1)].

miopatía

Informar a los pacientes que miopatía y miositis con cambios patológicos, similar a la producida por la enfermedad del VIH-1, han sido asociados con el uso prolongado de zidovudina [ver Advertencias y precauciones (5.2)].

La acidosis láctica / hepatomegalia con esteatosis

Aconsejar a los pacientes que la acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis han sido reportados con el uso de análogos de nucleósidos y otros antirretrovirales. Aconsejar a los pacientes que deje de tomar COMBIVIR si desarrollan síntomas clínicos sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada [ver Advertencias y precauciones (5.3)].

Los pacientes con hepatitis B o C Co-infección

Aconsejar a los pacientes coinfectados con VIH-1 y HBV que se ha producido un empeoramiento de la enfermedad hepática en algunos casos cuando se interrumpió el tratamiento con lamivudina. Aconsejar a los pacientes para discutir cualquier cambio en el régimen con su proveedor de atención médica [véase Advertencias y precauciones (5.4)].

Informar a los pacientes con VIH-1 / VHC co-infección que descompensación hepática (algunos fatal) se ha producido en / VHC pacientes co-infectados-1 VIH que reciben terapia antirretroviral de combinación para el VIH-1 e interferón alfa con o sin ribavirina [ver Advertencias y precauciones (5.5)].

Interacciones con la drogas

Aconsejar a los pacientes que otros medicamentos pueden interactuar con Combivir y ciertos medicamentos, incluyendo ganciclovir, interferón alfa, y ribavirina, puede exacerbar la toxicidad de zidovudina, un componente de Combivir [ver Interacciones farmacológicas (7.1)].

Síndrome de reconstitución inmune

Aconsejar a los pacientes que informen a su médico inmediatamente de cualquier signo o síntoma de infección como la inflamación de la infección anterior puede ocurrir poco después de la terapia antirretroviral de combinación, incluyendo cuando se inicia COMBIVIR® [véase Advertencias y precauciones (5.7)].

lipoatrofia

Aconsejar a los pacientes que la pérdida de grasa subcutánea puede ocurrir en pacientes que reciben COMBIVIR y que serán evaluados regularmente durante la terapia [véase Advertencias y precauciones (5.8)].

Registro de embarazos

Asesorar a los pacientes que no existe un registro de exposición durante el embarazo que monitorea los resultados del embarazo en mujeres expuestas a COMBIVIR® durante el

embarazo [ver Uso en poblaciones específicas (8.1)].

Lactancia

Instruir a las mujeres con infección por VIH-1 no amamantar porque el VIH-1 se puede pasar al bebé en la leche materna [ver Uso en poblaciones específicas (8.2)].

La falta de dosis

Instruir a los pacientes que si olvidan una dosis de Combivir, tomarla tan pronto como se recuerde. Aconsejar a los pacientes no duplicar su siguiente dosis o tomar más de la dosis prescrita [ver Dosificación y administración (2)].

Las marcas registradas son propiedad de o licenciadas al grupo ViiV Healthcare de empresas.

Fabricado para:



ViiV Healthcare

Research Triangle Park, NC 27709

por:



GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

© 2019 ViiV Healthcare grupo de empresas o su
licenciante. CMB: 10PI