



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 9 0 3 2

BUENOS AIRES, 10 AGO. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008335-16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. representante en la Argentina de Viiv HEALTHCARE UK LIMITED solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto 3TC / LAMIVUDINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 150 mg - SOLUCIÓN ORAL LAMIVUDINA 10 mg / ml, autorizado por el Certificado N° 45.194.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que a fojas 203 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

VP Jcc



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9032

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos fojas 3 a 17, fojas 25 a 39 y fojas 47 a 61, desglosándose fojas 3 a 17; e información para el paciente fojas 18 a 24, fojas 40 a 46 y fojas 62 a 68; desglosándose fojas 18 a 24, para la Especialidad Medicinal denominada 3TC / LAMIVUDINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 150 mg - SOLUCIÓN ORAL, LAMIVUDINA 10 mg / ml, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. representante en la Argentina de Viiv HEALTHCARE UK LIMITED, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.194 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9032

disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-008335-16-2

DISPOSICIÓN N° 9032

mel

GP
J

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

10 AGO. 2016



9032

PROYECTO DE PROSPECTO

3TC[®]
LAMIVUDINA 150 mg
Comprimidos recubiertos ranurados

LAMIVUDINA 10 mg/ml
Solución 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 |

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 |

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 (HIV).

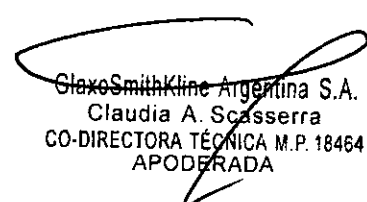
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

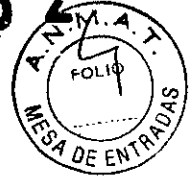
Mecanismo de acción

La lamivudina es un análogo de nucleósido que tiene actividad frente al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) y el Virus de la Hepatitis B (HBV). 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 inhibitora selectiva frente a la replicación del HIV-1 y HIV-2 *in vitro*, también es activo frente a aislamientos clínicos de HIV resistentes a zidovudina. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes ensayados: abacavir, didanosina, nevirapina y zidovudina).

Resistencia


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

fs



La resistencia del HIV-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 HIV-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 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 HIV-1 resistente a la lamivudina. El abacavir mantiene su actividad antirretroviral contra el HIV-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 HIV-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).

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 HIV 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 en pacientes adultos con infección crónica por el HBV (para más detalles de estudios clínicos ver la información de prescripción de Heptodine®). Sin embargo, para el tratamiento de la infección por el HIV, únicamente una dosis diaria de lamivudina 300 mg (en combinación con otros agentes antirretrovirales) ha demostrado eficacia.

No se ha estudiado específicamente lamivudina en pacientes HIV co-infectados con HBV.

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

9032



obtuvieron en una población virgen de tratamiento antirretroviral (naïve), que constaba principalmente de pacientes infectados por el HIV asintomáticos (estadío 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 HIV. Se reclutaron 1206 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 HIV 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 RNA del HIV-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 (%) |
|---|---------------------------------------|-------------------------|
| Semana 0 (Luego ≥ 36 semanas de tratamiento) | | |
| ARN HIV-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 | |
| Semana 48 | | |
| ARN HIV-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 | |
| Semana 96 | | |
| ARN HIV-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-HIV de 900 copias/ml a la semana 48. No se observaron problemas de seguridad en estos sujetos.

El grupo de abacavir + lamivudina una vez al día demostró ser no inferior al grupo 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, <1000 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.

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_{∞} , $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$. La administración de **3TC**[®] comprimidos es bioequivalente a **3TC**[®] solución en relación al AUC_{∞} 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 físicoquímicos 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 hs. 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 hs. 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 hs.). 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN**, se describen las dosis recomendadas para pacientes con una depuración de la creatinina de 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN e Interacciones**). 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 produjo concentraciones plasmáticas de lamivudina mayores, AUC_{∞} y C_{max} que la solución oral. 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 FORMA 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 de 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.

| Estudio | Grupo de edad | Media geométrica de dosis de Lamivudina 8 mg/kg una vez al día (95% IC) | Media geométrica de dosis de Lamivudina 4 mg/kg dos veces al día (95% IC) | Comparación una vez al día vs dos veces al día Tasa media GLS (90% IC) |
|-----------------------------|---------------------|---|---|--|
| 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.

Datos preclínicos sobre seguridad

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 de la cuenta 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La terapia deberá iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por HIV. 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.

Alternativamente, para aquellos pacientes que no pueden tragar comprimidos, pueden partir 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 ≥ 20 kg a < 25 kg:

La dosis oral recomendada de 3TC[®] 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 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

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 4 mg/kg dos veces al día, u 8 mg/kg una vez al día hasta un máximo de 300 mg/día (30 ml)



9032



Niños de tres meses a un año de edad: La dosis recomendada es 4 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 (8 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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

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 **Cuadro**).

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 - <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 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).

| Clearance de creatinina (ml/min) | Primera dosis | Dosis de mantenimiento |
|----------------------------------|---------------------------------------|--|
| ≥ 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 |

Page 8 of 22

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

| | | |
|----------|----------------|-------------------------------|
| 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 con insuficiencia renal.

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

| Clearance de creatinina (ml/min) | Primera dosis | Dosis de mantenimiento |
|----------------------------------|-------------------------|--|
| ≥ 50 | 8 mg/kg o 4 mg/kg | 8 mg/kg una vez al día o 4 mg/kg dos veces al día |
| 30 a <50 | 4 mg/kg | 4 mg/kg una vez al día |
| 15 a <30 | 4 mg/kg | 2,6 mg/kg una vez al día |
| 5 a <15 | 4 mg/kg | 1,3 mg/kg una vez al día |
| <5 | 1,3 mg/kg | 0,7 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 FORMA 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 HIV, y por lo tanto

9032



deben ser estrechamente vigilados por médicos experimentados en el tratamiento de pacientes infectados con el HIV.

Pancreatitis

Raramente han ocurrido casos de pancreatitis. No obstante, no está claro si se debe al tratamiento antirretroviral o a la infección subyacente por HIV. El tratamiento con **3TC**[®] deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anomalías de laboratorio indicativas 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 HIV 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 presente hallazgos clínicos severos de etiología desconocida, particularmente hallazgos neurológicos. HIV Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del HIV.

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 HIV. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados con HIV 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 carinii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio debe e iniciar tratamiento cuando sea necesario. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) 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 HIV 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 Heptodine[®].

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

9032



marcadores de la replicación del HBV, ya que la suspensión del tratamiento con lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis (Ver información para prescribir de Heptodine®).

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**).

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 HIV y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión 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.

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**).

Interacciones

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 FORMA 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 carinii* (NPC) 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 ej.: Trimetoprima. Otros medicamentos (por ej.: Ranitidina, cimetidina) se eliminan solamente en parte por este mecanismo, no mostrando interacción con lamivudina.

Los análogos de los nucleósidos (por ej. 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**).

Page 11 of 22
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA



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 ej.: Inhibidores de la proteasa).

Incompatibilidades:

No se ha comunicado ninguna incompatibilidad.

Embarazo

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el HIV en mujeres embarazadas y en consecuencia para reducir el riesgo de la transmisión vertical del HIV 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 **Datos preclínicos sobre seguridad**). 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 tratadas para el HIV, se puede determinar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas para el HIV 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 HIV no amamenten a sus niños bajo ninguna circunstancia, a fin de evitar la transmisión del HIV.

Fertilidad

Los estudios en animales no demostraron que la lamivudina tenga efecto sobre la fertilidad (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**)

Efectos sobre la capacidad para conducir y para manejar maquinaria

No se ha 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 HIV 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 sistema linfático:

Poco frecuentes: Neutropenia, 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 y diarrea.

Raras: Pancreatitis, aumento de la amilasa sérica.

Trastornos hepato biliares

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

Raras: Hepatitis.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:

Frecuentes: Erupción cutánea, alopecia.

Raras: Angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Frecuentes: Artralgia, trastornos musculares.

Raras: Rabdomiolisis.

Trastornos generales y de las condiciones del sitio de la administración

Frecuentes: Fatiga, malestar, fiebre.

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

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado, en los pacientes infectados por HIV 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) 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 HIV o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

9032



Población pediátrica

Se reclutaron 1206 pacientes pediátricos infectados con HIV 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 sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia.

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.

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 USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45.194.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

-3TC[®] 150 mg comprimidos recubiertos ranurados:

Establecimiento elaborador a granel: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poznan, Polonia.

-3TC[®] 10 mg/ml solución oral:

Elaborado por: GlaxoSmithKline Inc., Canadá.

Page 14 of 22

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

9032



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

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - (011) 4725-8900.

EMA abril 2016

Fecha de última revisión:...../...../..... Disp. N°.....

Page 15 of 22
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasso
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

9032



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

3TC[®]
LAMIVUDINA 150 mg
Comprimidos recubiertos ranurados

LAMIVUDINA 10 mg/ml
Solución oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
Consulte a su médico

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es 3TC[®] y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar 3TC[®]
3. Cómo tomar 3TC[®]
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de 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 HIV (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 HIV; 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 empezar a tomar 3TC[®]

No tome 3TC[®]:

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

Page 16 of 22

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA



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

Tenga especial precaución con 3TC®

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

- si alguna vez tuvo **enfermedad del hígado**, incluyendo hepatitis B o C (si Ud. tiene hepatitis B no deje de tomar 3TC® sin consejo de su médico, ya que su hepatitis puede empeorar)
- si tiene un **sobrepeso serio** (especialmente si es mujer)
- **si Ud. o el niño tiene enfermedad de los riñones**, ya que se podría requerir modificar la dosis.

→ **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 HIV desarrollan otras condiciones, que pueden ser serias. Ud. necesita conocer los signos y síntomas importantes mientras toma 3TC®.

Lea la información "Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el HIV" en la Sección 4 de esta Información para Pacientes.

Proteja a otras personas

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

Otros medicamentos y 3TC®

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

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

Los siguientes medicamentos no deben usarse con 3TC®:

- Otros medicamentos que contienen lamivudina, para tratar **la infección por HIV o por hepatitis B.**
- Emtricitabina, **para tratar la infección por HIV.**
- Altas dosis de **co-trimoxazol**, un antibiótico.
- Cladribina, usado para tratar la leucemia de células vellosas.

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

Embarazo

Si usted está embarazada, o se embaraza, o está planeando quedar embarazada hable con 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 del su niño. En niños cuyas madres han tomado NRTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección contra el HIV fue mayor que el riesgo de efectos adversos. HIV

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con 3TC® comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

Lactancia

Las mujeres HIV positivas no deben amamantar, ya que la infección por HIV 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.

9032



Si Ud. está amamantando o pensando en amamantar:

→ **Hable con su médico de inmediato.**

Se aconseja a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con **3TC[®]** comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

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, hable con 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. Hable con su médico o farmacéutico si tiene dudas.

3TC[®] puede tomarse con o sin alimentos.

Tenga contacto regular con su médico.

3TC[®] ayuda a controlar su enfermedad. Ud. necesita continuar tomándolo a diario para evitar que su enfermedad empeore. Ud. todavía puede desarrollar otras infecciones y enfermedades ligadas a la infección por HIV.

→ **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 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

AS



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 4 mg/kg dos veces al día (dejando aproximadamente 12 horas entre dosis), u 8 mg/kg una vez al día, con un máximo de 300 mg por día.

Si Ud. o el niño tiene problemas de los riñones, puede ser necesario modificar la dosis. Hable con su médico si esto le aplica a Ud. o al niño.

Si toma más 3TC[®] del que debe

Si accidentalmente toma más 3TC[®] del que debe, es improbable que le cause problemas serios.

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

Si olvidó tomar 3TC[®]

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

4. Posibles efectos adversos

Durante el tratamiento del HIV 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 HIV 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 frente al HIV, 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 HIV. **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 HIV.

Es importante que lea la información bajo el título "Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el HIV" 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

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 1000 personas**:

- Reacción alérgica seria que causa hinchazón del rostro, lengua o garganta, que puede causar problemas para tragar o respirar.
- **HIV** In 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.

Los efectos adversos muy raros que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- 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 no mencionado en este prospecto.

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el HIV

Los tratamientos combinados, como **3TC[®]**, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento para el HIV.

Se pueden reactivar antiguas infecciones

Las personas con infección avanzada por HIV (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 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) cuando se toman medicamentos para tratar la infección por HIV. Los desórdenes autoinmunes pueden ocurrir muchos meses luego de comenzar el tratamiento. Si Ud. 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, palpitations, temblor o hiperactividad, por favor informe a su médico inmediatamente para buscar el tratamiento necesario.

Si Ud. tiene cualquier síntoma de infección mientras toma **3TC**[®]:

Consulte con su médico inmediatamente. No tome otros medicamentos para la infección sin el consejo de su médico.

HIV

Problemas de huesos

Algunas personas en tratamiento combinado para el HIV 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.

HIV Informe de reacciones adversas

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

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.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Al informar los eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de 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. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Cada comprimido recubierto contiene:

Ingrediente activo: Lamivudina

Ac

9032



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

Cada ml de solución oral contiene:

Ingrediente activo: Lamivudina.

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

PRESENTACIÓN

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"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. Certificado N° 45.194.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

-3TC® 150 mg comprimidos recubiertos ranurados:

Establecimiento elaborador a granel: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poznan, Polonia.

-3TC® 10 mg/ml solución oral:

Elaborado por: GlaxoSmithKline Inc., Canadá.

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

EMA abril 2016

Fecha de última revisión:...../...../..... Disp. N°.....

Logo GlaxoSmithKline

Logo ViiV Healthcare

Page 22 of 22

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA