

---

# 3TC

**Versión GDS24/IPI12**

# 3TC

## Lamivudina (VIH)

### Composición Cualitativa y Cuantitativa

La formulación **3TC** en solución oral contiene 10 mg/ml de lamivudina, en una solución que contiene sacarosa al 20% (p/v). Es una solución transparente, cuya tonalidad va de incolora a color paja.

La formulación **3TC** en tabletas recubiertas contiene 150 mg ó 300 mg de lamivudina.

- Las tabletas de 150 mg son blancas, ranuradas, en forma de diamante y se encuentran marcadas con el código "GX CJ7" en ambas caras.
- Las tabletas de 300 mg son grises, en forma de diamante y se encuentran marcadas con el código "GX EJ7" en una de las caras.

### Presentación Farmacéutica

Solución Oral.

Tabletas Recubiertas.

### Características Clínicas

#### Indicaciones

La formulación **3TC**, en combinación con otros agentes antirretrovíricos, se indica en el tratamiento de adultos y niños infectados por el VIH.

#### Dosis y Administración

La terapia con **3TC** debe ser iniciada por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por VIH.

**3TC** puede tomarse con o sin alimentos.

Para garantizar la administración de la dosis completa, sería ideal que la(s) tableta(s) fueran(n) deglutidas sin triturarse. Para aquellos pacientes que no puedan deglutir tabletas, lamivudina se encuentra disponible en solución oral. Alternativamente las tabletas pueden ser trituradas y adicionadas a una pequeña cantidad de líquido o alimento semisólido, que deberá consumirse inmediatamente (véase Farmacocinética).

#### Adultos, Adolescentes y Niños con un Peso Corporal de Cuando Menos 25 kg

La dosis recomendada de **3TC** consiste en 300 mg al día. Ésta puede administrarse como 150 mg (15 ml de solución oral, 1 tableta de 150 mg), dos veces al día, ó 300 mg (30 ml de solución oral, 2 tabletas de 150 mg ó 1 tableta de 300 mg) una vez al día (véase Advertencias y Precauciones).

#### Niños Mayores de Tres Meses de Edad y con un Peso Corporal Menor de 25 kg

##### Solución Oral

La dosis recomendada consiste en **0.5 mL/kg (5 mg/kg)** administrados dos veces al día, o **1 mL/kg (10 mg/kg)** una vez al día (véase Advertencias y Precauciones).

##### Tabletas Ranuradas de 150 mg

##### Niños con un Peso de 14 a < 20 kg

La dosis oral recomendada de **3TC** es media tableta ingerida dos veces al día o una tableta completa ingerida una vez al día.

##### Niños con un Peso Corporal $\geq 20$ kg y < 25 kg

La dosis oral recomendada de **3TC** consiste en media tableta tomada en la mañana y una tableta completa tomada en la noche o una y media tableta tomada una vez al día.

##### Niños con un Peso de por lo Menos 25 kg

Se deberá tomar la dosificación para adultos de 150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día.

Los pacientes al cambiar entre solución oral de lamivudina y tabletas de lamivudina deberían seguir las recomendaciones de dosificación que son específicas para la formulación (véase Farmacocinética).

##### Niños Menores de Tres Meses de Edad

Los pocos datos disponibles resultan insuficientes para establecer recomendaciones específicas de dosificación (véase Farmacocinética).

##### Pacientes de Edad Avanzada

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

##### Insuficiencia Renal

Las concentraciones plasmáticas de lamivudina (ABC) aumentan en los pacientes que exhiben insuficiencia renal de grado moderado a severo, debido a la disminución en la depuración (véase Farmacocinética). Por tanto, la dosis debe reducirse en aquellos pacientes con una depuración de creatinina inferior a 50 ml/min, de acuerdo con la siguiente tabla.

Cuando se requiere la administración de dosis inferiores a 150 mg, se recomienda emplear la formulación **3TC** en solución oral.

#### Recomendaciones de Dosificación – Adultos, Adolescentes y Niños con un Peso Corporal de cuando Menos 25 kg

| Depuración de creatinina (ml/min) | Primera Dosis  | Dosis de Mantenimiento        |
|-----------------------------------|----------------|-------------------------------|
| de 30 a menos de 50               | 150 mg (15 ml) | 150 mg (15 ml) una vez al día |
| de 15 a menos de 30               | 150 mg (15 ml) | 100 mg (10 ml) una vez al día |
| de 5 a menos de 15                | 150 mg (15 ml) | 50 mg (5 ml) una vez al día   |
| menos de 5                        | 50 mg (5 ml)   | 25 mg (2.5 ml) una vez al día |

No se dispone de datos sobre el uso de lamivudina en niños con insuficiencia renal.

Una reducción en la dosis y/o un incremento en el intervalo de administración de la dosis debería considerarse en niños de cuando menos tres meses de edad y un peso menor a 25 kg.

Se recomienda el mismo porcentaje de reducción de dosis en el adulto que para pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

#### Recomendaciones de Dosificación - Niños Mayores de Tres Meses de Edad y con un Peso Corporal Menor de 25 kg

| Depuración de creatinina (ml/min) | Primera Dosis | Dosis de Mantenimiento    |
|-----------------------------------|---------------|---------------------------|
| de 30 a menos de 50               | 5 mg/kg       | 5 mg/kg una vez al día    |
| de 15 a menos de 30               | 5 mg/kg       | 3.25 mg/kg una vez al día |
| de 5 a menos de 15                | 5 mg/kg       | 1.63 mg/kg una vez al día |
| menos de 5                        | 1.63 mg/kg    | 0.88 mg/kg una vez al día |

#### Insuficiencia Hepática

No se requiere realizar ajustes en la dosificación de los pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado o severo, a menos que el paciente también exhiba insuficiencia renal (véase Farmacocinética).

#### Contraindicaciones

El uso de **3TC** se contraindica en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina o a cualquier ingrediente de la preparación.

#### Advertencias y Precauciones

No se recomienda el uso de la formulación **3TC** como monoterapia.

Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo **3TC**, evite el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Por tanto, se deben seguir tomando las precauciones adecuadas.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con **3TC**, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH, por lo que deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas con el VIH.

#### Insuficiencia Renal

Las concentraciones plasmáticas de lamivudina (ABC) aumentan en los pacientes con insuficiencia renal de grado moderado a severo, debido a la disminución en su depuración. Por tanto, debe realizarse un ajuste en la dosificación (véase Dosis y Administración).

#### Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis en algunos pacientes que reciben **3TC**. Sin embargo, no es claro si este trastorno se debió al tratamiento medicamentoso o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de **3TC** hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

#### Acidosis Láctica/Hepatomegalia Severa Con Esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo **3TC**. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar **3TC**, particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con **3TC** en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

#### Lípidos Séricos y Glucosa en Sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

#### Síndrome de Reconstitución Inmunológica

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, o infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii* (a menudo referido como NPC). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

## Pacientes Coinfectados por el Virus de Hepatitis B

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la formulación **3TC**, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con **3TC**, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de **3TC** en algún paciente que presente una coinfección por VIH y VHB, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

### Solución Oral

Se debe advertir a los pacientes diabéticos que cada dosis para adultos contiene 3 g de sacarosa.

### Poblaciones de Pacientes Especiales

#### Niños

Niños que en algún momento recibieron **3TC** solución oral concomitantemente con otros antirretrovirales en solución oral durante estudios clínicos experimentaron menores índices de supresión virológica, tuvieron menor exposición a lamivudina en plasma y desarrollaron resistencia viral más frecuentemente que los niños que recibieron tabletas (véase Estudios Clínicos y Farmacocinética).

Se debe utilizar un régimen de tabletas siempre que sea posible. **3TC** solución oral administrada concomitantemente con medicamentos que contienen sorbitol debe usarse sólo cuando un régimen de tabletas no pueda ser usado y que los beneficios del tratamiento sobrepasen los posibles riesgos incluyendo la menor supresión virológica.

Considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando **3TC** se usa con medicamentos que contienen sorbitol administrados crónicamente (ver interacciones)

### Interacciones

La probabilidad de que se presenten interacciones es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.

La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.

No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.

### Efecto de Lamivudina sobre la Farmacocinética de Otros Agentes

In vitro, lamivudina no demostró o lo hizo débilmente inhibición de los transportadores de aniones orgánicos B1 (OATP1B1 por sus siglas en inglés), OATP1B3, proteína resistente del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés) o P-glicoproteína (Pgp), proteína de extrusión multifármaco y toxina 1 (MATE1 por sus siglas en inglés), MATE2-K o transportador de cationes orgánicos 3 (OCT3 por sus siglas en inglés). **3TC** por lo tanto, no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de estos transportadores.

Lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro con valores IC50 de 17 y 33 uM, respectivamente, sin embargo lamivudina tiene bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de OCT1 y OCT2 a exposiciones terapéuticas del fármaco (hasta 300 mg).

### Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Lamivudina

Lamivudina es sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2 in vitro. Trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores) ha demostrado que aumenta las concentraciones plasmáticas de lamivudina, sin embargo, esta interacción no se considera clínicamente significativa ya que no se necesita ajuste de **3TC**.

Lamivudina es un sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Debido a que la eliminación hepática juega un papel menor en la depuración de lamivudina, las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 son improbables que tengan significancia clínica.

Lamivudina es un sustrato de Pgp y BCRP, sin embargo, debido a su alta biodisponibilidad es improbable que estos transportadores jueguen un papel significativo en la absorción de lamivudina. Por lo tanto, la co-administración de fármacos que son inhibidores de estos transportadores de salida es improbable que afecten la disponibilidad y eliminación de lamivudina.

Interacciones aplicables a la lamivudina

#### Sorbitol

La administración concomitante de una solución de sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g) con una dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral dio como resultado una disminución dosis-dependiente del 14%, 32% y 36% en la exposición a la lamivudina (AUC<sub>0-∞</sub>) y 28%, 52% y 55% en la C<sub>max</sub> de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, evite el uso de **3TC** con medicamentos que contengan sorbitol o considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando no se pueda evitar la coadministración crónica (ver Advertencias y Precauciones).

#### Zidovudina

Se observó una modesta elevación en la C<sub>max</sub> (28%) de zidovudina cuando se administró con lamivudina; sin embargo, la exposición global (ABC) no se vio alterada en forma significativa. La zidovudina no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de la lamivudina (véase Farmacocinética).

#### Trimetoprim/Sulfametoxazol

La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de **3TC** (véase Dosis y Administración). La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de **3TC**, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jirovecii*.

#### Emtricitabina

La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.

### Embarazo y Lactancia

La lamivudina ha sido evaluada en el Registro Antirretroviral del Embarazo en más de 11000 mujeres durante las etapas del embarazo y postparto. La información humana disponible en el Registro Antirretroviral del Embarazo no muestra un aumento en el riesgo de defectos de nacimiento importantes para la lamivudina en comparación con la tasa prevalente (véase Estudios clínicos). Sin embargo, no existen ensayos adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas y no se ha establecido el uso seguro de la lamivudina en el embarazo humano.

Los estudios realizados en humanos han confirmado que la lamivudina atraviesa la placenta. Su uso durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio excede el riesgo. Aunque los resultados de los estudios realizados en animales (véase Datos Preclínicos de Seguridad) no siempre sirven para pronosticar la respuesta humana, los hallazgos en conejos sugieren un riesgo potencial de pérdida embrionaria temprana.

Se han producido comunicaciones de elevaciones transitorias leves en los niveles séricos de lactato, las cuales pueden deberse a una disfunción mitocondrial, en neonatos y lactantes expuestos, *in utero* o periparto, a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, por sus siglas en inglés). Se desconoce la importancia clínica de las elevaciones transitorias en los niveles séricos de lactato. En muy raras ocasiones, también han surgido comunicaciones de retraso en el desarrollo, accesos convulsivos y otras enfermedades neurológicas. Sin embargo, no se ha establecido relación causal alguna entre estos eventos y la exposición a NRTI, *in utero* o periparto. Estos hallazgos no afectan las recomendaciones actuales concierne al uso de terapia antirretrovírica en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical de VIH.

Los expertos en salud recomiendan que, siempre que sea posible, las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés con el fin de evitar la transmisión del VIH. En las ocasiones en que la alimentación con fórmula no sea posible, deben seguirse las guías locales oficiales de lactancia y tratamiento al considerar el amamantamiento durante la terapia antirretroviral.

Después de su administración oral tanto de 150 mg dos veces al día (administrados en combinación con 300 mg de zidovudina dos veces al día) ó 300 mg dos veces al día, la lamivudina se excretó en la leche materna (0.5 a 8.2 microgramos/ml) a concentraciones similares a las encontradas en el suero. En otros estudios evaluando la administración oral de 150 mg de lamivudina dos veces al día (administrados en combinación con 300 mg de zidovudina o como Combivir o Trizivir), la relación leche materna: plasma materno varió entre 0.6 y 3.3. Las concentraciones medias de lamivudina en lactantes fluctuaron entre 18 y 28 ng/mL y no fueron detectables en uno de los estudios (sensibilidad del estudio 7 ng/mL). No se midieron los niveles intracelulares de lamivudina trifosfato (metabolito activo de lamivudina) en lactantes en lactancia por lo que se desconoce la relevancia clínica de las concentraciones séricas del componente original.

### Efectos Sobre la Capacidad de Conducir y Operar Maquinaria

No se han realizado estudios para investigar el efecto de **3TC** sobre la capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria. Además, con base en la farmacología de la lamivudina, no puede deducirse efecto nocivo alguno en estas actividades. No obstante, al considerar la capacidad del paciente para conducir vehículos u operar maquinaria, debe tenerse presente su estado clínico y el perfil de efectos adversos de **3TC**.

### Efectos Adversos

Los eventos que se listan a continuación se han comunicado durante el tratamiento de la enfermedad ocasionada por el VIH, con **3TC** administrado solo y en combinación con otros agentes antirretrovíricos. En muchos casos, no es claro si esos eventos se relacionan con los medicamentos o si son el resultado del proceso patológico subyacente.

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de los efectos adversos: muy común (>1/10), común (>1/100, <1/10), no común (>1/1000, <1/100), raro (>1/10000, <1/1000) muy raro (<1/10000).

### Trastornos Sanguíneos y del Sistema Linfático

|            |                                       |
|------------|---------------------------------------|
| No comunes | Neutropenia, anemia, trombocitopenia. |
| Muy raro   | Aplasia eritrocítica pura             |

### Trastornos Metabólicos y Nutricionales

|       |  |
|-------|--|
| Común | Hiperlactatemia.                                     |
| Raro  | Acidosis láctica (véase Advertencias y Precauciones) |

### Trastornos del Sistema Nervioso

|           |  |
|-----------|--|
| Común     | Cefalea.   |
| Muy raros | Parestesia. Se han comunicado casos de neuropatía periférica, aunque no se sabe con precisión si existe alguna relación causal con el tratamiento. |

### Trastornos Gastrointestinales

|         |  |
|---------|--|
| Comunes | Náuseas, vómito, dolor en el abdomen superior, diarrea.  |
| Raros   | Pancreatitis, aunque no se sabe con precisión si existe alguna relación causal con el tratamiento. Aumentos en los niveles séricos de amilasa. |

### Trastornos Hepatobiliares

|            |  |
|------------|--|
| No comunes | Elevaciones transitorias en los niveles de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT). |
|------------|--|

### Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

|         |                     |
|---------|---------------------|
| Comunes | Exantema, alopecia. |
|---------|---------------------|

### Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo

|         |                                   |
|---------|-----------------------------------|
| Comunes | Artralgia, trastornos musculares. |
| Raro    | Rabdomiólisis.                    |

### Trastornos Generales y en el Sitio de Administración

|         |                                   |
|---------|-----------------------------------|
| Comunes | Fatiga, malestar general, fiebre. |
|---------|-----------------------------------|

### Población Pediátrica

La base de datos de seguridad que respalda la dosificación de lamivudina en pacientes pediátricos proviene del Ensayo ARROW (COL105677) en el que se le administró abacavir y lamivudina una o dos veces al día a 669 sujetos pediátricos infectados con VIH-1 (véase Estudios clínicos). No se han identificado problemas adicionales de seguridad en los sujetos pediátricos a los que se les administró la dosificación una o dos veces al día en comparación con los adultos.

### Sobredosis

Existen pocos datos disponibles sobre las consecuencias de la ingestión de sobredosis agudas en humanos. No hubo fallecimientos y los pacientes se recuperaron. No se han identificado síntomas o signos específicos posteriores a la sobredosis.

En caso de sobredosificación, debe vigilarse al paciente y aplicarse el tratamiento estándar de soporte que sea necesario. Como la lamivudina puede eliminarse por diálisis, se puede emplear hemodiálisis continua para tratar una sobredosificación, aunque esto no se ha estudiado.

## Propiedades Farmacológicas

### Farmacodinamia

#### Grupo Farmacoterapéutico

análogo de nucleósido; Código ATC: J05 A F05.

La lamivudina es un potente inhibidor selectivo de la replicación de VIH-1 y VIH-2 *in vitro*. También es activa contra aislados clínicos de VIH resistentes a la zidovudina. La lamivudina se metaboliza intracelularmente para formar el 5'-trifosfato, la entidad activa, la cual tiene una vida media intracelular de 16 a 19 horas. El 5'-trifosfato de lamivudina es un inhibidor débil de las actividades de la transcriptasa inversa del VIH dependientes de ARN y ADN; su principal modo de acción es como terminador de la cadena de la transcripción inversa del VIH. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina, zalcitabina, y zidovudina).

La lamivudina no interfiere con el metabolismo celular de los desoxinucleótidos, y tiene poco efecto en el contenido de ADN mitocondrial y en las células de mamíferos.

En estudios *in vitro*, la lamivudina ha demostrado poca citotoxicidad para los linfocitos de sangre periférica, para las líneas celulares establecidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y para una variedad de células madre de médula ósea *in vitro*. Por tanto, la lamivudina tiene un alto índice terapéutico *in vitro*.

La resistencia del VIH-1 a la lamivudina comprende el desarrollo de un cambio en el aminoácido M184V, próximo al sitio activo de la transcriptasa inversa (TI) vírica. Esta variante aparece tanto *in vitro* como en pacientes infectados con VIH-1 tratados con terapia antirretrovírica que contiene lamivudina. Los mutantes M184V muestran una susceptibilidad significativamente reducida a la lamivudina, y una capacidad replicativa vírica disminuida *in vitro*. Los estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a la zidovudina pueden volverse sensibles a la zidovudina cuando adquieren simultáneamente resistencia a la lamivudina. Sin embargo, la importancia clínica de estos hallazgos no se encuentra bien definida.

La resistencia cruzada conferida por la TI M184V se encuentra limitada dentro de la clase de agentes antirretrovíricos inhibidores de nucleósidos. La zidovudina y la estavudina mantienen sus actividades antirretrovíricas contra el VIH-1 resistente a la lamivudina. El abacavir mantiene sus actividades antirretrovíricas contra el VIH-1 resistente a la lamivudina que sólo porta la mutación M184V. La TI mutante M184V muestra una disminución 4 veces menor en la susceptibilidad a la didanosina y a la zalcitabina; se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos. Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* no se han estandarizado y, asimismo, los resultados pueden variar de acuerdo a los factores metodológicos.

En los estudios clínicos, se demostró que la lamivudina, en combinación con zidovudina, reduce la carga vírica del VIH-1 y aumenta el recuento de células CD4. Los datos obtenidos a partir de los criterios de valoración clínica indican que la lamivudina, en combinación con zidovudina sola o en combinación con regímenes de tratamiento que contienen zidovudina, ocasiona una reducción significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad.

En aislados de VIH obtenidos de pacientes que han recibido terapia con **3TC**, se han comunicado casos *in vitro* de sensibilidad reducida a la lamivudina.

Los indicios obtenidos de los estudios clínicos muestran que la lamivudina, adicionada con zidovudina, retarda la aparición de aislados resistentes a la zidovudina en individuos que nunca habían recibido previamente terapia antirretrovírica.

La lamivudina se ha utilizado ampliamente como componente de la terapia antirretrovírica de combinación, con otros agentes antirretrovíricos de la misma clase (inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa), o de clases diferentes (inhibidores de la proteasa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa).

La evidencia de los estudios clínicos en pacientes pediátricos recibiendo **3TC** con otros fármacos antirretrovíricos (abacavir, nevirapina/efavirenz o zidovudina) ha demostrado que, en términos de sustituciones genotípicas detectadas y su frecuencia relativa, el perfil de resistencia observado en pacientes pediátricos es similar a aquella observada en adultos.

En estudios clínicos niños recibiendo **3TC** solución oral concomitantemente con soluciones orales de otros antirretrovíricos desarrollaron resistencia viral más frecuentemente que los niños que recibieron tabletas (véase Estudios Clínicos y Farmacocinética).

Se ha demostrado que la terapia con múltiples fármacos antirretrovíricos, incluyendo lamivudina, es eficaz tanto en pacientes que no han sido tratados previamente con agentes antirretrovíricos, como en pacientes infectados con virus que contienen las mutaciones M184V.

Se sigue investigando la relación existente entre la sensibilidad *in vitro* del VIH a la lamivudina y la respuesta clínica a la terapia.

#### Profilaxis Posterior a la Exposición (PPE)

Las directrices internacionales reconocidas (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades - Junio de 1998), recomiendan que, en caso de una exposición accidental a sangre infectada por VIH p.ej., al picarse con la aguja de una jeringa, debe administrarse prontamente una combinación de zidovudina y lamivudina (en un lapso de 1 a 2 horas). En los casos de mayor riesgo de infección, se debe incluir en el régimen algún inhibidor de proteasa. Se recomienda continuar con la profilaxis antirretrovírica durante cuatro semanas. No se han realizado estudios clínicos controlados en la profilaxis posterior a la exposición, por lo que los datos de soporte son limitados. A pesar del rápido tratamiento con agentes antirretrovíricos, aún es posible que ocurra seroconversión.

### Farmacocinética

#### Absorción

La lamivudina se absorbe óptimamente del tracto gastrointestinal y, asimismo, la biodisponibilidad de la lamivudina oral en adultos normalmente es de 80 a 85%. Después de la administración oral, el tiempo medio ( $t_{max}$ ) para alcanzar las concentraciones séricas máximas ( $C_{max}$ ) es de aproximadamente una hora. A niveles terapéuticos de dosificación, es decir, 4 mg/kg/día (en dos dosis, una cada 12 horas), la  $C_{max}$  es del orden de 1 a 1.9 microgramos/ml.

La coadministración de lamivudina con alimentos ocasiona una demora en la  $t_{max}$  y una  $C_{max}$  menor (disminución de hasta 47%). Sin embargo, la cantidad (con base en el ABC) de lamivudina absorbida permaneció inalterada. No se requieren ajustes en la dosificación cuando la lamivudina se coadministra con los alimentos.

No se esperaría que la administración de tabletas trituradas, junto con una pequeña cantidad de líquido o alimento semisólido, tuviera algún impacto en la calidad farmacéutica, por lo cual no sería de esperarse que alterara el efecto clínico. Esta conclusión se encuentra sustentada en las características fisicoquímicas y farmacocinéticas del ingrediente activo, así como en el comportamiento de la disolución *in vitro* de las tabletas de lamivudina en agua, asumiendo que el paciente tritura y transfiere el 100% de la tableta para ingerirla inmediatamente.

#### Tabletas

La administración de dos tabletas de 150 mg es bioequivalente a la administración de una tableta de 300 mg, con respecto al  $ABC_{0-24}$ ,  $C_{max}$ , y  $t_{max}$ . La administración de tabletas es bioequivalente a la de solución oral en lo relativo al AUC y la  $C_{max}$  en adultos. Se han observado diferencias en cuanto a la absorción entre las poblaciones adultas y pediátricas (véase Poblaciones especiales de pacientes /niños).

### Distribución

A partir de los estudios realizados con dosis intravenosas, se determinó que el volumen medio de distribución es de 1.3 l/kg y la vida media terminal promedio de eliminación es de 5 a 7 horas.

La lamivudina exhibe una farmacocinética lineal en el intervalo de dosificación terapéutica y, además, muestra un bajo grado de fijación a las albúminas plasmáticas.

Los pocos datos disponibles muestran que la lamivudina penetra al sistema nervioso central y llega al líquido cefalorraquídeo (LCR). El cociente medio de concentración de lamivudina en LCR/suero, 2 a 4 horas después de la administración oral, fue de aproximadamente 0.12. Se desconoce el verdadero grado de penetración de la lamivudina o su relación con la eficacia clínica.

### Metabolismo y Eliminación

La depuración sistémica media de lamivudina es de aproximadamente 0.32 l/h/kg, eliminándose principalmente por la vía renal (más del 70%), a través del sistema de transporte catiónico orgánico y, en menor grado, por metabolismo hepático (menos de un 10%).

El compuesto activo, trifosfato de lamivudina intracelular, posee una prolongada vida media terminal en las células (16 a 19 horas), en comparación con la vida media de la lamivudina en el plasma (5 a 7 horas). En 60 voluntarios adultos sanos, se ha demostrado que 300 mg de lamivudina, administrados una vez al día, son farmacocinéticamente equivalentes en estado estacionario a 150 mg de lamivudina administrados dos veces al día, en lo que respecta al  $ABC_{24}$  y a la  $C_{max}$  del trifosfato intracelular.

La probabilidad de que se presenten interacciones adversas entre la lamivudina y otros medicamentos es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.

### Poblaciones de Pacientes Especiales

#### Niños

La biodisponibilidad absoluta de lamivudina (aproximadamente 58 a 66%) fue reducida y más variable en los pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. En niños, la administración de tabletas recibiendo concomitantemente con tabletas de otros antirretrovíricos produjo una mayor AUC y  $C_{max}$  de lamivudina en plasma que la solución oral administrada concomitantemente con soluciones orales de otros antirretrovíricos. A los niños a los que se les administró solución oral de **3TC** de conformidad con el régimen de dosificación recomendado alcanzaron una exposición a lamivudina en plasma dentro del rango de los valores observados en los adultos. A los niños a los que se les administró **3TC** en tabletas orales de conformidad con el régimen de dosificación recomendado alcanzaron mayor exposición a lamivudina en plasma que los niños a los que se les administró solución oral debido a que se administran dosis más elevadas de mg/kg con la formulación en tableta y dicha formulación tiene mayor biodisponibilidad (véase Dosificación y administración). Estudios de farmacocinética pediátrica con ambas formulaciones, solución oral y tabletas, han demostrado que una dosis diaria provee una  $AUC_{0-24}$  equivalente a la dosis dos veces al día de la misma dosis diaria total.

Existen pocos datos farmacocinéticos para pacientes menores de tres meses de edad. En neonatos de una semana de nacidos, la depuración oral de lamivudina fue menor, en comparación con la experimentada por pacientes pediátricos, lo cual se debe probablemente a una función renal inmadura y a una absorción variable. Por tanto, para lograr una exposición similar a la de adultos y pacientes pediátricos, la dosis recomendada para neonatos es de 2 mg/kg, administrados dos veces al día. Sin embargo, no se dispone de datos para neonatos mayores de una semana de edad.

#### Pacientes de Edad Avanzada

No se dispone de datos farmacocinéticos para pacientes mayores de 65 años de edad.

#### Insuficiencia Renal

Las concentraciones plasmáticas de lamivudina (ABC) aumentan en los pacientes que exhiben disfunción renal, debido a la disminución en la depuración. Por tanto, se debe reducir la dosificación en aquellos pacientes con una depuración de creatinina inferior a 50 ml/min (véase Dosis y Administración).

#### Insuficiencia Hepática

Los datos obtenidos de pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo demuestran que la disfunción hepática no afecta significativamente la farmacocinética de la lamivudina.

#### Embarazo

La farmacocinética de la lamivudina es similar a la de las mujeres adultas no embarazadas. En los seres humanos, las concentraciones séricas de lamivudina en el bebé al nacer fueron similares a las encontradas en el suero materno y en el cordón umbilical durante el parto, lo cual coincide con la transmisión pasiva de lamivudina a través de la placenta.

#### Estudios clínicos

Se estableció una comparación de asignación aleatoria de un régimen que incluía dosificación una y dos veces al día de abacavir y lamivudina dentro de un estudio controlado de asignación aleatoria y multicéntrico de pacientes pediátricos infectados con VIH. Se reclutaron 1206 pacientes pediátricos con edades entre 3 meses y 17 años en el Ensayo ARROW (COL105677) y se les dosificó de conformidad con las recomendaciones de rango de peso en los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (Terapia antirretroviral de la infección por VIH en infantes y niños, 2006). Después de 36 semanas en un régimen que incluyó abacavir y lamivudina dos veces al día, 669 sujetos elegibles fueron asignados de manera aleatoria a una dosificación continua dos veces al día o se les cambió a abacavir y lamivudina por al menos 96 semanas. Los resultados se resumen en la tabla a continuación:

**Respuesta viral basada en ARN de VIH-1 en plasma menor que 80 copias/ml en la semana 48 y semana 96 en la asignación aleatoria a abacavir + lamivudina una vez al día versus dos veces al día de ARROW (Análisis observado)**

|   | Dos veces al día<br>N (%)                | Una vez al día<br>N (%) |
|---|--|-------------------------|
| <b>Semana 0 (Después de ≥36 semanas en tratamiento)</b> |  |                         |
| ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml                         | 250/331 (76)                             | 237/335 (71)            |
| Diferencia de riesgo (una vez al día dos veces al día)  | -4.8% (IC de 95% -11.5% a +1.9%), p=0.16 |                         |
| <b>Semana 48</b>  |  |                         |
| ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml                         | 242/331 (73)                             | 236/330 (72)            |
| Diferencia de riesgo (una vez al día dos veces al día)  | -1.6% (IC de 95% -8.4% a +5.2%), p=0.65  |                         |
| <b>Semana 96</b>  |  |                         |
| ARN de VIH-1 en plasma <80 c/ml                         | 234/326 (72)                             | 230/331 (69)            |
| Diferencia de riesgo (una vez al día dos veces al día)  | -2.3% (IC de 95% -9.3% a +4.7%), p=0.52  |                         |

Se demostró que el grupo de dosificación de abacavir/lamivudina una vez al día no era inferior al grupo de dos veces al día de conformidad con el margen de no inferioridad previamente especificado de -12%, para el criterio de valoración principal de <80 c/ml en la Semana 48 así como en la Semana 96 (criterio de valoración secundario) y

todos los demás límites evaluados (<200c/ml, <400c/ml, <1000c/ml), los cuales se ubicaron claramente dentro de este margen de no inferioridad. Las pruebas de análisis de subgrupo en cuanto a heterogeneidad de una versus dos veces al día no demostraron efecto significativo del sexo, la edad o la carga viral en la asignación aleatoria. Las conclusiones respaldaron la no inferioridad a pesar del método de análisis.

Al momento de la randomización a la dosificación una vez al día Vs. dos veces al día (Semana 0), los pacientes que habían recibido formulaciones de tabletas tuvieron un índice más alto de supresión de carga viral que aquellos que habían recibido cualquier formulación en solución en cualquier momento durante el estudio. Esas diferencias se observaron en cada grupo de diferente edad estudiado. Esta diferencia en los índices de supresión entre tabletas y soluciones se mantuvo hasta la semana 96 con dosificación una vez al día.

#### Proporción de Sujetos en Randomización Una Vez al Día versus Dos Veces al Día

Abacavir+Lamivudina de ARROW con <80 copias/mL de ARN de HIV-1 en Plasma:  
Subgrupo de Análisis por Formulación.

|  | Dos Veces al Día<br><80 c/mL de<br>ARN de HIV-1 en<br>Plasma: n/N (%) | Una Vez al Día<br><80 c/mL de<br>ARN de HIV-1 en<br>Plasma: n/N (%) |
|--|---|---|
| <b>Semana 0 (después de 36 semanas en tratamiento)</b> |   |   |
| Régimen de cualquier solución en cualquier momento     | 14/26 (54)  | 15/30 (50)  |
| Régimen sólo con tabletas                              | 236/305 (77)  | 222/305 (73)  |
| <b>Semana 96</b>                                       |   |   |
| Régimen de cualquier solución en cualquier momento     | 13/26 (50)  | 17/30 (57)  |
| Régimen sólo con tabletas                              | 221/300 (74)  | 213/301 (71)  |

Se condujo análisis genotípico de resistencia en muestras con >1000 copias/ml de ARN de HIV-1 en plasma. Se detectaron más casos de resistencia entre los pacientes que habían recibido 3TC en solución, en combinación con otras soluciones antirretrovirales, comparado con aquellos que habían recibido dosis similares con formulaciones en tabletas. Esto es consistente con los índices más bajos de supresión antiviral observados en estos pacientes.

El Registro Antirretroviral del Embarazo ha recibido reportes de más de 11000 exposiciones a la lamivudina durante el embarazo que resultaron en un nacimiento vivo. Estos consisten en más de 4200 exposiciones durante el primer trimestre, más de 6, 900 exposiciones durante el segundo/tercer trimestre e incluyeron 135 y 198 defectos de nacimiento, respectivamente. La prevalencia (95% CI) de defectos en el primer trimestre fue de 3.2% (2.6, 3.7%) y en el segundo/tercer trimestre, 2.8% (2.4, 3.2%). Entre mujeres embarazadas en la población de referencia, la tasa prevalente de defectos de nacimiento es 2.7%. El Registro Antirretroviral del Embarazo no muestra un mayor riesgo de defectos de nacimiento importantes para la lamivudina en comparación con la tasa prevalente.

## Datos Preclínicos de Seguridad

### Carcinogenicidad, Mutagenicidad

La lamivudina no fue mutagénica en pruebas bacterianas pero, al igual que muchos análogos de nucleósido, mostró actividad en un ensayo citogenético *in vitro* y en el ensayo en linfoma de ratón. La lamivudina no fue genotóxica *in vivo*, a dosis que produjeron concentraciones plasmáticas aproximadamente 40 a 50 veces superiores a los niveles plasmáticos clínicos anticipados. Como en las pruebas *in vivo* no se pudo confirmar la actividad mutagénica *in vitro* de la lamivudina, se concluye que 3TC no debe representar un riesgo genotóxico para los pacientes sometidos al tratamiento.

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo, realizados con lamivudina administrada vía oral en ratas y ratones, no mostraron potencial carcinogénico alguno.

### Toxicología en la Reproducción

Los estudios de reproducción realizados en animales no han mostrado indicios de teratogenicidad, ni mostraron efectos en la fertilidad de machos o hembras. La lamivudina produjo pequeños aumentos en la pérdida embrionaria temprana, cuando se administró a conejas preñadas, a niveles de exposición comparables a los alcanzados en los humanos. Sin embargo, no hubo indicios de pérdida embrionaria en ratas expuestas a niveles aproximadamente 35 veces superiores a la exposición clínica (con base en la  $C_{máx}$ ).

### Toxicología en Animales

En los estudios de toxicidad, realizados en animales, la administración de dosis muy elevadas de lamivudina no se asoció con ningún tipo de toxicidad en órganos importantes. Las reducciones en los recuentos de eritrocitos y neutrófilos se identificaron como los efectos con una mayor probabilidad de ser clínicamente importantes.

## Características Farmacéuticas

### Lista de Excipientes

#### Solución Oral

Sacarosa (al 20% p/v)

Hidroxibenzoato de metilo

Hidroxibenzoato de propilo

Ácido cítrico anhidro

Propilenglicol

Citrato de sodio

Sabor artificial a fresa

Sabor artificial a plátano

Agua (purificada).

#### Tabletas

Núcleo de la tableta: celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón Tipo A, estearato de magnesio.

Película de recubrimiento de las tabletas blancas: hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, óxido de hierro negro (E172) (sólo las tabletas de 300mg), macrogol, polisorbato 80.

Película de recubrimiento de las tabletas rojas: rojo opadry, Hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, rojo allura, amarillo sunset.

### Incompatibilidades

Ninguna comunicada.

### Vida de Anaquel

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

## Precauciones Especiales de Almacenamiento

No almacenar la formulación 3TC en solución oral a temperaturas superiores a 25°C. Desechar la solución oral 3TC un mes después de abrir el frasco por primera vez.

No almacenar la formulación 3TC en tabletas a temperaturas superiores a 30°C.

## Naturaleza y Contenido del Empaque

### Solución Oral

Cajas de cartón que contienen un frasco blanco de polietileno de alta densidad (HDPE) con 10 mg/ml de solución oral 3TC, con cierre a prueba de niños. En el empaque también se incluye una jeringa dosificadora, de 10 ml de capacidad, y un adaptador.

### Tabletas

Cajas de cartón que contienen tabletas dentro de un frasco blanco de polietileno de alta densidad (HDPE), con cierre a prueba de niños.

## Instrucciones para su Uso/Manejo

La jeringa dosificadora oral que se suministra en el empaque debe emplearse para medir con exactitud la dosis prescrita de 3TC en solución oral.

1. Retire la tapa del frasco.
2. Sostenga el frasco con firmeza y presione el adaptador de plástico hacia el cuello del frasco.
3. Inserte la jeringa firmemente dentro del adaptador.
4. Invierta el frasco.
5. Jale el émbolo de la jeringa hasta extraer la cantidad correcta.
6. Voltee el frasco a su posición normal y retire la jeringa del adaptador.
7. Vuelva a colocar la tapa en el frasco y ciérrelo herméticamente.
8. Administre la dosis en la boca, colocando la punta de la jeringa contra el interior de la mejilla. Empuje lentamente el émbolo, dando tiempo a que se vaya deglutiendo el medicamento. Si el chorro se lanza con fuerza hacia la parte posterior de la garganta, se puede provocar ahogamiento.
9. Después de utilizar la jeringa, no debe dejarla insertada en el frasco y debe lavarse muy bien con agua limpia.

No todas las presentaciones se encuentran disponibles en todos los países.

## Versión GDS24/IP12 Fecha de emisión 14 de mayo de 2018

Las marcas registradas son propiedad o están bajo licencia del grupo de compañías de Viiv Healthcare.