

**3TC**  
**LAMIVUDINA 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos ranurados**  
**Administración oral**

**LAMIVUDINA 10 mg/ml**  
**Solución oral**  
**Administración oral**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Lamivudina.....	150,00 mg
Celulosa microcristalina .....	138,75 mg
Glicolato de almidón sódico .....	9,00 mg
Estearato de magnesio .....	2,25 mg
Opadry® YS-1-7706-G Blanco .....	6,75 a 8,25 mg

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 150 mg contiene 0,378 mg de sodio

Cada ml de solución oral contiene:

Lamivudina.....	10,00 mg
Sacarosa (20% p/v).....	200,00 mg
Hidroxibenzoato de metilo .....	1,50 mg
Hidroxibenzoato de propilo .....	0,18 mg
Aroma de fresa artificial .....	0,80 mg
Aroma de plátano artificial .....	0,60 mg
Acido cítrico (anhidro) .....	1,00 mg
Citrato de sodio.....	11,00 mg
Propilenglicol .....	20,00 mg
NaOH/HCl .....	c.s.p. pH= 6
Agua purificada .....	c.s.p. 1,00 ml

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada dosis de 15 ml contiene 3g de sacarosa (20 % p/v)

Parahidroxibenzoato de metilo

Parahidroxibenzoato de propilo

Cada dosis de 15 ml contiene 300 mg de propilenglicol

Cada dosis de 15 ml contiene 44,1 mg de sodio.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antivirales de uso sistémico y de acción directa. Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa reversa. (Código ATC: J05AF05).

**INDICACIONES**

3TC está indicado en terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de adultos y niños infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

La lamivudina es un análogo de nucleósido que tiene actividad frente al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Virus de la Hepatitis B (VHB). Se metaboliza intracelularmente a su fracción activa lamivudina-5'-trifosfato. Su principal mecanismo de acción es como terminador de cadena de la transcripción inversa viral. El trifosfato presenta actividad inhibitoria selectiva frente a la replicación del VIH-1 y VIH-2 *in vitro*, también es activo frente a aislamientos clínicos de VIH resistentes a zidovudina. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes ensayados: abacavir, didanosina, nevirapina y zidovudina).

#### Resistencia

La resistencia del VIH-1 a la lamivudina involucra el desarrollo de un cambio en el aminoácido M184V próximo al sitio activo de la transcriptasa reversa viral (TR). Esta variante aparece tanto *in vitro* como en pacientes infectados con VIH-1 bajo tratamiento antirretroviral conteniendo lamivudina. Los mutantes M184V exhiben una gran reducción de la sensibilidad a la lamivudina y muestran una disminución en la capacidad replicativa viral *in vitro*. Los estudios *in vitro* indican que los virus aislados resistentes a la zidovudina pueden volverse sensibles a la zidovudina cuando adquieren simultáneamente resistencia a la lamivudina. Sin embargo, la relevancia clínica de estos hallazgos no ha sido bien definida.

Los datos *in vitro* disponibles sugieren que a pesar del desarrollo de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina como parte del tratamiento antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy limitados y no permiten obtener conclusiones confiables al respecto. En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTR activos que mantener el tratamiento con lamivudina. Por lo tanto, en el caso de aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina, sólo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros NRTI activos.

La resistencia cruzada conferida por la TR M184V es limitada dentro de la clase de los inhibidores nucleósidos de los agentes antirretrovirales. La zidovudina y la estavudina mantienen sus actividades antirretrovirales contra el VIH-1 resistente a la lamivudina. El abacavir mantiene su actividad antirretroviral contra el VIH-1 resistente a la lamivudina que solo presenta la mutación M184V. La mutación de la TR M184V muestra una disminución menor a 4 veces en la susceptibilidad a la didanosina, siendo el significado clínico de estos hallazgos desconocido. Los tests de susceptibilidad *in vitro* no han sido estandarizados y los resultados pueden variar según los factores metodológicos.

*In vitro*, la lamivudina demuestra poseer una baja citotoxicidad para los linfocitos de la sangre periférica, para las líneas celulares establecidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y para una variedad de células progenitoras de la médula ósea.

#### Eficacia y seguridad clínica

En ensayos clínicos, la administración de lamivudina en combinación con zidovudina ha demostrado una reducción en la carga viral de VIH-1 y aumentos del recuento de células CD4. Los datos clínicos indican que lamivudina en combinación con zidovudina reduce significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad y la mortalidad.

Los estudios clínicos evidencian que lamivudina más zidovudina retrasa la aparición de aislamientos resistentes a zidovudina en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo.

La lamivudina ha sido ampliamente usada como componente de la terapia antirretroviral combinada con otros agentes antirretrovirales de la misma clase (inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa) o diferentes clases (inhibidores de proteasas, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa).

La evidencia proveniente de ensayos clínicos en pacientes pediátricos que recibieron lamivudina con otros medicamentos antirretrovirales (abacavir, nevirapina/efavirenz o zidovudina) ha demostrado que

el perfil de resistencia observado en pacientes pediátricos es similar al observado en adultos, en cuanto a las sustituciones genotípicas detectadas y su frecuencia relativa.

Los niños que, en ensayos clínicos, recibieron lamivudina en solución oral junto con otras soluciones orales de antirretrovirales desarrollaron resistencia viral con más frecuencia que los niños que recibieron comprimidos (ver la descripción de la experiencia clínica en población pediátrica (ensayo ARROW) y **Propiedades farmacocinéticas**).

El tratamiento con múltiples drogas antirretrovirales conteniendo lamivudina ha mostrado ser efectivo en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve), como en pacientes que presentan virus conteniendo mutaciones del M184V.

Se continúa investigando la relación entre la susceptibilidad *in vitro* del VIH a la lamivudina y la respuesta clínica a la terapia con lamivudina.

La lamivudina a dosis de 100 mg una vez al día también ha mostrado ser eficaz para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el VHB (para más detalles de estudios clínicos ver la información de prescripción de lamivudina indicada para hepatitis B). Sin embargo, para el tratamiento de la infección por el VIH, únicamente una dosis diaria de lamivudina de 300 mg (en combinación con otros agentes antirretrovirales) ha demostrado eficacia.

No se ha estudiado específicamente lamivudina en pacientes VIH co-infectados con VHB.

Administración una vez al día (300 mg una vez al día): un estudio clínico ha demostrado no-inferioridad entre las pautas de 3TC una vez al día y 3TC dos veces al día. Estos resultados se obtuvieron en una población virgen de tratamiento antirretroviral (naïve), que constaba principalmente de pacientes infectados por el VIH asintomáticos (estadio A según el CDC).

Población pediátrica:

Se llevó a cabo una comparación aleatorizada de un régimen una vez al día vs dos veces al día de abacavir y lamivudina en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado de pacientes pediátricos infectados con VIH. Se reclutaron 1.206 pacientes pediátricos de tres meses a 17 años de edad en el estudio ARROW (COL105677) y se dosificaron de acuerdo a las recomendaciones de dosis de grupos de pesos de la Organización Mundial de la Salud (Terapia antirretroviral del VIH en bebés y niños, 2006). Luego de 36 semanas de un régimen con abacavir y lamivudina dos veces al día, se aleatorizaron 669 sujetos elegibles ya sea para continuar con la dosificación dos veces al día o cambiar a lamivudina y abacavir una vez al día por al menos 96 semanas. Es importante mencionar que de este estudio clínico no hay datos disponibles en niños menores a un año de edad. Los resultados se resumen en la tabla de abajo:

**Respuesta virológica basada en ARN del VIH-1 en plasma menor a 80 copias/ml a la semana 48 y a la semana 96 en la aleatorización de abacavir + lamivudina una vez al día vs abacavir + lamivudina dos veces al día de ARROW (análisis observado)**

	Dos veces al día N (%)	Una vez al día N (%)
<b>Semana 0 (Luego de ≥36 semanas de tratamiento)</b>		
ARN VIH-1 <80 copias/ml en plasma	250/331 (76)	237/335 (71)
Diferencia de riesgo (una vez al día- dos veces al día)	-4,8% (95% IC -11,5% a +1,9%), p=0,16	
<b>Semana 48</b>		
ARN VIH-1 <80 copias/ml en plasma	242/331 (73)	236/330 (72)

Diferencia de riesgo (una vez al día- dos veces al día)	-1,6% (95% IC -8,4% a +5,2%), p=0,65	
<b>Semana 96</b>		
ARN VIH-1 <80 copias/ml en plasma	234/326 (72)	230/331 (69)
Diferencia de riesgo (una vez al día- dos veces al día)	-2,3% (95% IC -9,3% a +4,7%), p=0,52	

En un estudio farmacocinético (PENTA 15), cuatro sujetos virológicamente controlados de menos de 12 meses de edad cambiaron de abacavir + lamivudina solución oral dos veces al día a una vez al día. Tres sujetos tuvieron carga viral indetectable y uno tuvo una carga viral de ARN-VIH de 900 copias/ml a la semana 48. No se observaron problemas de seguridad en estos sujetos.

El grupo que recibió abacavir + lamivudina una vez al día demostró ser no inferior al grupo que lo recibió dos veces al día de acuerdo al margen preespecificado de no inferioridad de -12%, para el punto final primario de <80 copias/ml a la semana 48 y a la semana 96 (punto final secundario) y todos los otros puntos finales medidos (<200 copias/ml, <400 copias/ml, <1.000 copias/ml), todos los cuales cayeron bien dentro del margen de no inferioridad. El análisis de subgrupos para evaluar la heterogeneidad del régimen una vez al día vs dos veces al día demostró que el género, edad o carga viral al momento de la aleatorización no tienen efecto significativo. Las conclusiones apoyan la no inferioridad independientemente del método de análisis.

En el momento de la aleatorización de la posología de una vez al día vs dos veces al día (Semana 0), aquellos pacientes que habían recibido formulaciones en comprimidos tuvieron una mayor tasa de supresión de carga viral que los que recibieron cualquier formulación en solución oral en cualquier momento. Estas diferencias se observaron en cada uno de los diferentes grupos de edad estudiados. Esta diferencia en las tasas de supresión entre comprimidos y soluciones se prolongó hasta la Semana 96 con la dosificación de una vez al día.

**Proporciones de sujetos en la asignación aleatoria de Abacavir + Lamivudina una vez al día vs dos veces al día de ARROW con ARN VIH-1 plasmático <80 copias/ml: Análisis de subgrupos por formulación**

	Dos veces al día ARN VIH-1 plasmático <80 c/ml: n/N (%)	Una vez al día ARN VIH-1 plasmático <80 c/ml: n/N (%)
Semana 0 (después de 36 semanas de tratamiento)		
Cualquier régimen terapéutico con solución en cualquier momento	14/26 (54)	15/30 (50)
Todo régimen terapéutico únicamente en comprimidos	236/305 (77)	222/305 (73)
Semana 96		
Cualquier régimen terapéutico con solución en cualquier momento	13/26 (50)	17/30 (57)
Todo régimen terapéutico basado únicamente en comprimidos	221/300 (74)	213/301 (71)

Se realizaron análisis de resistencia genotípica en muestras con ARN VIH-1 plasmático >1.000 copias/ml. Se detectaron más casos de resistencia entre pacientes que habían recibido lamivudina en solución, en combinación con otras soluciones de antirretrovirales, en comparación con aquellos que

recibieron dosis similares de formulación en comprimidos. Esto es consistente con las menores tasas de supresión antiviral observadas en estos pacientes

## **Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La lamivudina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, y la biodisponibilidad de lamivudina por vía oral en adultos está normalmente entre un 80 y un 85 %. Tras su administración por vía oral el tiempo medio ( $t_{m\acute{a}x}$ ) hasta la concentración sérica máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) es de alrededor de una hora. Según los datos derivados de un estudio en voluntarios sanos, a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día, la  $C_{m\acute{a}x}$  y la  $C_{min}$  medias (CV) en el estado de equilibrio de lamivudina en plasma son de 1,2 mcg/ml (24%) y 0,09 mcg/ml (27%), respectivamente. El área bajo la curva (AUC) medio (CV) durante un intervalo de dosificación de 12 horas es de 4,7 mcg.h/ml (18%).

A una dosis terapéutica de 300 mg una vez al día, la  $C_{m\acute{a}x}$  y la  $C_{min}$  medias (CV) en el estado de equilibrio y el AUC a las 24 horas son de 2,0 mcg/ml (26%), 0,04 mcg/ml (34%) y 8,9 mcg.h/ml (21%), respectivamente.

El comprimido de 150 mg es bioequivalente y dosis proporcional al comprimido de 300 mg en lo que respecta al  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $t_{m\acute{a}x}$ . La administración de 3TC comprimidos es bioequivalente a 3TC solución oral en relación al  $AUC_{\infty}$  y  $C_{m\acute{a}x}$  en adultos. Se han observado diferencias de absorción entre la población de adultos y pediátrica (ver *Poblaciones Especiales*)

La administración de lamivudina con alimentos da lugar a un atraso de la  $t_{m\acute{a}x}$  y a una menor  $C_{m\acute{a}x}$  (reducida en un 47%). No obstante, el grado de absorción de lamivudina (basándose en el AUC) no se ve afectado.

No se considera que la administración de comprimidos triturados junto con una pequeña cantidad de comida semi-sólida o de líquido afecte a la calidad farmacéutica, por lo que no se espera que pueda alterar la eficacia clínica. Esta conclusión se basa en los datos fisicoquímicos y farmacocinéticos, y siempre y cuando el paciente ingiera inmediatamente el 100% del comprimido triturado.

La coadministración de zidovudina produce un aumento del 13% de la exposición a ésta, y un aumento 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.

### Distribución

Según los estudios realizados por vía intravenosa, el volumen medio de distribución es de 1,3 l/kg y la vida media terminal de eliminación es de 5 a 7 horas. La depuración sistémica media de lamivudina es de aproximadamente 0,32 l/h/kg, con una depuración predominantemente renal (>70%) a través del sistema de transporte catiónico orgánico.

La lamivudina presenta una farmacocinética lineal en la escala de dosis terapéuticas, y se enlaza limitadamente con la principal proteína plasmática, la albúmina (<16% - 36% a albúmina sérica en estudios *in vitro*).

Datos limitados demuestran que la lamivudina penetra el sistema nervioso central y alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR). La relación media de la concentración en el LCR/concentración sérica de lamivudina 2 a 4 horas después de su administración por vía oral fue aproximadamente 0,12. Se desconoce el verdadero grado de penetración o la relación con la eficacia clínica.

### Metabolismo

La fracción activa, lamivudina trifosfato intracelular, presenta una prolongada vida media terminal en la célula (16 a 19 horas) en comparación con la vida media de lamivudina en plasma (5 a 7 horas.). En 60 voluntarios sanos adultos, se ha demostrado que 300 mg de 3TC administrados una vez al día son farmacocinéticamente equivalentes, en el estado de equilibrio, a 150 mg de 3TC dos veces al día con respecto a los valores de  $AUC_{24}$  y  $C_{m\acute{a}x}$  de trifosfato intracelular.

La depuración de lamivudina inalterada tiene lugar predominantemente por excreción renal. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros medicamentos es baja, debido al limitado metabolismo hepático (5-10%) y a la baja unión a proteínas plasmáticas.

### Eliminación

Estudios en pacientes con insuficiencia renal demuestran que la eliminación de lamivudina está afectada por la insuficiencia renal. En la sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**, se describen las dosis recomendadas para pacientes con una depuración de la creatinina por debajo de 50 ml/min.

La interacción con la trimetoprima, un constituyente del cotrimoxazol, causa un aumento del 40% de la exposición a lamivudina a las dosis terapéuticas. Esto no exige ajustar la dosis a menos que el paciente también padezca insuficiencia renal (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** e **Interacciones medicamentosas**). Deberá evaluarse cuidadosamente la administración de cotrimoxazol con lamivudina en pacientes con compromiso renal.

### Poblaciones especiales

#### *Niños*

La biodisponibilidad absoluta de lamivudina (aproximadamente 58-66%) se redujo en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. En niños, la administración de comprimidos en forma concomitante con otros comprimidos antirretrovirales produjo concentraciones plasmáticas de lamivudina mayores,  $AUC_{\infty}$  y  $C_{max}$  que la solución oral administrada concomitantemente con otras soluciones orales antirretrovirales. Los niños que recibieron solución oral de lamivudina de acuerdo a los regímenes posológicos recomendados alcanzaron una exposición plasmática a lamivudina dentro del rango de valores observados en adultos. Los niños que recibieron comprimidos de lamivudina de acuerdo al régimen posológico recomendado alcanzaron concentraciones plasmáticas más elevadas que los niños que recibieron la solución oral debido a que se administran dosis mayores en mg/kg con los comprimidos y los comprimidos poseen una biodisponibilidad mayor (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Los estudios farmacocinéticos pediátricos con las formulaciones solución oral y comprimidos han demostrado que una administración una vez al día provee un  $AUC_{0-24}$  equivalente a dos veces al día de la misma dosis diaria total.

Se dispone de datos limitados referentes a la farmacocinética en pacientes de menos de 3 meses de edad. En neonatos de una semana de vida, la depuración de lamivudina por vía oral se vio reducida en comparación con la de pacientes pediátricos, debiéndose probablemente a una función renal inmadura y a una absorción variable. Por consiguiente, con el fin de que la exposición en adultos y en pediatría sea similar, una dosis apropiada para neonatos es de 4 mg/kg/día. Las determinaciones de filtración glomerular indican que, para conseguir una exposición similar en niños y en adultos, una dosis apropiada en niños a partir de las 6 semanas de edad, podría ser de 8 mg/kg/día.

Los datos farmacocinéticos derivaron de 3 estudios farmacocinéticos (PENTA 13, PENTA 15 y subestudio ARROW PK) que enrolaron niños menores a 12 años de edad. Los datos se muestran en la tabla de abajo:

**Resumen del AUC (0-24) ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) plasmáticas de lamivudina en estado estacionario y comparaciones estadísticas para la administración oral una vez al día y dos veces al día a lo largo de los estudios.**

<b>Estudio</b>	<b>Grupo de edad</b>	<b>Media geométrica de dosis de Lamivudina 8 mg/kg una vez al día (95% IC)</b>	<b>Media geométrica de dosis de Lamivudina 4 mg/kg dos veces al día (95% IC)</b>	<b>Comparación una vez al día vs dos veces al día Tasa media GLS (90% IC)</b>
Subestudio ARROW PK Parte 1	3 a 12 años (N=35)	13,0 (11,4;14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	2 a 12 años (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	3 a 36 meses (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

En el estudio PENTA 15, las medias geométricas del AUC (0-24) (95% IC) plasmáticas de lamivudina de los cuatro sujetos menores a 12 meses de edad que cambiaron de un régimen de dos veces al día a una vez al día (ver **Propiedades farmacodinámicas**) son 10,31 (6,26, 17,0)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  en el régimen una vez al día y 9,24 (4,66, 18,3)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  dos veces al día.

#### *Embarazo*

Después de la administración por vía oral, la farmacocinética de lamivudina en el último estadio del embarazo fue similar a la de mujeres no embarazadas.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**

La administración de lamivudina en los estudios de toxicidad en animales, a dosis elevadas, no se asoció a toxicidad en ninguno de los principales órganos. Con las dosis más altas, se observaron efectos menores sobre los indicadores de la función hepática y renal, junto a reducciones ocasionales en el peso del hígado. Los efectos clínicamente pertinentes advertidos fueron una reducción del recuento de glóbulos rojos y neutropenia.

La lamivudina no fue mutagénica en las pruebas bacterianas pero, como en el caso de muchos otros análogos del nucleósido, mostró actividad en un análisis citogenético *in vitro* y en el análisis del linfoma en ratón. La lamivudina no fue genotóxica *in vivo*, a dosis que dieron concentraciones plasmáticas de alrededor de 40 a 50 veces mayores que los niveles plasmáticos clínicos previstos. Como no pudo confirmarse la actividad mutagénica *in vitro* en pruebas *in vivo*, se concluyó que la lamivudina no representaba un peligro genotóxico para los pacientes bajo tratamiento.

En un estudio de genotoxicidad transplacentaria realizado en monos se comparó zidovudina administrada sola con zidovudina combinada con lamivudina, con exposiciones equivalentes a las humanas. El estudio demostró que los fetos expuestos *in utero* a la combinación mantuvieron un nivel más elevado de incorporación del análogo de nucleósido al ADN en múltiples órganos fetales, y mostró evidencias de un mayor acortamiento de los telómeros que aquellos expuestos a la zidovudina sola. No está clara la significación clínica de estos hallazgos.

Los resultados de los estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados con ratas y ratones no demostraron un potencial carcinogénico relevante para humanos.

Un estudio de fertilidad realizado en ratas ha mostrado que lamivudina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras.

## **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La terapia deberá iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH. 3TC puede administrarse con o sin alimentos.

### ***Posología de Comprimidos***

Para asegurar la administración completa de la dosis, idealmente los comprimidos deben tragarse sin partir.

3TC también está disponible como una solución oral de lamivudina para niños mayores a tres meses de edad y que pesan menos de 14 kg o para aquellos pacientes con dificultades para tragar los comprimidos enteros (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Los pacientes que cambien entre la solución oral de lamivudina y los comprimidos de lamivudina deben seguir las recomendaciones de dosificación que son específicas para cada formulación (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

Alternativamente, para aquellos pacientes que no pueden tragar comprimidos, pueden triturar los comprimidos y añadirlos a una pequeña cantidad de comida semisólida o de líquido, lo cual debe tomarse inmediatamente (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

#### Adultos, adolescentes y niños (que pesen al menos 25 kg):

La dosis recomendada de 3TC es de 300 mg por día. Esta puede ser administrada como 150 mg dos veces por día ó 300 mg una vez al día (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

#### Niños (que pesen menos de 25 kg):

Se recomienda la administración de 3TC comprimidos en función de grupos de peso.

#### *Niños que pesan $\geq 20$ kg a $< 25$ kg:*

La dosis recomendada es de 225 mg/día. Ésta puede ser administrada como 75 mg (medio comprimido de 150 mg) por la mañana y 150 mg (un comprimido entero de 150 mg) por la noche, o 225 mg (un comprimido y medio de 150 mg) una vez al día.

#### *Niños que pesan 14 kg a $< 20$ kg:*

La dosis recomendada es de 150 mg/día. Ésta puede ser administrada como 75 mg (medio comprimido de 150 mg) dos veces al día, o 150 mg (un comprimido entero de 150 mg) una vez al día.

#### *Niños a partir de los tres meses de edad:*

Dado que no se puede lograr una dosificación precisa con comprimidos de 300 mg no ranurados, en esta población de pacientes, se recomienda el uso de 3TC 150 mg comprimidos ranurados y que se sigan las recomendaciones posológicas correspondientes.

#### *Niños menores a tres meses de edad:*

Los limitados datos disponibles son insuficientes para proponer recomendaciones posológicas específicas (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**)

### ***Posología de Solución Oral***

3TC también está disponible en forma de comprimido para pacientes que pesen al menos 14 kg (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

#### Adultos, adolescentes y niños (que pesen al menos 25 kg):

La dosis recomendada de 3TC es 300 mg al día. Esta puede ser administrada como 150 mg (15 ml) dos veces al día o 300 mg (30 ml) una vez al día (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Niños (que pesen menos de 25 kg):

*Niños a partir del año de edad:*

La dosis recomendada es 0,5 ml/kg (5 mg/kg) dos veces al día, o 1 ml/kg (10 mg/kg) una vez al día (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** e **Interacciones medicamentosas**)

*Niños de tres meses a un año de edad:*

La dosis recomendada es 0,5 ml/kg (5 mg/kg) dos veces al día. Si un régimen de dos veces al día no es factible, se puede considerar un régimen de una vez al día (10 mg/kg/día). Se debe tener en cuenta que los datos del régimen de una vez al día son muy limitados para esta población (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

*Niños menores de 3 meses de edad:*

Los limitados datos disponibles son insuficientes para proponer recomendaciones posológicas específicas (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

Los pacientes que cambien su pauta posológica de dos veces al día a una vez al día deben tomar la dosis recomendada en una sola toma al día (como se describe anteriormente) aproximadamente 12 horas después de la última dosis tomada de la pauta posológica de dos veces al día, y luego continuar tomando la dosis recomendada una vez al día (como se describe anteriormente) aproximadamente cada 24 horas. Cuando se vuelve a la pauta posológica de dos veces al día, los pacientes deben tomar la dosis diaria recomendada en dos veces, aproximadamente 24 horas después de la última dosis tomada de la pauta posológica de una vez al día.

Poblaciones especiales

*Personas de edad avanzada*

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

*Insuficiencia renal*

Las concentraciones de lamivudina aumentan en pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa, debido a la depuración disminuida. Por lo tanto, se debe ajustar la dosis, utilizando la presentación en forma de solución oral de 3TC para pacientes cuyo clearance de creatinina es inferior a 30 ml/min (Ver **Tablas**).

Comprimidos

*Recomendaciones posológicas: Adultos, adolescentes y niños (que pesen al menos 25 kg).*

Clearance de creatinina (ml/min)	Primera dosis	Dosis de mantenimiento
≥50	300 mg o 150 mg	300 mg una vez al día o 150 mg dos veces al día
30 a <50	150 mg	150 mg una vez al día
<30	Cuando se necesiten dosis menores de 150 mg, se recomienda el uso de la solución oral.	
15 a <30	150 mg	100 mg una vez al día
5 a <15	150 mg	50 mg una vez al día
<5	50 mg	25 mg una vez al día

Solución oral

*Recomendaciones posológicas: Adultos, adolescentes y niños (que pesen al menos 25 kg).*

<b>Clearance de creatinina (ml/min)</b>	<b>Primera dosis</b>	<b>Dosis de mantenimiento</b>
≥50	300 mg (30 ml) o 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml) una vez al día o 150 mg (15 ml) dos veces al día
30 a <50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) una vez al día
15 a <30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) una vez al día
5 a <15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) una vez al día
<5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) una vez al día

No hay datos disponibles del uso de lamivudina en niños con insuficiencia renal. Basado en la suposición de que el clearance de creatinina y el clearance de lamivudina tienen una correlación similar en niños y en adultos, se recomienda que la dosificación en niños con insuficiencia renal sea reducida de acuerdo a su clearance de creatinina en la misma proporción que en adultos. La solución oral de 3TC puede ser la formulación más apropiada para alcanzar la dosis recomendada de mantenimiento en pacientes pediátricos de al menos tres meses de edad y peso menor de 25 kg, que presenten insuficiencia renal.

*Recomendaciones posológicas: Niños de al menos 3 meses de edad y que pesen menos de 25 kg.*

<b>Clearance de creatinina (ml/min)</b>	<b>Primera dosis</b>	<b>Dosis de mantenimiento</b>
≥50	10 mg/kg o 5 mg/kg	10 mg/kg una vez al día o 5 mg/kg dos veces al día
30 a <50	5 mg/kg	5 mg/kg una vez al día
15 a <30	5 mg/kg	3,3 mg/kg una vez al día
5 a <15	5 mg/kg	1,6 mg/kg una vez al día
<5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg una vez al día

#### *Insuficiencia hepática*

Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática. En base a estos datos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa a menos que esté acompañada de alteración renal.

#### **CONTRAINDICACIONES**

3TC está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a lamivudina o a cualquier componente de la fórmula.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para prevenir la transmisión, conforme a las recomendaciones nacionales.

No se recomienda el uso de 3TC como monoterapia.

#### *Insuficiencia renal*

En los pacientes con una insuficiencia renal de moderada a severa, la vida media de eliminación plasmática terminal de lamivudina aumenta debido a la disminución de la depuración, por lo tanto

deberá ajustarse la dosis (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN - Insuficiencia renal e Insuficiencia hepática**).

#### *Terapia triple con nucleósidos*

Ha habido informes de una elevada tasa de fallo virológico y de aparición de resistencia en una fase temprana cuando lamivudina se combinó con tenofovir disoproxil fumarato y abacavir, así como con tenofovir disoproxil fumarato y didanosina en un régimen de una vez al día.

#### *Infecciones oportunistas*

Los pacientes que reciben 3TC o cualquier otro tratamiento antirretroviral, pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección con el VIH, y por lo tanto deben ser estrechamente vigilados por médicos experimentados en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

#### *Pancreatitis*

Raramente han ocurrido casos de pancreatitis. No obstante, no está claro si se debe al tratamiento antirretroviral o a la infección subyacente por VIH. El tratamiento con 3TC deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anormalidades de laboratorio indicativos de pancreatitis.

#### *Disfunción mitocondrial luego de la exposición in utero*

Los análogos de nucleótido y de nucleósido pueden impactar en un grado variable en la función mitocondrial, lo cual es más pronunciado con estavudina, didanosina y zidovudina. Ha habido reportes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; éstos se referían principalmente a regímenes conteniendo zidovudina. Las principales reacciones adversas reportadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos eventos fueron a menudo transitorios. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si esos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos deben ser tenidos en cuenta para cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleótidos o de nucleósidos, que presenten hallazgos clínicos severos de etiología desconocida, particularmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

#### *Peso y parámetros metabólicos*

Durante la terapia antirretroviral puede ocurrir un aumento de peso, y un aumento en los niveles de lípidos y glucosa séricos. Estos cambios pueden deberse en parte al control de la enfermedad y en parte al estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para el aumento de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorear los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

#### *Síndrome de reconstitución inmune*

En pacientes infectados con VIH con severa deficiencia inmune al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria debida a infecciones oportunistas asintomáticas o latentes, causando condiciones clínicas serias o agravamiento de los síntomas. Típicamente, tales reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses del tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas focalizadas o generalizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (llamada neumonía PCP). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e iniciar tratamiento cuando sea necesario. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de

Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

#### *Enfermedad hepática*

Si se utiliza lamivudina concomitantemente para el tratamiento del VIH y de la hepatitis B, se dispone de información adicional relacionada con el empleo de lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B en la información para prescribir de lamivudina indicada para hepatitis B. Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consultar el prospecto correspondiente a cada producto.

Si se interrumpe el tratamiento con 3TC en pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda la realización de un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de marcadores de la replicación del VHB, ya que la suspensión del tratamiento con lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis (Ver información para prescribir de lamivudina indicada para hepatitis B).

En pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anormalidades de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

#### *Población pediátrica*

En un estudio realizado en pacientes pediátricos (ver **Propiedades farmacodinámicas** - estudio ARROW), se notificaron tasas más bajas de supresión virológica y mayor frecuencia de resistencia viral en los niños que recibieron la solución oral de 3TC en comparación con los que recibieron la formulación en comprimidos.

En niños, siempre que sea posible, es preferible usar un régimen completamente en comprimidos. La solución oral de 3TC administrada de forma concomitante con medicamentos que contengan sorbitol sólo se debe administrar cuando no se pueda usar un régimen en comprimidos y los beneficios del tratamiento superen los posibles riesgos, incluyendo una menor supresión virológica. Cuando se administre 3TC con medicamentos que contengan sorbitol administrados de forma crónica (por ejemplo ZIAGENAVIR solución oral), se debe considerar un control más frecuente de la carga viral de VIH-1. Aunque no se ha estudiado, es de esperar el mismo efecto con otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej. xilitol, manitol, lactitol, maltitol (ver **Interacciones medicamentosas**)).

#### *Excipientes*

Los pacientes diabéticos deben ser advertidos que cada dosis de solución (150 mg= 15 ml) contiene 3 g de sacarosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar 3TC Solución Oral.

3TC Solución Oral contiene metil parahidroxibenzoato y propil parahidroxibenzoato, que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

#### *Osteonecrosis*

Se han reportado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

### *Interacciones*

3TC no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina o medicamentos que contengan emtricitabina.

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina (Ver **Interacciones medicamentosas**).

### **Interacciones medicamentosas**

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

La probabilidad de aparición de interacciones metabólicas es escasa, debido al limitado metabolismo, la baja unión a proteínas plasmáticas y a la depuración renal casi completa.

La administración de 160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol da lugar a un aumento en un 40% de la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprima ya que el componente sulfametoxazol no interaccionó. No obstante, a menos que el paciente tenga una alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Lamivudina carece de efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante está justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente. Debe evitarse la administración de lamivudina con dosis elevadas de cotrimoxazol para el tratamiento de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) y toxoplasmosis.

Deberá considerarse la posibilidad de interacciones con otros fármacos administrados en forma concomitante, en especial cuando su principal vía de eliminación sea la secreción renal activa a través del sistema de transporte del catión orgánico, por ejemplo: trimetoprima. Otros medicamentos (por ejemplo: ranitidina, cimetidina) se eliminan solamente en parte por este mecanismo, no mostrando interacción con lamivudina.

Los análogos de los nucleósidos (por ejemplo didanosina) como zidovudina, no se eliminan por este mecanismo, por lo que es improbable que interaccionen con lamivudina.

Se observó un modesto incremento en la  $C_{m\acute{a}x}$  (28%) de zidovudina cuando se coadministra con lamivudina, sin embargo la exposición general (AUC) no fue alterada en forma significativa. La zidovudina no ejerce ningún efecto sobre la farmacocinética de lamivudina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

Debido a similitudes, 3TC no se debe administrar de forma concomitante con otros análogos de citidina, como emtricitabina. Por otro lado, 3TC no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

La lamivudina *in vitro* inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando a un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre la lamivudina y la cladribina. Por lo tanto, se desaconseja el uso concomitante de lamivudina con cladribina (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

En el metabolismo de lamivudina no interviene CYP3A, siendo improbable que haya interacciones con otros medicamentos metabolizados por este sistema (por ejemplo: inhibidores de la proteasa).

La administración conjunta de una solución de sorbitol (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) con una sola dosis de 300 mg de lamivudina solución oral dió lugar a reducciones dosis dependientes del 14%, 32% y 36% en la exposición a lamivudina ( $AUC_{0-\infty}$ ) y del 28%, 52% y 55% en la  $C_{m\acute{a}x}$  de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de 3TC con medicamentos que contengan sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej. xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considerar un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica.

### **Incompatibilidades:**

No se ha comunicado ninguna incompatibilidad.

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

### Embarazo

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y en consecuencia para reducir el riesgo de la transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta tanto los datos en animales como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales con lamivudina mostraron un aumento en las muertes embrionarias tempranas en conejos, pero no en ratas (ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**). Se ha demostrado que ocurre transferencia placentaria de lamivudina en los seres humanos.

Más de 1.000 casos de mujeres embarazadas expuestas durante el primer trimestre y más de 1.000 casos durante el segundo y tercer trimestre, indican que no hay toxicidad malformativa o efecto sobre el feto/neonato. Si es clínicamente necesario 3TC puede usarse durante el embarazo. En base a esos datos, es poco probable el riesgo de malformaciones en los seres humanos.

En pacientes coinfectadas con hepatitis, que están siendo tratadas con lamivudina y que posteriormente se quedan embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una reaparición de la hepatitis al discontinuar el tratamiento con lamivudina.

### *Disfunción mitocondrial*

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleósidos y nucleótidos causan daño mitocondrial de grado variable. Se han notificado casos de disfunción mitocondrial en lactantes expuestos en el útero y/o post-parto a análogos de nucleósidos (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

### Lactancia

Después de administrarse por vía oral, lamivudina se excretó en leche materna en concentraciones similares a las halladas en suero. Basado en más de 200 pares madre/hijo tratados para el VIH, se puede determinar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas para el VIH son muy bajas (<4% de las concentraciones séricas maternas) y disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan 24 semanas de edad. No existen datos disponibles sobre la seguridad de lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus niños bajo ninguna circunstancia, a fin de evitar la transmisión del VIH.

### Fertilidad

Los estudios en animales no demostraron que la lamivudina tenga efecto sobre la fertilidad (ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**)

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento de la enfermedad causada por VIH con 3TC.

A continuación, se presentan las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento, clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático:*

Poco frecuentes: Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves) y trombocitopenia.  
Muy raras: Aplasia eritrocitaria pura.

*Trastornos metabólicos y nutricionales:*

Muy raras: acidosis láctica

*Trastornos del sistema nervioso:*

Frecuentes: Cefalea, insomnio.

Muy raras: Neuropatía periférica (o parestesia).

*Trastornos del sistema respiratorio, torácicos y del mediastino:*

Frecuentes: Tos, síntomas nasales.

*Trastornos gastrointestinales*

Frecuentes: Náusea, vómito, dolor o calambres abdominales, diarrea.

Raras: Pancreatitis, aumento de la amilasa sérica.

*Trastornos hepatobiliares*

Poco frecuentes: Aumento transitorio de las enzimas hepáticas (TGP, TGO).

Raras: Hepatitis.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Frecuentes: Erupción cutánea, alopecia.

Raras: Angioedema.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo*

Frecuentes: Artralgia, trastornos musculares.

Raras: Rabdomiolisis.

*Trastornos generales y condiciones del sitio de administración*

Frecuentes: Fatiga, malestar, fiebre.

Puede haber un aumento del peso y de los niveles de glucosa y lípidos en la sangre durante el tratamiento antirretroviral (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta el inicio es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

*Población pediátrica*

Se reclutaron 1.206 pacientes pediátricos infectados con VIH de entre 3 meses a 17 años de edad en el estudio clínico ARROW (COL105677), de los cuales 669 recibieron abacavir y lamivudina ya sea una vez al día o dos veces al día (ver **Propiedades farmacodinámicas**). No se han identificado problemas de seguridad adicionales en pacientes pediátricos que reciben el régimen de una o dos veces al día en comparación a adultos.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 0800 220 4752.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

La administración de lamivudina a dosis muy elevadas en estudios de toxicidad aguda en animales no produjo toxicidad en ningún órgano. Hay datos limitados sobre las consecuencias de la ingesta de sobredosis agudas por el ser humano. No hubo muertes y los pacientes se recuperaron. No se identificaron signos o síntomas específicos tras esas sobredosis.

En caso de una sobredosis, el paciente deberá ser vigilado y se aplicará el tratamiento de apoyo estándar según sea necesario. Ya que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque ello no se ha estudiado.

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. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

#### **PRESENTACIÓN**

-3TC 150 mg comprimidos recubiertos ranurados: Envases por 60 comprimidos recubiertos ranurados.

-3TC 10 mg/ml solución oral: Frascos por 240 ml.

#### **CONSERVACIÓN**

-3TC 150 mg comprimidos recubiertos ranurados: A una temperatura inferior a los 30 °C.

-3TC 10 mg/ml solución oral: A una temperatura inferior a los 25 °C.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

#### **ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado N° 45.194.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

#### **LIBRE DE GLUTEN.**

Titular: ViiV Healthcare UK Limited representado por GlaxoSmithKline Argentina S.A.

-3TC 150 mg comprimidos recubiertos ranurados:

Establecimiento elaborador: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poznan, Polonia.

-3TC 10 mg/ml solución oral:

Establecimiento elaborador: GlaxoSmithKline Inc., Canadá.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

Importado por: GlaxoSmithKline Uruguay S.A., Salto 1105, Montevideo. Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) Tel. 1722. INFORMACION ADICIONAL PODRA SOLICITARSE A DIRECCION MEDICA DE GlaxoSmithKline Uruguay S.A. – 24198333-int.182.

EMEA/H/C/000107-IAIN/0110

Fecha de última revisión: 16/04/20. Disp. N° DI-2020-2212-APN-ANMAT#MS.

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

© 2020 Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**3TC**  
**LAMIVUDINA 150 mg**  
**Comprimidos recubiertos ranurados**

**LAMIVUDINA 10 mg/ml**  
**Solución oral**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Lea la totalidad de este prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted o para su hijo. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aún cuando sus síntomas de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de cualquier efecto adverso no listado en este prospecto. (Ver “Contenido del prospecto –punto 4”).

### Contenido del prospecto

1. Qué es 3TC y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar 3TC
3. Cómo tomar 3TC
4. Posibles efectos adversos
5. Como conservar 3TC
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es 3TC y para qué se utiliza

**3TC se utiliza para tratar la infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en adultos y niños.**

El ingrediente activo de 3TC es lamivudina. 3TC es un tipo de medicamento conocido como antirretroviral. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs)*

3TC no cura la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en su cuerpo y lo mantiene en un nivel bajo. También aumenta el número de células CD4 en la sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que son importantes para ayudar a su cuerpo a combatir las infecciones.

No todas las personas responden al tratamiento con 3TC de la misma manera. Su médico vigilará la efectividad de su tratamiento.

#### 2. Qué necesita saber antes de tomar 3TC

**No tome 3TC:**

- si usted es **alérgico** a la lamivudina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

→ Si cree que algo de esto le aplica, **consulte a su médico.**

### **Tenga especial cuidado con 3TC**

Algunas personas que toman 3TC u otros tratamientos combinados para el VIH tienen mayor riesgo de presentar efectos adversos serios. Usted necesita estar informado de los riesgos adicionales:

- si alguna vez tuvo **enfermedad del hígado**, incluyendo hepatitis B o C (si usted tiene hepatitis B no deje de tomar 3TC sin consejo de su médico, ya que su hepatitis puede empeorar)
- si tiene **sobrepeso** serio (especialmente si es mujer)
- **si usted o su hijo tiene enfermedad de los riñones**, su dosis puede ser modificada.

→ **Si algo de esto le aplica, consulte a su médico.** Usted puede necesitar controles extra, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento. **Ver sección 4 para más información.**

### **Esté atento a los síntomas importantes**

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por VIH desarrollan otras condiciones, que pueden ser serias. Usted necesita conocer los signos y síntomas importantes mientras toma 3TC. **Lea la información “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH” en la Sección 4 de este prospecto.**

### **Proteja a otras personas**

La infección por VIH se propaga por contacto sexual con alguien que tiene la infección, o por contacto con sangre infectada (por ejemplo, compartiendo jeringas). Usted puede contagiar el VIH aún mientras toma este medicamento, aunque el riesgo se reduce con la terapia antirretroviral efectiva. Consulte a su médico sobre las precauciones necesarias para evitar infectar otras personas.

### **Otros medicamentos y 3TC**

**Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando otros medicamentos**, o si ha tomado alguno recientemente, incluyendo los medicamentos herbarios y los de venta libre.

Recuerde informar a su médico o farmacéutico si Ud. comienza a tomar algún medicamento nuevo mientras toma 3TC.

### **Los siguientes medicamentos no deben usarse con 3TC:**

- Medicamentos (generalmente líquidos) que contengan sorbitol y otros polialcoholes (como xilitol, manitol, lactitol o maltitol), si se toman con regularidad.
- Otros medicamentos que contienen lamivudina (usados para tratar **la infección por VIH o por hepatitis B**).
- Emtricitabina (**usado para tratar la infección por VIH**).
- Altas dosis de **cotrimoxazol**, un antibiótico.
- Cladribina (usado para tratar la leucemia de células vellosas).

→ **Consulte a su médico** si está siendo tratado con alguno de estos medicamentos.

### **Embarazo**

Si usted está embarazada, o si queda embarazada, o está planeando quedar embarazada consulte a su médico acerca de los riesgos y beneficios para usted y para su bebé de tomar 3TC.

3TC y otros medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los niños por nacer. Si Ud. ha tomado 3TC durante el embarazo, su médico puede requerirle análisis de sangre regularmente y otros ensayos para monitorear el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres han tomado NRTIs

durante el embarazo, el beneficio de la protección contra el VIH fue mayor que el riesgo de efectos adversos.

Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con 3TC comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

### **Lactancia**

**Las mujeres que conviven con el VIH no deben amamantar**, ya que la infección por VIH puede ser transmitida al bebé a través de la leche materna.

Una pequeña cantidad de los ingredientes de 3TC pueden pasar a la leche materna.

Si usted está amamantando o está pensando en amamantar:

→**Consulte a su médico de inmediato.**

Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con 3TC comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752.

### **Conducción y uso de máquinas**

Es improbable que 3TC afecte su capacidad de conducir o usar maquinarias.

### **Información importante acerca de alguno de los ingredientes de 3TC**

**Si Ud. es diabético, tenga en cuenta que cada dosis de 3TC Solución oral (150 mg=15 ml) contiene 3 g. de azúcar.**

3TC Solución oral contiene sacarosa. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de tomar 3TC. La sacarosa puede dañar los dientes.

3TC Solución oral también contiene conservantes (parahidroxibenzoatos) que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

## **3. Cómo tomar 3TC**

**Siempre tome este medicamento exactamente como se lo indicó su médico o farmacéutico.**

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

3TC puede tomarse con o sin alimentos.

**Mantenga un contacto regular con su médico.**

3TC ayuda a controlar su enfermedad. Usted necesita tomarlo a diario para evitar que su enfermedad empeore. Usted todavía puede desarrollar otras infecciones y enfermedades ligadas a la infección por VIH.

→ **Siga en contacto con su médico, y no deje de tomar 3TC** sin el consejo de su médico.

### Comprimidos

Trague los comprimidos de 3TC con agua.

Si no puede tragar los comprimidos enteros, puede triturar los comprimidos y mezclarlos con una pequeña cantidad de agua o alimento, y tome toda la dosis inmediatamente.

### **Cuánto tomar**

**Adultos, adolescentes y niños de 25 kg o más:**

**La dosis usual de 3TC es de 300 mg una vez por día**, que puede ser tomada como un comprimido de 150 mg dos veces al día (dejando aproximadamente 12 horas entre cada dosis), o dos comprimidos de 150 mg una vez al día, de acuerdo a la recomendación de su médico.

**Niños que pesan entre 20 y 25 kg: la dosis usual es de 225 mg por día**, que puede ser tomada como 75 mg (medio comprimido de 150 mg) en la mañana y 150 mg (un comprimido entero de 150 mg) en la noche, o 225 mg (un comprimido y medio de 150 mg) una vez al día, de acuerdo a la recomendación de su médico.

**Niños que pesan entre 14 y 20 kg: la dosis usual es de 150 mg por día**, que puede ser tomado como 75 mg (medio comprimido de 150 mg) dos veces al día (dejando aproximadamente 12 horas entre cada dosis), o 150 mg (un comprimido de 150 mg) una vez al día, de acuerdo a la recomendación de su médico.

Está disponible la solución oral para los niños mayores a 3 meses de edad, o para las personas que necesitan dosis menor a la habitual, o las personas que no pueden tragar los comprimidos.

#### Solución Oral

**Adultos, adolescentes y niños de 25 kg o más: La dosis habitual de 3TC es 30 ml por día (300 mg)**, que puede ser tomada como 15 ml (150 mg) dos veces al día (dejando aproximadamente 12 horas entre cada dosis), o como 30 ml (300 mg) una vez al día.

**Niños a partir de los tres meses de edad y menos de 25 kg: La dosis depende del peso del niño.** La dosis habitual de 3TC es 0,5 ml/kg (5 mg/kg) dos veces al día (dejando aproximadamente 12 horas entre dosis), o 1 ml/kg (10 mg/kg) una vez al día.

**Si usted o su hijo tiene problemas de los riñones**, puede ser necesario modificar la dosis. Hable con su médico si esto le aplica a usted o su hijo.

#### **Si toma más 3TC del que debe**

Si accidentalmente toma más 3TC del que debe, es improbable que le cause problemas serios. Si toma más cantidad de la que debiera, informe a su médico o farmacéutico, o diríjase al hospital más cercano.

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. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

#### **Si olvidó tomar 3TC**

Si olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. Luego continúe su tratamiento habitual. No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida, y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos para el VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando está en tratamiento por VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de 3TC o de otros medicamentos que esté tomando, o es debido a un efecto propio de la enfermedad producida por el VIH. **Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.**

**Además de los efectos adversos listados a continuación para 3TC**, se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento combinado para el VIH.

Es importante que lea la información bajo el título "Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH" en esta sección.

### **Efectos adversos frecuentes**

Estos pueden afectar a **1 de cada 10** personas:

- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea
- Dolor de estómago
- Cansancio, falta de energía
- Fiebre
- Malestar general
- Dolores musculares y molestias
- Dolor articular
- Dificultad para dormir (insomnio)
- Tos
- Irritación y secreción nasal
- Erupción en la piel
- Pérdida de cabello (alopecia)

### **Efectos adversos poco frecuentes**

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas:

Los efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- Disminución del número de células implicadas en la coagulación de sangre (*trombocitopenia*)
- Disminución del número de glóbulos rojos (*anemia*) o de glóbulos blancos (*neutropenia*)
- Un aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado.

### **Efectos adversos raros**

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000** personas:

- Reacción alérgica seria que causa hinchazón del rostro, lengua o garganta, que puede causar problemas para tragar o respirar.
- Inflamación del páncreas (*pancreatitis*)
- Ruptura del tejido muscular.
- Desórdenes del hígado, como ictericia, agrandamiento del hígado o hígado graso, inflamación (*hepatitis*)

Un efecto adverso raro que puede aparecer en los análisis de sangre es:

- Aumento de una enzima llamada amilasa.

### **Efectos adversos muy raros**

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10.000** personas:

- Acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre).
- Hormigueo o entumecimiento en brazos, piernas, manos o pies.

Un efecto adverso muy raro que puede aparecer en los análisis de sangre es:

- Falla de la médula ósea de producir nuevos glóbulos rojos (*aplasia eritrocitaria pura*)

### **Si Ud. tiene efectos adversos**

→ **Consulte a su médico o farmacéutico** si alguno de sus efectos adversos se vuelve serio o molesto, o si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

### **Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH**

Los tratamientos combinados, como 3TC, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento para el VIH.

### **Se pueden reactivar antiguas infecciones**

Las personas con infección avanzada por VIH (SIDA) tienen un sistema inmune débil, y son más propensas a desarrollar infecciones serias (infecciones oportunistas). Cuando estas personas comienzan un tratamiento, pueden encontrar que viejas infecciones, que estaban ocultas, se reactivan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son probablemente causados por el fortalecimiento del sistema inmune, cuando el cuerpo comienza a combatir estas infecciones.

Además de las infecciones oportunistas, pueden ocurrir desórdenes autoinmunes (cuando el sistema inmune ataca tejido sano del cuerpo) después de que usted haya comenzado a tomar medicamentos para tratar la infección por VIH. Los desórdenes autoinmunes pueden ocurrir muchos meses luego de comenzar el tratamiento. Si usted nota algún síntoma de infección u otros síntomas tales como debilidad muscular, debilidad que comienza en las manos y pies y que se mueve hacia el tronco, palpitaciones, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico inmediatamente para buscar el tratamiento necesario.

Si usted tiene cualquier síntoma de infección mientras toma 3TC:

**Informe a su médico inmediatamente.** No tome otros medicamentos para la infección sin el consejo de su médico.

### **Problemas de huesos**

Algunas personas en tratamiento combinado para el VIH desarrollan *osteonecrosis*. En esta afección, partes del tejido óseo mueren debido al menor aporte de sangre a los huesos. Las personas pueden ser más propensas a padecer esta afección:

- si han tomado un tratamiento combinado durante un largo tiempo
- si también están tomando medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si tienen sobrepeso.

### **Los signos de la osteonecrosis incluyen:**

- rigidez en las articulaciones
- molestias y dolores (especialmente en la cadera, rodilla u hombro)
- dificultad de movimiento.

Si nota alguno de estos síntomas:

→ **Informe a su médico.**

### **Informe de reacciones adversas**

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos no listados en este prospecto.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GlaxoSmithKline al teléfono 0800 220 4752. Al informar los eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Como conservar 3TC**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja.

Conservar 3TC 150 mg comprimidos recubiertos ranurados a una temperatura inferior a los 30°C.

Conservar 3TC 10 mg/ml solución oral a una temperatura inferior a los 25°C.  
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura con los residuos domiciliarios. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

Comprimido recubierto:

Ingrediente activo: Lamivudina

Otros ingredientes: Celulosa microcristalina; Glicolato de almidón sódico; Estearato de magnesio; Opadry® YS-1-7706-G Blanco.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Solución oral:

Ingrediente activo: Lamivudina.

Otros ingredientes. Sacarosa; Hidroxibenzoato de metilo; Hidroxibenzoato de propilo; Aroma de fresa artificial; Aroma de plátano artificial; Ácido cítrico (anhidro); Citrato de sodio; Propilenglicol; NaOH/HCl; Agua purificada.

Este medicamento contiene 300 mg de propilenglicol por cada 15 ml.

Este medicamento contiene menos de un 1 mmol de sodio (23 mg) por cada ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **PRESENTACIÓN**

-3TC 150 mg comprimidos recubiertos: Envases por 60 comprimidos.

-3TC 10 mg/ml solución oral: Frascos por 240 ml.

## **LIBRE DE GLUTEN**

Este folleto resume la información más importante de 3TC, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE A SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Usted puede tomar/usar 3TC hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome 3TC luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

## **ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Certificado N° 45.194.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

-3TC 150 mg comprimidos recubiertos ranurados:

Establecimiento elaborador: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poznan, Polonia.

-3TC 10 mg/ml solución oral:

Establecimiento elaborador: GlaxoSmithKline Inc., Canadá.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

Importado por: GlaxoSmithKline Uruguay S.A., Salto 1105, Montevideo. Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) Tel. 1722. INFORMACION ADICIONAL PODRA SOLICITARSE A DIRECCION MEDICA DE GlaxoSmithKline Uruguay S.A. – 24198333-int.182.

EMEA/H/C/000107-IAIN/0110

Fecha de última revisión: 16/04/20. Disp. N° DI-2020-2212-APN-ANMAT#MS.

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

© 2020 Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

[Logo GlaxoSmithKline]

[Logo ViiV Healthcare]