FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

- Lamivudina Normon 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
- Lamivudina Normon 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de lamivudina Normon 150 mg contiene:
Lamivudina (D.O.E.) ..... 150 mg.
Cada comprimido de lamivudina Normon 300 mg contiene:
Lamivudina (D.O.E.) ..... 300 mg.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Lamivudina Normon 150 mg: de color blanco o casi blanco, alargados y biconvexos.

Lamivudina Normon 300 mg: de color gris, alargados y biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Lamivudina Normon está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado para el tratamiento de adultos y niños infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar por un médico con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

Lamivudina puede administrarse con o sin alimentos.

Para asegurar la administración completa de la dosis, los comprimidos se deben tragar, preferiblemente, sin partir.

Lamivudina también está disponible en solución oral para niños mayores de 3 meses de edad y un peso inferior a 14 kg o para pacientes que no son capaces de tragar los comprimidos (ver sección 4.4).

Los pacientes que cambien entre la solución oral de lamivudina y los comprimidos de lamivudina deben seguir las recomendaciones de dosificación que son especificas para cada formulación (ver sección 5.2).

Alternativamente, para pacientes que no pueden tragar comprimidos, los comprimidos pueden triturarse y añadirse a una pequeña cantidad de comida semi-sólida o de líquido y toda la mezcla se debe ingerir inmediatamente (ver sección 5.2).

Adultos, adolescentes y niños (de al menos 25 kg de peso*)*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La dosis recomendada de lamivudina es 300 mg al día. Esta dosis puede ser administrada como 150 mg dos veces al día o como 300 mg una vez al día (ver sección 4.4).
El comprimido de 300 mg sólo es adecuado para la pauta de una vez al día.

Niños (con un peso menor de 25 kg):

Se recomienda ajustar la dosis de lamivudina de acuerdo a las franjas de peso.

Niños entre un peso mayor o igual a 20 kg y menos de 25 kg: La dosis recomendada es de 225 mg al día, 75 mg tomados por la mañana y 150 mg tomados por la noche ó 225 mg una vez al día. Al no poder dividirse los comprimidos de 150 mg en dosis iguales, no se recomienda el uso de Lamivudina Normon en este grupo de población.

Niños entre un peso de 14 kg y menos de 20 kg: La dosis recomendada es de 150 mg (un comprimido) tomados una vez al día. Lamivudina también se puede tomar como 75 mg tomados dos veces al día pero no es posible con Lamivudina Normon al no poder dividirse los comprimidos de 150 mg en dosis iguales.

Niños menores de tres meses de edad: Los escasos datos disponibles son insuficientes para proponer recomendaciones posológicas específicas (ver sección 5.2).
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 disponen de datos específicos; sin embargo, se recomienda tener un cuidado especial en este grupo de edad 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 grave, debido al descenso del aclaramiento. Por ello, en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min se debe ajustar la dosis usando la presentación de solución oral de lamivudina (ver tablas).

Recomendaciones de posología – Adultos, adolescentes y niños (de al menos 25 kg de peso):

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	**Primera dosis**	**Dosis de mantenimiento**
≥ 50	300mg o 150 mg	300 mg una vez al día o l50 mg dos veces al día
30 < 50	150 mg	150 mg una vez al día
< 30	Cuando se necesiten dosis menores de 150 mg, se recomienda el uso de la solución oral	
15 a <30	150 mg	100 mg un
5 a <15	150 mg	50 mg una
<5	50 mg	25 mg una

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No hay datos disponibles sobre el uso de lamivudina en niños con insuficiencia renal. Basándonos en la asunción de que el aclaramiento de creatinina y lamivudina están correlacionados de forma similar tanto en los niños como en los adultos, se recomienda que la dosis en niños con insuficiencia renal se reduzca de acuerdo a su aclaramiento de creatinina en la misma proporción que en adultos. En los pacientes pediátricos de al menos tres meses de edad y peso menor de 25 kg, que presenten insuficiencia renal, la solución oral puede ser la formulación más apropiada para conseguir la dosis recomendada.

Recomendaciones de posología - Niños de al menos 3 meses y que pesan menos de 25 kg:

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

Insuficiencia hepática: Los datos obtenidos en pacientes con alteración hepática moderada a grave muestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática. De acuerdo a estos datos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, si no va acompañada de insuficiencia renal.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda el uso de lamivudina Normon como monoterapia.

Insuficiencia renal: En pacientes con alteración renal moderada a grave, la semivida plasmática terminal de lamivudina aumenta, debido a una disminución del aclaramiento, por consiguiente, la dosis deberá ajustarse (ver sección 4.2).

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

Infecciones oportunistas: Los pacientes que reciben lamivudina Normon o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH y, por consiguiente, deberán permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Pancreatitis: Raramente han aparecido casos de pancreatitis. Sin embargo, no está claro si estos casos se debieron al tratamiento antirretroviral o a la enfermedad por VIH subyacente. El tratamiento con lamivudina Normon deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anormalidades de laboratorio indicativos de pancreatitis.

Disfunción mitocondrial tras la exposición in utero: Los análogos de nucleósidos y nucleótidos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos in utero y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.***Peso y parámetros metabólicos*:** Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guias de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada, en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis jirovecii.* Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el contexto de una reactivación inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

Enfermedad hepática: Si se utiliza lamivudina concomitantemente para el tratamiento del VIH y de la hepatitis B, se dispone de información adicional relacionada con el empleo de lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B en la ficha técnica de Lamivudina.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretrovírica combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antivírico concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la información relevante del producto para estos fármacos.

Si se interrumpe el tratamiento con lamivudina Normon en pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB, ya que la retirada del tratamiento con lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis (véase la ficha técnica de Lamivudina).

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anormalidades de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado, y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento (ver sección 4.8).

***Población pediátrica**:* en un estudio realizado en pacientes pediátricos (ver sección 5.1 ensayo ARROW), se notificaron tasas más bajas de supresión virológica y mayor frecuencia de resistencia viral en los niños que recibieron la solución oral de Lamivudina en comparación con los que recibieron la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

formulación en comprimidos. Siempre que sea posible se recomienda que los niños tomen preferiblemente la formulación de Lamivudina en comprimidos.

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

***Interacciones medicamentosas**:* Lamivudina no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina o medicamentos que contengan emtricitabina (ver sección 4.5).

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina (ver sección 4.5).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

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

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; 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 sección 4.2). Lamivudina carece de efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante está justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente. Debe evitarse la administración de lamivudina con dosis elevadas de cotrimoxazol para el tratamiento de neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) y toxoplasmosis.

Deberá considerarse la posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, particularmente cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa vía el sistema de transporte catiónico orgánico, por ej. trimetoprima. Otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan solamente en parte por este mecanismo, no mostrando interaccionar con lamivudina. Los análogos de los nucleósidos (por ej. didanosina y zalcitabina) como zidovudina, no se eliminan por este mecanismo, siendo improbable que interaccionen con lamivudina.

Se observó un modesto incremento de la $C_{máx}$ (28%) de zidovudina cuando se administró con lamivudina, no obstante la exposición general (AUC) no se modifica significativamente. Zidovudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética de lamivudina (ver sección 5.2).

Debido a similitudes, Lamivudina no se debe administrar de forma concomitante con otros análogos de citidina, como emtricitabina. Por otro lado, Lamivudina no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina (ver sección 4.4).

La lamivudina *in vitro* inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando 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 sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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∞) y del 28%, 52% y 55% en la Cmax de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, se debe evitar la administración conjunta crónica de Lamivudina con medicamentos que contengan sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej. xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Considere una monitorización más frecuente de la carga viral del VIH-1 (ver sección 4.4) cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Los estudios realizados en animales con lamivudina mostraron un aumento en las muertes embrionarias tempranas en conejos, pero no en ratas (ver sección 5.3). 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 fetal/neonatal. Lamivudina se puede utilizar durante el embarazo si es clínicamente necesario. En base a esos datos, el riesgo malformativo es poco probable 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 sección 4.4).
Lactancia: Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas frente al VIH, se puede determinar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH son muy bajas (< 4% de las concentraciones séricas maternas) y éstas disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad. Se recomienda que las mujeres que conviven con el VIH no den el pecho a sus hijos para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad: Estudios en animales mostraron que lamivudina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.8. Reacciones adversas

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

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 (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/l0), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), raras (>1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Poco frecuentes: Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia. *Muy raras:* Aplasia eritrocitaria pura.

Trastornos del metabolismo y la nutrición
Muy raras: Acidosis láctica.

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: Dolor de cabeza, insomnio.
Muy raras: Neuropatía periférica (o parestesia).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Frecuentes: Tos, síntomas nasales.

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea.
Raras: Pancreatitis. Aumento de la amilasa en suero.

Trastornos hepatobiliares:
Poco frecuentes: Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT).
Raras: Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: Erupción, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Poco frecuentes: Artralgia, alteraciones musculares.
Raras: Rabdomiolisis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: Fatiga, letargo, fiebre.

Con el uso de análogos de nucleósidos se ha comunicado la aparición de casos de acidosis láctica, a veces fatales, generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática graves (ver sección 4.4).

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Al inicio de la tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); durante la reconstrucción inmune sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Población pediátrica
En el ensayo ARROW (COL105677) se incluyeron 1.206 pacientes pediátricos infectados por el VIH de edades comprendidas entre los 3 meses y los 17 años de edad, 669 de ellos recibieron abacavir y lamivudina tanto una como dos veces al día (ver sección 5.1). No se han identificado otros problemas de seguridad en sujetos pediátricos ya sean tratados una o dos veces al día, comparado con 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

La administración, de dosis muy elevadas de lamivudina, en estudios de toxicidad aguda con animales, no causó toxicidad en órgano alguno. No se han identificado signos o síntomas específicos tras una sobredosis aguda con lamivudina, aparte de los enumerados como reacciones adversas.
En caso de sobredosis, se vigilará al paciente y se aplicará el tratamiento de soporte estándar que se requiera. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque ello no se ha estudiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: análogo de nucleósido, código ATC – J05A F05.

Mecanismo de acción

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

Resistencia

La resistencia del VIH-l a lamivudina implica el desarrollo de un cambio de aminoácido en M184V cerca del centro activo de la transcriptasa inversa viral (TI). Esta variante se produce tanto *in vitro* como en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con terapia antirretroviral que incluye lamivudina. Los mutantes M184V presentan una sensibilidad a lamivudina muy reducida y una capacidad replicativa viral disminuida *in vitro.* Estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a zidovudina pueden convertirse en sensibles a zidovudina cuando adquieren resistencia a lamivudina simultáneamente. Sin embargo, la relevancia clínica de dichos hallazgos sigue sin estar bien definida.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los datos *in vitro* disponibles sugieren que a pesar del desarrollo de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina como parte de la terapia 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 fiables al respecto. En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTI activos que mantener el tratamiento con lamivudina. Por tanto, a pesar de la aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina sólo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros INTI activos.

La resistencia cruzada conferida por la TI M184V es limitada dentro de la clase de fármacos antirretrovirales análogos de nucleósidos. Zidovudina y estavudina mantienen su actividad antirretroviral frente a VIH-l resistentes a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral frente a VIH-l resistente a lamivudina únicamente con la mutación M184V. La mutante TI M184V muestra un descenso < 4 veces en la sensibilidad a didanosina; se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* no han sido estandarizadas y los resultados pueden variar dependiendo de factores metodológicos.

Lamivudina manifiesta baja citotoxicidad hacia linfocitos de sangre periférica, líneas celulares conocidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y hacia una gran variedad de células progenitoras de médula ósea *in vitro.*

Eficacia clínica y seguridad

En ensayos clínicos, lamivudina en combinación con zidovudina ha demostrado una reducción en la carga viral VIH-1 e incrementos en el recuento de células CD4. Los datos correspondientes a los parámetros de eficacia indican que lamivudina en combinación con zidovudina, da lugar a una reducción significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad.

Los estudios clínicos evidencian que lamivudina más zidovudina retrasan la aparición de aislados resistentes a zidovudina en pacientes sin terapia antirretroviral previa.

Lamivudina ha sido extensamente empleada como parte de la terapia combinada antirretroviral junto a otros agentes antirretrovirales de la misma clase (INTI) o de diferentes clases (IPs, no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa).

La evidencia clínica de un ensayo 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 recibieron lamivudina en solución oral junto con otras soluciones orales de antirretrovirales en los ensayos clínicos 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 sección 5.2).

El tratamiento antirretroviral múltiple que incluye lamivudina se ha mostrada eficaz en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve) así como en pacientes que presentan virus con las mutación M184V.

Continúa investigándose la relación entre la sensibilidad *in vitro* del VIH a lamivudina y su respuesta clínica al tratamiento que contienen lamivudina.

Lamivudina a dosis de 100 mg una vez al día también se ha mostrado eficaz para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el VHB. Sin embargo, para el tratamiento de la infección por el VIH únicamente ha mostrado eficacia una dosis diaria de lamivudina de 300 mg (en combinación con otros agentes antirretrovirales).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

A*dministración una vez al día (300 mg una vez al día):* un estudio clínico ha demostrado no inferioridad entre las pautas de lamivudina una vez al día y lamivudina dos veces al día. Estos resultados se obtuvieron en una población tratada por primera vez, que constaba principalmente de pacientes infectados por el VIH asintomáticos (estadío A según el CDC).

Población pediátrica: dentro de un ensayo aleatorio, controlado, multicéntrico de pacientes pediátricos infectados por el VIH se llevó a cabo una comparación aleatoria de un régimen posológico que incluía una toma al día frente dos tomas al día de abacavir y lamivudina. En el ensayo ARROW (COL105677) participaron 1.206 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 3 meses y los 17 años de edad, a los que se les administró una pauta posológica en base a su peso, tal y como recomiendan las pautas de tratamiento de la Organización Mundial de la Salud (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*). Después de 36 semanas en un régimen que incluía lamivudina y abacavir dos veces al día, 669 sujetos elegibles fueron asignados al azar para continuar bien con un régimen de dos tomas al día o bien para cambiar a un régimen de abacavir y lamivudina de una vez al día durante por lo menos 96 semanas. Cabe destacar, que en este estudio no existen datos clínicos disponibles en niños menores de un año de edad. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Respuesta virológica basada en menos de 80 copias/ml de ARN VIH-1 plasmático en la semana 48 y en la semana 96 del régimen de una vez al día frente al régimen aleatorizado de abacavir + lamivudina dos veces al día de ARROW (observado en análisis)

	Dos veces al día N (%)	**Una vez al día N (%)**
Semana 0 (Después ≥36 semanas de tratamiento)		
ARN 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 95% -11,5% a +1,9%); p=0,16	
Semana 48		
ARN 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 95% -8,4% a +5,2%); p=0,65	
Semana 96		
ARN 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 95% -9,3% a +4,7%); p=0,52	

En un estudio farmacocinético (PENTA 15) cuatro sujetos menores de 12 meses de edad virológicamente controlados cambiaron la pauta posológica de abacavir y lamivudina solución oral de dos veces al día a una vez al día. Tres sujetos tuvieron una carga viral indetectable y uno tuvo 900 copias/ml de ARN-VIH en la semana 48. No se observaron problemas de seguridad en estos sujetos.
El grupo que recibió abacavir y lamivudina una vez al día demostró ser no inferior al grupo que recibió abacavir y lamivudina dos veces al día de acuerdo al margen de no inferioridad especificado previamente de -12%, para la variable principal de menos de 80 c/ml en la semana 48, así como en la semana 96 (variable secundaria) y todos los demás umbrales probados (<200c/ml, <400c/ml, <1.000c/ml), los cuales cayeron todos dentro de este margen de no inferioridad. Las pruebas de heterogeneidad de una

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

vez frente a dos veces al día de los análisis de subgrupos, demostraron un efecto no significativo de sexo, edad o carga viral en la asignación al azar. Las conclusiones apoyaron 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 pauta posológica en solución en cualquier momento	14/26 (54)	15/30 (50)
Toda pauta posológica basada únicamente en comprimidos	236/305 (77)	222/305 (73)
Semana 96		
Cualquier pauta posológica en solución en cualquier momento	13/26 (50)	17/30 (57)
Toda pauta posológica basada 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 tasasde supresión antiviral observadas en estos pacientes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Lamivudina se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal y la biodisponibilidad de lamivudina por vía oral en adultos está normalmente entre 80% y 85%. Tras la administración por vía oral, el tiempo medio (t_{max}) hasta las concentraciones séricas máximas (C_{max}) es de aproximadamente 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 µg/ml (24%) y 0,09 µg/ml (27%), respectivamente. El AUC medio (CV) durante un intervalo de dosificación de 12 horas es de 4,7 µg.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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

estado de equilibrio y el AUC a las 24 horas son de 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) y 8,9 µg.h/ml (21%), respectivamente.

Se ha demostrado que 300 mg de lamivudina administrados una vez al día, en estado estacionario, son farmacocinéticamente equivalentes, a 150 mg de lamivudina administrados dos veces al día en lo que respecta a la AUC_{24} y C_{max} del trifosfato intracelular, en 60 voluntarios sanos adultos.

Se han observado diferencias en la absorción entre adultos y poblaciones pediátricas (ver Poblaciones especiales).

La administración de lamivudina con alimentos da lugar a un retraso 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.

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

La coadministración de zidovudina da lugar a un aumento del 13% de la exposición de zidovudina y a un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos. Se considera que esto carece de significación para la seguridad del paciente y, por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis.

Distribución
Según los estudios realizados por vía intravenosa, el volumen medio de distribución es 1,3 1/kg..

Los escasos datos de los que se dispone muestran que lamivudina penetra en el sistema nervioso central y alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR). La relación media LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2-4 horas de la administración oral fue aproximadamente 0,12. El verdadero grado de penetración o relación con la eficacia clínica es desconocido.

Biotransformación

La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros medicamentos es baja, debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5-10%) y a la baja unión a proteínas plasmáticas.

Eliminación
El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (> 70%) vía sistema de transporte catiónico orgánico.

El aclaramiento de lamivudina inalterada tiene lugar predominantemente por excreción renal.

La semivida de eliminación observada es 5 a 7 horas.

La semivida plasmática de lamivudina tras la administración oral es de 18 a 19 horas y la fracción activa, lamivudina trifosfato intracelular, tiene una semivida terminal prolongada en la célula (de 16 a 19 horas).

Linealidad/No linealidad
Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión limitada a la principal proteína plasmática, la albúmina (< 16% - 36% a albúmina sérica en estudios *in vitro*).

Poblaciones especiales

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Insuficiencia renal: Los estudios realizados con pacientes con alteración renal muestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. El régimen posológico recomendado para pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min se indica en la sección de posología (ver sección 4.2).

Una interacción con trimetoprima, un constituyente de cotrimoxazol, causa un aumento del 40% en la exposición a lamivudina a dosis terapéuticas. Esto no requiere ajustar la dosis, a menos que el paciente tenga además una alteración renal (ver sección 4.5 y 4.2). La administración de cotrimoxazol con lamivudina a pacientes con alteración renal deberá evaluarse cuidadosamente.

Niños: La biodisponibilidad absoluta (aproximadamente 58-66%) se redujo en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. En niños, la administración de comprimidos administrados de forma concomitante con otros antirretrovirales en comprimidos provoca mayores AUC_{∞} y C_{max} de lamivudina en plasma que cuando se administra la solución oral de forma concomitante con otros antirretrovirales en solución oral. Los niños que reciben la solución oral de lamivudina de acuerdo a la pauta posológica recomendada logran una exposición plasmática a lamivudina dentro del rango de valores observado en adultos. Los niños que reciben comprimidos orales de lamivudina de acuerdo a la pauta posológica recomendada logran una mayor exposición plasmática a lamivudina que los niños que reciben la solución oral, debido a que con los comprimidos se administran mayores dosis mg/kg y la formulación en comprimidos tiene una mayor biodisponibilidad (ver sección 4.2). Los estudios farmacocinéticos en pediatría han demostrado, tanto con la solución oral como con los comprimidos, que la dosis administrada una vez al día y la dosis administrada dos veces al día proporcionan un AUC0-24 equivalente, para una misma dosis total diaria.

Existen escasos datos farmacocinéticos para pacientes menores de tres meses de edad. En neonatos de una semana de edad, el aclaramiento de lamivudina oral se redujo en comparación con otros pacientes pediátricos, y probablemente sea debido a que tienen una función renal inmadura y una absorción variable. Por ello, para lograr una exposición similar que en adultos y en pacientes pediátricos, una dosis apropiada para neonatos es de 4mg/kg/día.

Los valores de filtración glomerular sugieren que para lograr una exposición similar que en adultos y en otros pacientes pediátricos, una dosis apropiada para niños de seis semanas de edad y mayores podría ser 8 mg/kg/día.

Los datos farmacocinéticos derivados de tres estudios farmacocinéticos (PENTA 13, PENTA 15 y subestudio ARROW PK) incluyeron niños menores de 12 años de edad. Los datos se muestran en la tabla siguiente: :

Resumen del AUC (0-24) (µg.h/ml) de lamivudina en plasma en estado de estacionario y las comparaciones estadísticas para administraciones orales de una vez y dos veces al día a través de estudios

Estudio	**Grupo de edad**	**Media geométrica de un régimen de lamivudina de 8 mg/kg una vez al día (IC 95%)**	**Media geométrica de un régimen de lamivudina de 4 mg/kg dos veces al día (IC 95%)**	**Ratio Medio GLS comparando una vez frente dos veces al día (IC 90%)**
Parte 1 Subestudio ARROW PK	De 3 a 12 años	13,0	12,0	1,09
	(N=35)	(11,4; 14,9)	(10,7; 13,4)	(0,979; 1,20)
PENTA 13	De 2 a 12 años	9,80	8,88	1,12
	(N=19)	(8,64; 11,1)	(7,67; 10,3)	(1,03; 1,21)
PENTA 15	De 3 a 36 meses	8,66	9,48	0,91

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	(N=17)	(7,46; 10,1)	(7,89; 11,40)	(0,79; 1,06)

En el estudio PENTA 15, las medias geométricas del AUC (0-24) (IC 95%) de lamivudina en plasma de los 4 sujetos menores de 12 meses de edad que cambiaron de un régimen posológico de dos veces al día a una vez al día (ver sección 5.1) fueron 10,31 (6,26; 17,0) µg.h/ml en el régimen de una vez al día y 9,24 (4,66; 18,3) µg.h/ml en el régimen de dos veces al día.

Embarazo: Tras la administración oral, la farmacocinética de lamivudina en mujeres que están al final del embarazo es parecida a mujeres que no están embarazadas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La administración de lamivudina en los estudios de toxicidad con animales a dosis elevadas no se asoció con toxicidad en ningún órgano principal. 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 importantes apreciados fueron una reducción en el recuento de eritrocitos y neutropenia.

Lamivudina no fue mutagénica en los ensayos con bacterias pero, como muchos análogos de nucleósidos, mostró actividad en un ensayo citogenético *in vitro* y en el ensayo de linfoma en ratón. Lamivudina no fue genotóxica *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas de alrededor de 40-50 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos previstos. Como la actividad mutagénica *in vitro* de lamivudina no pudo confirmarse en las pruebas *in vivo*, se concluye que lamivudina no constituiría un riesgo de aparición de genotoxicidad en pacientes sometidos a tratamiento.

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

Los resultados de los estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados con ratas y ratones mostraron la ausencia de potencial carcinogénico relevante para el hombre.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimidos recubiertos con película de 150 mg:

Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina
Almidón glicolato sódico
Estearato de magnesio
Recubrimiento:
Dióxido de titanio (E-171)
Hipromelosa
Macrogol 6000

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Comprimidos recubiertos con película de 300 mg:

Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón sódico
Estearato de magnesio
Recubrimiento:
Dióxido de titanio (E-171)
Hipromelosa
Macrogol 6000
Óxido de hierro negro (E-172)
Óxido de hierro rojo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Lamivudina Normon 150 mg: los comprimidos se presentan en blister de PVC/Aluminio. Envase conteniendo 60 comprimidos.

Lamivudina Normon 300 mg: los comprimidos se presentan en blister de PVC/Aluminio. Envase conteniendo 30 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios