



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-201-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 18 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-003608-18-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003608-18-8 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 el país de ViiV HEALTHCARE UK LIMITED, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada 3TC / LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS RANURADOS, LAMIVUDINA 150 mg; SOLUCION ORAL, LAMIVUDINA 10 mg/ml; aprobada por Certificado N° 45.194.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 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 1°. - Autorízase a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., representante en el país de ViiV HEALTHCARE UK LIMITED, propietaria de la Especialidad Medicinal denominada 3TC / LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS RANURADOS, LAMIVUDINA 150 mg; SOLUCION

ORAL, LAMIVUDINA 10 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-29700986-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-29701390-APN-DERM#ANMAT.

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

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003608-18-8

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.18 19:01:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
3071517564
Date: 2018.09.18 19:01:54 -0300



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 inhibidora 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 antagonísticos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes ensayados: abacavir, didanosina, nevirapina y zidovudina).

Resistencia

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Elorenza P. Lopez
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
M.P. 20270

Page 1 of 22

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).

La evidencia proveniente de ensayos clínicos en pacientes pediátricos que recibieron lamivudina con otros medicamentos antirretrovirales (abacavir, nevirapina/efavirenz o zidovudina) ha demostrado que el perfil de resistencia observado en pacientes pediátricos es similar al observado en adultos, en cuanto a las sustituciones genotípicas detectadas y su frecuencia relativa.

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

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

Se continúa investigando la relación entre la susceptibilidad *in vitro* del 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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Florencia M. Domínguez
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 70270



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 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, <1.000 copias/ml), todos los cuales cayeron bien dentro del

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Elicia M. Dominguez
CI-DIRECTIVA TECNICA
M.P. 20270

margen de no inferioridad. El análisis de subgrupos para evaluar la heterogeneidad del régimen una vez al día vs dos veces al día demostró que el género, edad o carga viral al momento de la aleatorización no tienen efecto significativo. Las conclusiones apoyan la no inferioridad independientemente del método de análisis.

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

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

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

Se realizaron análisis de resistencia genotípica en muestras con ARN VIH-1 plasmático > 1.000 copias/ml. Se detectaron más casos de resistencia entre pacientes que habían recibido lamivudina en solución, en combinación con otras soluciones de antirretrovirales, en comparación con aquellos que recibieron dosis similares de formulación en comprimidos. Esto es consistente con las menores tasas de supresión antiviral observadas en estos pacientes

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La lamivudina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, y la biodisponibilidad de lamivudina por vía oral en adultos está normalmente entre un 80 y un 85 %. Tras su administración por vía oral el tiempo medio (t_{max}) hasta la concentración sérica máxima (C_{max}) 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_{max} 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_{max} 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_{max} y t_{max} . La administración de 3TC comprimidos es bioequivalente a 3TC solución en relación al AUC y C_{max} 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_{max} y a una menor C_{max} (reducida en un 47%). No obstante, el grado de absorción de lamivudina (basándose en el AUC) no se ve afectado.

Bioxsmithkline Argentina S.A.
Francisca H. Leminguez
GU-UR-10 A TECNICA
M P 20270

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 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 AUC₂₄ y C_{max} 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

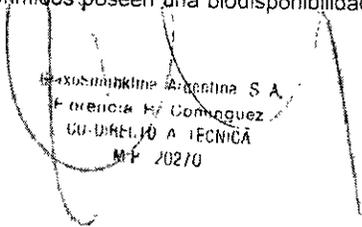
Estudios en pacientes con insuficiencia renal demuestran que la eliminación de lamivudina está afectada por la insuficiencia renal. En la sección **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**, se describen las dosis recomendadas para pacientes con una depuración de la creatinina de por debajo de 50 ml/min.

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 en forma concomitante con otros comprimidos antirretrovirales produjo concentraciones plasmáticas de lamivudina mayores, AUC₀₋₂₄ y C_{max} que la solución oral administrada concomitantemente con otras soluciones orales antirretrovirales. Los niños que recibieron solución oral de lamivudina de acuerdo a los regímenes posológicos recomendados alcanzaron una exposición plasmática a lamivudina dentro del rango de valores observados en adultos. Los niños que recibieron comprimidos de lamivudina de acuerdo al régimen posológico recomendado alcanzaron concentraciones plasmáticas más elevadas que los niños que recibieron la solución oral debido a que se administran dosis mayores en mg/kg con los comprimidos y los comprimidos poseen una biodisponibilidad mayor (ver **POSOLOGÍA Y FORMA**


 Biosimilares Argentina S.A.
 Dirección: H. González
 CU-DIRECCIÓN TÉCNICA
 M.P. 20210



DE ADMINISTRACIÓN). Los estudios farmacocinéticos pediátricos con las formulaciones solución oral y comprimidos han demostrado que una administración una vez al día provee un AUC₀₋₂₄ 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) (µg.h/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) µg.h/ml en el régimen una vez al día y 9,24 (4,66; 18,3) µg.h/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

Gilaxsmithkline Argentina S.A.
Elorenza H. González
GU-048-10 A TECNICA
M.P. 20270



Posología de Solución Oral

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

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

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

Niños (que pesen menos de 25 kg):

Niños a partir del año de edad:

La dosis recomendada es 5 mg/kg dos veces al día, o 10 mg/kg una vez al día hasta un máximo de 300 mg/día (30 ml) (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** e *Interacciones*)

Niños de tres meses a un año de edad:

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

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Florence H. Urbánquez
CO-DIRECCIÓN TÉCNICA
M.P. 20270

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
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

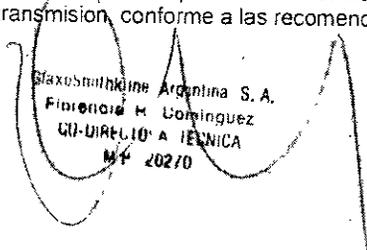
Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática. En base a estos datos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada o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



 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Florencia M. Domínguez
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 20270



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 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 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 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 indicativos de pancreatitis.

Disfunción mitocondrial luego de la exposición in utero

Los análogos de nucleótido y de nucleósido pueden impactar en un grado variable en la función mitocondrial, lo cual es más pronunciado con estavudina, didanosina y zidovudina. Ha habido reportes de disfunción mitocondrial en lactantes HIV negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos: éstos se refieren principalmente a regímenes conteniendo zidovudina. Las principales reacciones adversas reportadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactemia, 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. 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eurencia A. Lomiquez
CO-DIRECTOR TÉCNICA
M# 20270



tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas focalizadas o generalizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (llamada neumonía PCP). Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e iniciar tratamiento cuando sea necesario. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) 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 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 lamivudina indicada para hepatitis B).

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).

Población pediátrica

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

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

Excipientes

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

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

Osteonecrosis

Se han reportado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por 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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eulencia M. Lomínguez
QUI-ORIENTACIÓN TÉCNICA
M.F. 20270



Interacciones medicamentosas

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 jirovecii* (PCP) y toxoplasmosis.

Deberá considerarse la posibilidad de interacciones con otros fármacos administrados en forma concomitante, en especial cuando su principal vía de eliminación sea la secreción renal activa a través del sistema de transporte del catión orgánico, por 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_{max} (28%) de zidovudina cuando se coadministra con lamivudina, sin embargo la exposición general (AUC) no fue alterada en forma significativa. La zidovudina no ejerce ningún efecto sobre la farmacocinética de lamivudina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS- Propiedades farmacocinéticas**).

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

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

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

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

Incompatibilidades:

No se ha comunicado ninguna incompatibilidad.

Embarazo

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
E. Urquiza y Cominquez
QUILMES, BUENOS AIRES
MAY 2010

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 han realizado estudios sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento de la enfermedad causada por 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

LABORATORIO ARGENTINA S.A.
FARMACIA R. DOMINGUEZ
CALLE 111 N. TECNICA
M.P. 202/0

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.

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**).

Población pediátrica

Se reclutaron 1.206 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Función: F. Domínguez
CUR-INT-10-A-123/CA
M.P. 20210



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.

Importados por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina. INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GlaxoSmithKline Argentina S.A. – 0800 220 4752 o alternativamente al (011) 4725-8900.

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

EMEA/H/C/000107/II/0104

Fecha de última revisión: Disp. N° ..

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías ViiV Healthcare.
© 2018 Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
DIRECTOR TÉCNICO
MAY 2020



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas
Anexo**

Número: IF-2018-29700986-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Junio de 2018

Referencia: prospectos 3608-18-8 Certif 45194

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2018.06.21 13:57:16 -03'00'

Analia Claudia Sabbatini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.06.21 13:57:17 -03'00'