



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

DISPOSICIÓN Nº 6969

BUENOS AIRES, 29 SEP 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008455-14-3 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 Argentina de VIIV HEALTHCARE UK LIMITED solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto 3TC / LAMIVUDINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 150 mg; SOLUCIÓN ORAL, LAMIVUDINA 10 mg/ml, autorizado por el Certificado Nº 45.194.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 112 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.



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

DISPOSICIÓN Nº **6969**

Por ello:

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

DISPONE:

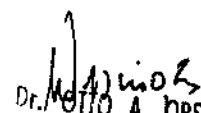
ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 25 a 57, desglosando de fojas 25 a 35, para la Especialidad Medicinal denominada 3TC / LAMIVUDINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 150 mg; SOLUCIÓN ORAL, LAMIVUDINA 10 mg/ml, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. representante en Argentina de VIIV HEALTHCARE UK LIMITED, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 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 disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-008455-14-3

DISPOSICIÓN Nº **6969**


Dr. OTTO A. PRSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

6969



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 (VIH).

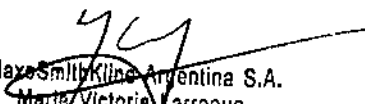
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

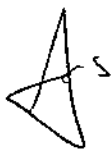
Propiedades farmacodinámicas

Virología

3TC[®] es un análogo de nucleósido que tiene actividad frente al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Virus de la Hepatitis B (VHB). 3TC[®] 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 VIH-1 y VIH-2 *in vitro*, también es activo frente a aislados clínicos de VIH resistentes a zidovudina. Lamivudina en combinación con zidovudina presenta actividad sinérgica anti-VIH frente a aislados clínicos en cultivo celular.

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


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica
M.P. 15571



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 INTI 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 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, 3TC® 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.

Experiencia 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 aislados resistentes a zidovudina en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo.

La lamivudina ha sido ampliamente usada como componente de la terapia combinada antirretroviral 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 múltiple con drogas antirretrovirales como la 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 zidovudina 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 VHB. Sin embargo, para el tratamiento de la infección por el VIH, 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 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 tratada por primera vez, que constaba principalmente de pacientes infectados por el VIH asintomáticos (estadío A según el CDC).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Maria Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571



3TC[®] se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, y la biodisponibilidad de **3TC**[®] por vía oral en adultos esta 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 ABC 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 ABC 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 ABC_{0-24} , $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$.

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 ABC) 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 hs. La depuración sistémica media de **3TC**[®] es de aproximadamente 0,32 l/h/kg, con una depuración predominantemente renal (>70%) a través del sistema de transporte catiónico orgánico.

3TC[®] 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 **3TC**[®] penetra el sistema nervioso central y alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR). La relación media de la concentración en el LCR/concentración sérica de **3TC**[®] es de 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 ABC_{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

La eliminación de **3TC**[®] será 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 de **3TC**[®] a las dosis terapéuticas. Esto no exige ajustar la dosis a menos que el paciente también padezca insuficiencia renal (Ver los ajustes de las dosis en la sección **(Ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN- Interacciones)**). Deberá evaluarse cuidadosamente la administración de cotrimoxazol con la asociación de **3TC**[®] en pacientes con compromiso renal.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

 María Victoria Carrague

 C/ Directora Técnica

 M.P. 15571

Farmacocinética en niños

En general, la farmacocinética de la lamivudina en pacientes pediátricos es similar a la de los adultos. No obstante, la biodisponibilidad absoluta (aproximadamente 55-65%) se redujo en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. Además, los valores de depuración sistémica fueron mayores en los pacientes pediátricos más pequeños y disminuyeron con la edad, alcanzando los valores de adultos hacia los 12 años de edad. Debido a estas diferencias, la dosis recomendada de lamivudina en niños (de al menos tres meses y que pesan menos de 30 kg) es 4 mg/kg dos veces al día. Esta dosis alcanzará un ABC_{0-12} de aproximadamente 3.800 a 5.300 ng.h/ml. Hallazgos recientes indican que la exposición en niños menores de 6 años puede estar reducida en aproximadamente un 30% en comparación con la observada en otros grupos de edad. Se esperan datos adicionales para sustentar esta conclusión. Actualmente, los datos disponibles no sugieren que la lamivudina sea menos eficaz en este grupo de edad.

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, la dosis que se recomienda 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, la dosis recomendada en niños a partir de los 6 meses de edad, podría ser de 8 mg/kg/día.

Farmacocinética en el 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 la inocuidad

La administración de 3TC[®] en los estudios de toxicidad en animales, a dosis elevadas, no fue acompañada de 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.

3TC[®] no fue mutagénico 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.

3TC[®] no fue genotóxico *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 3TC[®] 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.

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.

Para asegurar la administración completa de la dosis, los comprimidos deben tragarse sin partir. Para aquellos pacientes con dificultades para tragar los comprimidos enteros, hay disponible una solución oral de lamivudina. Alternativamente pueden partir los comprimidos y añadirlos a una pequeña cantidad de comida semi-sólida o de líquido, lo cual debe tomarse inmediatamente (Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- *Propiedades farmacocinéticas*).

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad

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**).

Los pacientes que se cambian a la pauta de una vez al día deberían tomar 150 mg dos veces al día y cambiar a 300 mg una vez al día a la mañana siguiente. En caso de que se prefiera tomar la pauta de una vez al día por la noche, se deberá tomar 150 mg de 3TC[®] sólo en la primera mañana, seguida de 300 mg por la noche. Cuando se vuelva al régimen de dos veces al día los pacientes deberían completar los días de tratamiento y comenzar con 150 mg dos veces al día la mañana siguiente.

Niños menores de 12 años

Se recomienda la administración de 3TC[®] comprimidos en función de grupos de peso ya que no es posible conseguir una dosis tan precisa con esta formulación. Este régimen de dosificación para pacientes pediátricos entre 14-30 kg se basa principalmente en modelos farmacocinéticos, con datos de apoyo de ensayos clínicos.

Niños de al menos 30 kg de peso

Debe tomarse la dosis de adultos de 150 mg dos veces al día.

Niños que pesan entre 21 kg y 30 kg

La dosis oral recomendada de 3TC[®] (150 mg) es medio comprimido por la mañana y un comprimido entero por la noche.

Niños que pesan entre 14 kg y 21 kg

La dosis oral recomendada de 3TC[®] (150 mg) es medio comprimido dos veces por día.

3TC[®] también se encuentra disponible como una solución oral para niños mayores de tres meses y que pesen menos de 14 kg o para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.

Menores de 3 meses de edad

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

Insuficiencia renal

Las concentraciones de 3TC[®] aumentan en pacientes con insuficiencia renal de moderada a seria, debido a la depuración disminuida. Se debe, por tanto 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**).

Recomendaciones posológicas: Adultos y adolescentes de al menos 30 kg de peso.

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

Recomendaciones posológicas: Niños de al menos 3 meses y que pesan menos de 30 kg.

Clearance de creatinina (ml/min)	Primera dosis	Dosis de mantenimiento
≥ 50	4 mg/kg	4 mg/kg dos veces al día
30 - <50	4 mg/kg	4 mg/kg una vez al día
15 - <30	4 mg/kg	2,6 mg/kg una vez al día

5 - <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. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa a menos que esté acompañada de alteración renal.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a 3TC® o a cualquier componente del preparado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

No se recomienda el uso de 3TC® como monoterapia.

Insuficiencia renal

En los pacientes con un compromiso renal de moderado a serio, la vida media de eliminación plasmática de 3TC® aumenta debido a la disminución de la depuración. Deberá ajustarse la dosis (Ver **POSOLOGÍA 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 resistencias en una fase temprana cuando lamivudina se combinaba 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 antirretrovírico, pueden continuar contrayendo 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 infectados con el VIH.

Transmisión de VIH

Debe informarse a los pacientes que no se ha demostrado que la terapéutica antirretrovírica actual, incluyendo 3TC®, impida el peligro de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o de la contaminación de la sangre. Deberán continuarse adoptando las precauciones debidas.

Pancreatitis

Raramente se ha observado pancreatitis en algunos pacientes que reciben 3TC®. No obstante, no está claro si se debe a la farmacoterapia o a la infección subyacente con VIH. El tratamiento con 3TC® deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anomalías de laboratorio indicativos de pancreatitis.

Acidosis láctica

Se han comunicado casos de acidosis láctica, normalmente asociados con hepatomegalia y esteatosis hepática con el uso de análogos de nucleósidos. Los síntomas iniciales (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora).

La acidosis láctica es causa de una elevada mortalidad y puede estar asociada a pancreatitis, fallo hepático o fallo renal.

La acidosis láctica generalmente aparece después de unos pocos o varios meses de tratamiento.



El tratamiento con análogos de nucleósidos debe suspenderse si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas.

Se debe tener precaución al administrar análogos de nucleósidos a cualquier paciente (en especial a las mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes con hepatitis C concomitante y en tratamiento con interferon alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial. Debe realizarse un estrecho seguimiento de estos pacientes.

Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleótido y de nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido reportes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido. Los principales eventos adversos reportados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos eventos son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleótidos o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, deben someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos y síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Lipodistrofia

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre la lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre la lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTI). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

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 jiroveci*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora 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 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 Heptodine®.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

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, deberá considerarse 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 Heptodine[®]).

En pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anomalías 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**).

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 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, gracias 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 interactuó. 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.

La lamivudina es predominantemente eliminada por la vía del catión orgánico activo. Deberá pensarse la posibilidad de interacciones con otros fármacos administrados concurrentemente, 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 $C_{máx}$ (28%) de zidovudina cuando se coadministra con **3TC**[®], sin embargo la exposición general (ABC) no fue significativamente alterada. La zidovudina no ejerce ningún efecto sobre la farmacocinética de **3TC**[®] (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS-Propiedades farmacocinéticas**).

La lamivudina *in vitro* inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando a un potencial de 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 **3TC**[®] 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

Una gran cantidad de datos obtenidos en mujeres embarazadas (resultados en más de 1.000 mujeres expuestas) indica que no hay toxicidad malformativa. Si es clínicamente necesario 3TC[®] puede usarse durante el embarazo.

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. Como lamivudina y el virus pasan a la leche materna, se recomienda que las madres que toman 3TC[®] no amamenten a sus niños. 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y para manejar maquinaria

No se ha realizado estudios sobre la capacidad para conducir o para trabajar con 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 sistema linfático:

Poco frecuentes: Neutropenia, anemia (ambas ocasionalmente graves) y trombocitopenia.

Muy raras: Aplasia eritrocitaria pura.

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 hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumento transitorio de las enzimas hepáticas (AST, ALT).

Raras: Hepatitis.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:

Frecuentes: Erupción cutánea, alopecia.

Raras: Angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuentes: Artralgia, trastornos musculares.

Raras: Rabdomiolisis.

Trastornos generales y de las condiciones del sitio de la administración

Frecuentes: Fatiga, malestar, fiebre.

Con el uso de análogos de nucleósidos se ha notificado la aparición de casos de acidosis láctica, a veces fatales, generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática graves (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado, 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) 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 (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**).

SOBREDOSIFICACIÓN

La administración de 3TC[®] 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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Maria Victoria Varrague

Co-Directora Técnica

M.P. 15571



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.

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 Jul.2013

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

Logo GlaxoSmithKline
Logo ViiV Healthcare


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Jefe-Directora Técnica
M.P. 15571 11