

## 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.

Excipientes: Almidón glicolato sódico (de patata), 5 mg.

Cada comprimido de lamivudina NORMON 300 mg contiene:

Lamivudina (D.O.E.) ..... 300 mg.

Excipientes: Almidón glicolato sódico (de patata), 10 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 terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de adultos y niños infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

#### 4.2. Posología y forma de administración

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

Lamivudina NORMON puede administrarse con o sin alimentos.

#### **Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad:**

La dosis recomendada de lamivudina NORMON es 300 mg al día. Esta dosis puede administrarse 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.

Los pacientes que se cambian a la pauta de una vez al día deberían tomar 150 mg dos veces al día y cambiar a 300 mg una vez al día la mañana siguiente. Cuando se prefiere una pauta de una vez al día por la noche, debería tomar 150 mg de lamivudina NORMON sólo en la primera mañana, seguido de 300 mg por la noche. Cuando se vuelve al régimen de dos veces al día los pacientes deberían completar los días de tratamiento y comenzar con 150 mg dos veces al día la mañana siguiente.

#### **Niños (menores de 12 años):**

Se recomienda la administración de lamivudina NORMON en función de grupos de peso ya que una dosis tan precisa no puede conseguirse con esta formulación. Este régimen de dosificación para pacientes pediátricos de al menos 30 kg se basa principalmente en modelos farmacocinéticos, con datos de apoyo de ensayos clínicos.

*Niños de al menos 30 kg de peso:* debe tomarse la dosis de adultos de 150 mg dos veces al día.

*Para niños menores de 12 años y de menos de 30 kg de peso:* esta formulación no es la apropiada para alcanzar la dosis óptima.

*Menores de tres meses de edad:* los limitados datos disponibles son insuficientes para proponer recomendaciones posológicas específicas (ver sección 5.2).

#### **Alteración renal:**

Las concentraciones de lamivudina aumentan en pacientes con alteración renal moderada a grave, debido a una disminución del aclaramiento. Para pacientes cuyo aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/minuto no es adecuada la administración de esta forma farmacéutica.

*Recomendaciones de posología - Adultos y adolescentes de al menos 30 kg de peso:*

<b>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</b>	<b>Primera dosis</b>	<b>Dosis de mantenimiento</b>
≥ 50	150 mg	150 mg dos veces al día
30 a < 50	150 mg	150 mg una vez al día
< 30	No se recomienda el uso de esta forma farmacéutica	

No se dispone de datos acerca del uso de lamivudina en niños con alteración renal. Asumiendo que el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de lamivudina se correlacionan de forma parecida en niños y adultos, se recomienda que la posología para niños con alteración renal sea reducida en función de su aclaramiento de creatinina en la misma proporción que en adultos.

*Recomendaciones de posología - Niños de al menos 3 meses y que pesan menos de 30 kg:*

<b>Aclaramiento de creatinina (ml/min)</b>	<b>Primera dosis</b>	<b>Dosis de mantenimiento</b>
≥ 50	4 mg/kg	4 mg/kg dos veces al día
30 a < 50	4 mg/kg	4 mg/kg una vez al día
15 a < 30	4 mg/kg	2,6 mg/kg una vez al día
5 a < 15	4 mg/kg	1,3 mg/kg una vez al día
< 5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg una vez al día

#### **Alteración hepática:**

Los datos obtenidos en pacientes con alteración hepática moderada a grave demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática. Según estos datos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática moderada o grave a menos que esté acompañada de alteración renal.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda el uso de lamivudina NORMON como monoterapia.

**Alteración 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.

**Transmisión del VIH:** Deberá informarse a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo lamivudina, no ha demostrado prevenir el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por contacto sexual o contaminación con sangre. Deberá continuarse tomando las precauciones apropiadas.

**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 anomalías de laboratorio indicativos de pancreatitis.

**Acidosis láctica:** Con el uso de análogos de nucleósidos se ha comunicado la aparición de acidosis láctica generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática. Los síntomas iniciales (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora).

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

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

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

Deberá tenerse precaución cuando se administren análogos de nucleósidos a pacientes (en especial, mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes con hepatitis C concomitante y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial.

Los pacientes que tienen un riesgo mayor deberán ser vigilados estrechamente.

**Disfunción mitocondrial:** Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleótido y de nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósido. Los principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier

niño expuesto *in utero* a análogos de nucleótido o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, deben someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones actuales nacionales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

**Lipodistrofia:** La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTI). Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado (ver sección 4.8).

**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:** 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 de acuerdo a la práctica clínica habitual, ya que la retirada de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

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).

**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.

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de zalcitabina cuando ambos medicamentos se utilizan al mismo tiempo. Por lo tanto no se recomienda la utilización de lamivudina NORMON en combinación con zalcitabina.

No se recomienda la administración conjunta de lamivudina con foscarnet o ganciclovir por vía intravenosa.

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).

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

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

**Embarazo:** No se ha determinado la seguridad de lamivudina en el embarazo en humanos. Los estudios de reproducción con animales no han mostrado evidencia de teratogenicidad y mostraron la ausencia de efecto sobre la fertilidad en machos o hembras. Lamivudina induce la muerte precoz de los embriones cuando se administra a conejas preñadas, con niveles de exposición comparables a los alcanzados en el hombre. En seres humanos, conforme a la transmisión pasiva de lamivudina a través de la placenta, las concentraciones de lamivudina en suero de bebés al nacer fueron similares a las alcanzadas en suero materno y de cordón umbilical en el parto.

Aunque los estudios de reproducción con animales no siempre predicen la respuesta en humanos, no se recomienda la administración durante los tres primeros meses de embarazo.

**Lactancia:** Después de administrarse por vía oral, lamivudina se excretó en leche materna en concentraciones similares a las halladas en suero. Como lamivudina y el virus pasan a la leche materna, se recomienda que las madres que toman lamivudina NORMON no amamenten a sus niños. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus niños bajo ninguna circunstancia, a fin de evitar la transmisión del VIH.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

#### 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 ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), 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 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).

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

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia (ver sección 4.4).



Al inicio de la terapia antirretroviral combinada, 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); sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

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).

#### 4.9. Sobredosis

La administración, en estudios de toxicidad aguda con animales, de dosis muy elevadas de lamivudina no causó toxicidad en órgano alguno. Se dispone de datos limitados 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 después de tal sobredosis.

En caso de sobredosis, se vigilará al paciente y se aplicará el tratamiento de soporte estándar que se requiera. Ya 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.

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). Es metabolizada 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 inhibitoria selectiva frente a la replicación del VIH-1 y VIH-2 *in vitro*, también es activo frente a aislados clínicos de VIH resistentes a zidovudina. Lamivudina en combinación con zidovudina presenta actividad sinérgica anti-VIH frente a aislados clínicos en cultivo celular.

La resistencia del VIH-1 a 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.

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-1 resistentes a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistente a lamivudina únicamente con la mutación M184V. La mutante TI M184V muestra un descenso < 4 veces en la sensibilidad a didanosina y zalcitabina; 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*.

### Experiencia clínica:

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 terapia 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 del VIH a lamivudina y zidovudina y su respuesta clínica al tratamiento que contienen lamivudina/zidovudina.

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).

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

*Administración una vez al día (300 mg una vez al día):* un estudio clínico ha demostrado no inferioridad entre las pautas de 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).

## 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 ( $t_{\text{máx}}$ ) hasta las concentraciones séricas máximas ( $C_{\text{máx}}$ ) 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  $C_{\text{máx}}$  y la  $C_{\text{min}}$  medias (CV) en el estado de equilibrio de lamivudina en plasma son de 1,2  $\mu\text{g/ml}$  (24%) y 0,09  $\mu\text{g/ml}$  (27%), respectivamente. El AUC medio (CV) durante un intervalo de dosificación de 12 horas es de 4,7  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (18%). A una dosis terapéutica de 300 mg una vez al día, la  $C_{\text{máx}}$  y la  $C_{\text{min}}$  medias (CV) en el estado de equilibrio y el AUC a las 24 horas son de 2,0  $\mu\text{g/ml}$  (26%), 0,04  $\mu\text{g/ml}$  (34%) y 8,9  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (21%), respectivamente.



El comprimido de 150 mg es bioequivalente con el comprimido de 300 mg y tiene una dosis proporcional a la de éste, en lo que respecta a  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $t_{m\acute{a}x}$ .

La administración de lamivudina con alimentos da lugar a un retraso de la  $t_{m\acute{a}x}$  y a una menor  $C_{m\acute{a}x}$  (reducida en un 47%). No obstante, el grado de absorción de lamivudina (basándose en el AUC) no se ve afectado.

No se considera que la administración de comprimidos triturados junto con una pequeña cantidad de comida semi-sólida o líquido afecte a la calidad farmacéutica, por lo que no se espera que pueda alterar la eficacia clínica. Esta conclusión esta basada en los datos farmacocinéticos 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 l/kg. La semivida de eliminación observada es 5 a 7 horas. 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.

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*).

Los limitados 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.

*Metabolismo:* La fracción activa, lamivudina trifosfato intracelular, presenta una prolongada semivida terminal en la célula (16 a 19 horas) en comparación con la semivida de lamivudina en plasma (5 a 7 horas). En 60 voluntarios sanos adultos, 300 mg de lamivudina una vez al día han demostrado ser farmacocinéticamente equivalentes en el estado de equilibrio a 150 mg de lamivudina dos veces al día en lo que respecta a la  $AUC_{24}$  y  $C_{m\acute{a}x}$  de trifosfato intracelular.

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

*Farmacocinética en niños:* En general, la farmacocinética de lamivudina en pacientes pediátricos es similar a la de adultos. No obstante, la biodisponibilidad absoluta (aproximadamente 55-65%) se redujo en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. Además, los valores del aclaramiento sistémico fueron mayores en los pacientes pediátricos más pequeños y disminuyeron con la edad, alcanzando los valores de adultos hacia los 12 años de edad. Debido a estas diferencias, la dosis recomendada de lamivudina en niños (de al menos tres meses y que pesan menos de 30 kg) es 4 mg/kg dos veces al día. Esta dosis alcanzará un

AUC<sub>0-12</sub> de entre aproximadamente 3.800 y 5.300 ng.h/ml). Recientes hallazgos indican que la exposición en niños menores de 6 años puede estar reducida en aproximadamente un 30% comparada con la exposición en otros grupos de edad. Se están esperando datos adicionales relacionados con este hecho. Los datos actualmente disponibles no sugieren que lamivudina sea menos eficaz en este grupo de edad.

Se dispone de datos limitados referentes a la farmacocinética en pacientes de menos de tres meses de edad. En neonatos de una semana de vida, el aclaramiento de lamivudina por vía oral se vio reducido en comparación con el de pacientes pediátricos, debiéndose probablemente a una función renal inmadura y a una absorción variable. Por consiguiente, con el fin de que la exposición en adultos y en pediatría sea similar, la dosis que se recomienda para neonatos es de 4 mg/kg/día. Las determinaciones de filtración glomerular indican que para conseguir una exposición similar en niños y en adultos, la dosis recomendada en niños a partir de las seis semanas de vida, podría ser de 8 mg/kg/día.

*Farmacocinética en el embarazo:* Después de administrarse por vía oral, la farmacocinética de lamivudina en el estadio último del embarazo fue similar a la de mujeres no 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.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

*Comprimidos recubiertos con película de 150 mg:*

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Almidón glicolato sódico (de patata)

Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Dióxido de titanio (E-171)

Hipromelosa

Macrogol 6000

*Comprimidos recubiertos con película de 300 mg:*

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina

Almidón glicolato sódico (de patata)

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 25°C.

## **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**

Octubre 2018