

3-TC/AZT Elea

Lamivudina 150 mg
Zidovudina 300 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene: Lamivudina 150 mg, Zidovudina 300 mg. Excipientes: celulosa microcristalina; estearato de magnesio; dióxido de silicio coloidal; hidroxipropilmetilcelulosa; polisorbato 80; almidón glicolato de sodio; polietilenglicol 6.000; dióxido de titanio.

Acción Terapéutica:

Lamivudina y zidovudina son análogos nucleósidos sintéticos con actividad frente al virus de inmunodeficiencia humana (HIV).

Indicación Terapéutica:

3-TC/AZT Elea (lamivudina + zidovudina) comprimidos recubiertos, están indicados para el tratamiento de la infección por HIV.

Características Farmacológicas:

Farmacodinamia.

Mecanismo de acción.

La lamivudina (3-TC): es un análogo nucleósido sintético. Intracelularmente, la lamivudina es fosforilada a su metabolito activo 5-trifostato (L-TP). El principal mecanismo de acción del L-TP es la inhibición de la transcriptasa reversa del HIV vía la terminación de la cadena ADN viral luego de la incorporación del análogo del nucleósido. El L-TP es un débil inhibidor de la ADN polimerasas α , β y de la γ mitocondrial. La zidovudina (AZT): es un análogo nucleósido sintético, intracelularmente, la zidovudina es fosforilada a su metabolito activo 5-trifostato (AZT-TP). En este caso el principal mecanismo de acción del AZT-TP es la inhibición de la transcriptasa reversa del HIV vía la terminación de la cadena ADN viral luego de la incorporación del análogo del nucleósido. El AZT-TP es un débil inhibidor de la ADN polimerasas α y la γ mitocondrial, además se ha informado que se incorpora en el ADN de las células en cultivo. La combinación de lamivudina+zidovudina en células MT4 infectadas con HIV-1, tienen actividad antirretroviral sinérgica.

Resistencia.

- **Lamivudina + Zidovudina:** las cepas resistentes a ambos fármacos han sido aisladas de pacientes luego de un tratamiento prolongado. La resistencia dual requirió mutaciones múltiples, la más importante es en el codón 333 (Gly-glu). La incidencia de la resistencia dual y la duración del tratamiento antes que la resistencia ocurra es desconocido.

- **Lamivudina:** cepas de HIV-1 resistentes a lamivudina han sido seleccionadas in vitro y también han sido recuperadas de pacientes tratados con lamivudina o con lamivudina + zidovudina. Análisis genotípicos de las cepas resistentes mostraron que la resistencia se debió a mutaciones en el gen de la transcriptasa reversa en el codón 184 desde metionina a isoleucina o valina.

- **Zidovudina:** cepas de HIV con sensibilidad reducida a zidovudina han sido seleccionadas in vitro y también fueron recuperadas de pacientes tratados con zidovudina. El análisis genotípico de las cepas mostraron mutaciones y sustituciones en el gen de la transcriptasa reversa del HIV-1.

En general, altos niveles de resistencia fueron asociados con gran número de mutaciones.

Resistencia Cruzada.

Se han reportado resistencia cruzada entre los inhibidores de la transcriptasa reversa.

- **Lamivudina + Zidovudina:** resistencia cruzada entre lamivudina y zidovudina no ha sido documentada. En algunos pacientes tratados con la combinación, se han informado aislamientos con una mutación del codón 184 que confiere resistencia a lamivudina.

En presencia de esta mutación se han visto en algunos pacientes, resistencia cruzada a didanosina y zalcitabina. El significado clínico es desconocido.

Farmacocinética.

Un comprimido en una sola dosis de 3-TC/AZT Elea son bioequivalentes a un comprimido de lamivudina 100 mg más un comprimido de zidovudina 300 mg en individuos sanos.

- **Lamivudina:** luego de la administración oral es absorbida rápidamente y distribuida extensamente. La unión a las proteínas es baja. Aproximadamente el 70% de la dosis endógena de lamivudina se recupera sin cambios en la orina. La metabolización es escasa, el metabolito trans-sulfóxido es el único conocido, aproximadamente 5% de la dosis total oral luego de 12 horas.

- **Zidovudina:** luego de la administración oral, es absorbida rápidamente y extensamente distribuida. La unión a las proteínas es baja. La zidovudina es eliminada principalmente por metabolismo hepático. El principal metabolito hepático es el 3'-ácido 3-deoxi- 5-O β D glucopirranuronosilimidina (GZDV). Luego de la administración oral, la recuperación en la orina del AZT y GZDV es de 14% y 74%, respectivamente.

Parámetros farmacocinéticos de Lamivudina y Zidovudina.

	Lamivudina	Zidovudina
Biodisponibilidad oral (%)	86 \pm 16	64 \pm 10
Volumen aparente de distribución (L/Kg)	1.3 \pm 0.4	1.6 \pm 0.6
Unión a las proteínas plasmáticas (%)	< 36	< 38
Clearance sistémico (L/h/kg)	0.33 \pm 0.06	1.60 \pm 0.60
Clearance renal (L/h/kg)	0.22 \pm 0.06	0.34 \pm 0.05
Vida media de eliminación (h)	5 \pm 7	0.5 \pm 3
Relación LCR/plasma	0.12	0.60
	(0.04 - 0.47)	(0.04 - 2,62)

Efectos de las comidas:

3-TC/AZT Elea puede ser administrado con o sin las comidas. La cantidad total absorbida de lamivudina y zidovudina expresada como el área bajo la curva concentración/tiempo (AUC) fue la misma con o sin alimento.

Contraindicaciones:

3-TC/AZT Elea está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Advertencias:

3-TC/AZT es una combinación en dosis fija de lamivudina y zidovudina. Por lo común, 3-TC/AZT no se debe administrar concomitantemente con lamivudina o zidovudina solos. - **Supresión de la médula ósea:** 3-TC/AZT debe ser utilizado con precaución en pacientes

que tienen compromiso la médula ósea, con un recuento de granulocitos <1000 células/mm³ o valores de hemoglobina <9.5 g/dl (ver Efectos Adversos). - **Acidosis láctica/hepatomegalia con esteatosis:** el tratamiento con 3-TC/AZT debe ser suspendido en cualquier paciente que desarrolle signos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada. Han sido documentados casos, incluso fatales, con el uso de análogos nucleósidos solos o en combinación, incluyendo zidovudina y lamivudina. La mayoría de estos casos han sido mujeres. Se debe tener sumo cuidado cuando se administra 3-TC/AZT en pacientes con factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática. - **Miopatías:** se han asociado al uso prolongado de zidovudina miopatías y miocitis con cambios patológicos similares a los que produce la enfermedad de HIV, por lo tanto estos también podrían ocurrir con la terapia de 3-TC/AZT.

Precauciones:

General.

Los pacientes con bajo peso corporal no deben recibir 3-TC/AZT Elea, ya que las dosis de lamivudina deben ser reducidas en los pacientes con bajo peso corporal (\leq 50 kg), y no es posible ajustar la dosis con 3-TC/AZT Elea.

- **Pacientes con doble-infección: HIV y HBV**

En los trabajos clínicos y experiencia posventa, algunos pacientes con infección HIV y hepatitis crónica por HBV, experimentaron evidencias clínicas y de laboratorio de hepatitis recurrente después de la suspensión de lamivudina.

Pacientes con alteración de la función renal.

Se recomienda disminución de la dosis de lamivudina y de la zidovudina. Si el clearance de creatinina es \leq 50 mL/min. No administrar 3-TC/AZT Elea, porque el ajuste de las dosis de lamivudina y zidovudina pueden ser distintos y no se puede adecuar correctamente a ésta presentación.

Interacciones Medicamentosas:

No se han efectuado estudios de interacciones con la combinación del comprimido de lamivudina+ zidovudina.

- **Lamivudina + zidovudina:** no existen cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de lamivudina o zidovudina, en 12 pacientes adultos con HIV asintomáticos, con una dosis única de zidovudina (200 mg) y con dosis múltiples de lamivudina (300 mg cada 12 horas).

- **Otros fármacos:** en la siguiente tabla se pueden observar los resultados en el área bajo la curva de concentración/tiempo (AUC) de lamivudina y zidovudina con otros fármacos.

Fármacos que pueden alterar la concentración plasmática de Lamivudina.

Fármaco coadministrado	Dosis de lamivudina	Concentración de lamivudina		Concentración del fármaco coadministrado	N°
		AUC	Varibilidad		
Nelfinavir 750 mg c/8 hs de 7 a 10 días	Dosis única de 150 mg	\uparrow 10%	1% a 20%	No hay cambios significativos	11
Trimetoprima 160 mg/ sulfametoxazol 800 mg diariamente por 5 días	Dosis única de 150 mg	\uparrow 43%	32% a 55%	No hay cambios significativos	14

Fármacos que pueden alterar la concentración plasmática de Zidovudina.

Fármaco coadministrado	Dosis de zidovudina	Concentración de zidovudina		Concentración del fármaco coadministrado	N°
		AUC	Varibilidad		
Atovaquone 750 mg c/12 hs con comida	200 c/ 8 hs	\uparrow 31%	23% a 78%	No hay cambios significativos	14
Fluconazol 400 mg/día	200 c/ 8 hs	\uparrow 74%	54% a 98%	No informado	12
Nelfinavir 750 mg c/8 hs de 7 a 10 días	Dosis única de 200 mg	\uparrow 35%	28% a 41%	No hay cambios significativos	11
Meladona 30 a 90 mg día	200 mg c/4 hs	\uparrow 43%	16% a 64%	No hay cambios significativos	9
Probenecid 500 mg c/6 hs por 2 días	2 mg/kg c/ 8 hs por tres días	\uparrow 106%	100% a 170%	No determinado	3
Ritonavir 300 mg c/6 hs por 4 días	200 mg c/ 8 hs por 4 días	\uparrow 25%	15% a 34%	No hay cambios significativos	9
Acido valproico 250 mg o 500 mg c/8 hs por 4 días	100 mg c/ 8 hs por 4 días	\uparrow 80%	64% a 130%	No determinado	6

La coadministración de ganciclovir, a interferón y otros supresores de la médula ósea o citotóxicos pueden aumentar la toxicidad hematológica de la zidovudina.

Carcinogénesis.

- **Lamivudina:** Estudios de carcinogénesis en ratas y ratones a largo término, no mostraron evidencias de potencial carcinogénico con exposiciones 10-58 veces mayores que las dosis terapéuticas en humanos.

- **Zidovudina:**

Estudios en ratas y ratones mostraron desarrollo de tumores vaginales a dosis entre 3-24 veces las dosis terapéuticas recomendadas en humanos (100 mg cada 4 horas). Dosis altas de zidovudina se relacionaron con desarrollo de tumores en pulmón, hígado y tracto reproductivo femenino en ratones. Se desconoce el valor predictivo de la aparición de carcinomas en roedores con relación a los humanos.

Mutagenicidad.

- **Lamivudina:**

Fue mutagénico en un estudio de linfoma en ratones y clastogénico en un estudio citogénico utilizando cultivos de linfocitos humanos. Fue negativo en una prueba de mutageni-

cidad microbiana, en estudios de transformación celular in vitro, en un estudio citogenético de médula ósea en ratas y en estudios de síntesis de ADN en hígado de ratas.

- *Zidovudina*:

Fue mutagénico en estudio de linfoma en ratones, clastogénica en un estudio usando cultivo de linfocitos humanos y positivo en test de micronúcleos en ratones luego de la administración de dosis repetidas. Fue negativo en un estudio citogenético en ratas luego de la administración de una dosis única.

Fertilidad.

- *Lamivudina*:

En estudios sobre la capacidad reproductiva, la lamivudina administrada a ratos machos y hembras, con dosis 130 veces superiores a las dosis usuales recomendadas en adultos, no evidenciaron alteraciones en la fertilidad. No hubo efecto en la supervivencia, desarrollo y crecimiento de las crías.

- *Zidovudina*:

La zidovudina administrada a ratos machos y hembras a dosis 7 veces la dosis usual de adultos, no evidenció efectos en la fertilidad.

Embarazo.

Categoría C.

- *3-TC/AZT*: no hay datos disponibles hasta la fecha.

- *Zidovudina*: la farmacocinética en mujeres embarazadas en el tercer trimestre fue similar que en las no embarazadas. Las concentraciones de zidovudina en plasma neonatal al nacimiento son iguales a aquellas del plasma materno en el momento del parto, transmisión pasiva del fármaco.

Lactancia.

No hay datos disponibles a la fecha con *3-TC/AZT*.

- *Zidovudina*: luego de la administración de una dosis única de 200 mg, las concentraciones promedio de zidovudina fueron similares en leche materna y en suero.

Uso Pediátrico.

La combinación *3-TC/AZT* no debe ser administrada a pacientes pediátricos menores de 12 años, ya que las dosis fijas de esta combinación no pueden ajustarse individualmente a cada paciente.

Uso Geriátrico.

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

Información para el paciente.

Siga adecuadamente las pautas posológicas establecidas por su médico. Informe a su médico si se encuentra embarazada o está amamantando. Comuníquese a su médico si se encuentra recibiendo otra medicación, tanto sea de venta libre como indicada. También sus antecedentes de enfermedades y hábitos (consumo de alcohol, tabaquismo, etc.). El paciente debe permanecer bajo estricto cuidado médico. El tratamiento con *3-TC/AZT* no es curativo para la infección por HIV. Los pacientes pueden continuar desarrollando infecciones asociadas al HIV incluyendo infecciones oportunistas. El uso de *3-TC/AZT* no disminuye el riesgo de transmitir HIV a otros por contacto sexual o contaminación con sangre. La mayor toxicidad de zidovudina es la neutropenia y/o anemia. Los pacientes deben ser informados de la importancia de los controles periódicos de recuento de células sanguíneas durante la terapia y sobre todo en aquellos pacientes en los que se encuentren en un estadio avanzado de la enfermedad de HIV. El *3-TC/AZT* debe ser tomado estrictamente como lo indica el médico.

Reacciones Adversas:

Lamivudina y zidovudina administradas por separado

(300 mg de lamivudina por día + 600 mg de zidovudina por día).

Los principales efectos adversos (con una frecuencia ≥5 %) se observan en las siguientes tablas:

Efectos adversos	Lamivudina + Zidovudina N = 251
Generales	
Cefaleas	35 %
Malestar/fatiga	27 %
Fiebre/escalofríos	10 %
Digestivos	
Náuseas	33 %
Vómitos	18 %
Náuseas y vómitos	13 %
Anorexia/hiporexia	10 %
Dolor abdominal	9 %
Cólicos abdominales	6 %
Dispepsia	5 %
Sistema Nervioso	
Neuropatía	12 %
Trastornos del sueño	11 %
Vértigo	10 %
Cuadro depresivo	9 %
Respiratorio	
Congestión nasal	20 %
Tos	18 %
Piel	
Rash	9 %
Músculo esquelético	
Dolores músculo esquelético	12 %
Mialgias	8 %
Atralgias	5 %

Las alteraciones de laboratorio más frecuentemente observados con la administración separada de lamivudina 300 mg por día + zidovudina 600 mg por día fueron:

Tests anormales	% (n)
Neutropenia (<750/mm ³)	7.2 (237)
Anemia (Hb<8g/dl)	2.9 (241)
Trombocitopenia (plaquetas <50.000/mm ³)	0.4 (240)
ALT (<5.0 x LSN)	3.7 (241)
AST (>5.0 x LSN)	1.7 (241)
Bilirrubina (>2.5x LSN)	0.8 (241)
Amilasa (>2.0 x LSN)	4.2 (72)

LSN: límite superior normal.

N= número de determinaciones.

Pancreatitis se observó en 3/656 pacientes adultos (<0.5%) que recibieron lamivudina en trabajos clínicos controlados.

Efectos adversos observados durante la práctica clínica.

La estimación de la frecuencia no pudo ser efectuada debido a que son registros voluntarios sobre una población de tamaño desconocido. Se describen alopecia, eritema multiforme, hiperglucemia, acidosis láctica, pancreatitis, convulsiones, urticaria, vasculitis, reacciones de sensibilización incluyendo Stevens-Johnson.

Antagonismos y Antidotismos:

Hasta la fecha no han sido reportados. No se conocen antidotos.

Sobredosificación:

-*Lamivudina*: en un caso de ingesta de 6 gramos en un adulto no se reportaron cambios clínicos ni alteraciones hematológicas.
No se conoce si lamivudina es removido por hemodíalisis o diálisis peritoneal.
- *Zidovudina*: se han registrado sobredosis aguda en niños y adultos, la exposición fue de 50 gramos. Sólo se observaron náuseas y vómitos.
En otros registros hubo cefaleas con fusión, letargo, temblores y en una oportunidad convulsiones tipo "gran mal". Todos los pacientes se recuperaron.
La diálisis peritoneal tiene efecto insignificante sobre la remoción de zidovudina.
Ante una eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

- Hospital "Alejandro Posadas". Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Posología y Forma de Administración:

El *3-TC/AZT Elea* está indicado para el tratamiento de la infección HIV. La dosis recomendada es 1 comprimido 2 veces por día como alternativa al régimen de lamivudina 150 mg dos veces por día más zidovudina 300 mg dos veces por día.
Hasta la fecha, no hay trabajos clínicos efectuados con *3-TC/AZT*.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

Presentación:

Frasco de vidrio conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

Conservación:

Conservar en sitio fresco y seco, entre 15 °C y 30 °C.

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Esp. Med. aut. por el M.S.
Certificado N° 48.650
Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Sanabria 2353, CABA.
Dir. Téc.: Fernando G. Togneguzzi, Farmacéutico.
Elaborado en Virgilio 844, CABA.

Ultima versión: Abril / 2000
502431-00 1-pm-dz

