

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lamivudina Aurovitas 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de lamivudina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color gris, con forma de rombo, grabados con “Z26” por una cara y lisos por la otra cara. El tamaño es 17,5 mm x 8,6 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Lamivudina está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado, en adultos y niños con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

4.2. Posología y forma de administración

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

Lamivudina se puede administrar con o sin alimentos.

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

Puede estar disponible una 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).

Alternativamente, para pacientes que no pueden tragar comprimidos, los comprimidos se pueden triturar y añadirse a una pequeña cantidad de comida semisólida 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)

La dosis recomendada de lamivudina es de 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 el régimen de una vez al día.

Niños (con un peso menor de 25 kg)

Se recomienda ajustar la dosis de lamivudina comprimidos 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. Puede administrarse como 75 mg (medio comprimido de 150 mg) tomado por la mañana y 150 mg (un comprimido entero de 150 mg) tomado por la noche o 225 mg (un comprimido y medio de 150 mg) una vez al día.

Niños entre un peso de 14 kg y menos de 20 kg: La dosis recomendada es de 150 mg al día. Se puede administrar como 75 mg (medio comprimido de 150 mg) tomado dos veces al día o directamente 150 mg (un comprimido entero de 150 mg) tomado una vez al día.

Niños a partir de los tres meses de edad: Dado que no es posible conseguir una dosificación exacta con los comprimidos de 300 mg sin ranurar, en esta población de pacientes, se recomienda que se usen los comprimidos ranurados de lamivudina 150 mg, y seguir las correspondientes recomendaciones posológicas.

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

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 de la función renal y la alteración de los parámetros hematológicos.

Insuficiencia renal: Las concentraciones de lamivudina aumentan en pacientes con alteración renal de moderada a grave, debido a una disminución del aclaramiento. Por tanto, en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min se debe ajustar la dosis, utilizando la presentación en forma de solución oral de lamivudina (ver tablas).

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

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

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 de lamivudina están correlacionados de forma similar en niños y 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 pacientes pediátricos con insuficiencia renal, la solución oral de 10 mg/ml de lamivudina puede ser la formulación más apropiada para conseguir la dosis de mantenimiento recomendada.

Recomendaciones posológicas - Niños de al menos 3 meses y que pesen menos de 25 kg

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Primera dosis	Dosis de mantenimiento
≥ 50	8 mg/kg o 4 mg/kg	8 mg/kg una vez al día o 4 mg/kg dos veces al día
30 a <50	4 mg/kg	4 mg/kg una vez al día
15 a <30	4 mg/kg	2,6 mg/kg una vez al día
5 a <15	4 mg/kg	1,3 mg/kg una vez al día
<5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg una vez al día

Insuficiencia hepática: Los datos obtenidos en pacientes con alteración hepática de 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 un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de moderada o grave a menos que esté 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

A pesar de que se ha demostrado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

No se recomienda el uso de lamivudina como monoterapia.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, la semivida plasmática terminal de lamivudina aumenta debido a una disminución del aclaramiento y, por consiguiente, se debe ajustar la dosis (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 disoproxilo fumarato y abacavir, así como con tenofovir disoproxilo fumarato y didanosina en un régimen de una vez al día.

Infecciones oportunistas: Los pacientes que reciben lamivudina o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el VIH y, por tanto, deben 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 el VIH subyacente. El tratamiento con lamivudina se debe interrumpir inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anomalías de laboratorio indicativas de pancreatitis.

Disfunción mitocondrial tras la exposición in utero: Los análogos de nucleósidos y nucleótidos 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 nucleósidos y nucleótidos 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. Estos 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 el aumento 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 guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TARC) en pacientes infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria 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 del TARC. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo denominado PCP). 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) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Enfermedad hepática: Si se utiliza lamivudina concomitantemente para el tratamiento del VIH y de la hepatitis B, se dispone de información adicional relacionada con el empleo de lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B en la Ficha técnica de lamivudina 100 mg.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consultar también la información relevante del producto para estos medicamentos.

Si se interrumpe el tratamiento con lamivudina 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 de lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis (ver la Ficha técnica de lamivudina 100 mg).

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 deben 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 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 el VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, 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 cualquier 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).

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 casi total aclaramiento renal.

La administración de 160 mg de trimetoprim/800 mg de sulfametoxazol da lugar a un aumento en un 40 % de la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprim; 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 trimetoprim o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante está justificada, los pacientes deben ser vigilados clínicamente. Se debe evitar la administración concomitante de lamivudina con dosis elevadas de cotrimoxazol para el tratamiento de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) y toxoplasmosis.

Se debe considerar la posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados simultáneamente, en especial cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa a través del sistema de transporte catiónico orgánico, por ej. trimetoprim. Otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan solamente en parte por este mecanismo, no mostrando interacción con lamivudina. Los análogos de los nucleósidos (por ej. didanosina) como zidovudina, no se eliminan por este mecanismo, por lo que es improbable que interaccionen con lamivudina.

Se observó un modesto incremento de la $C_{\text{máx}}$ (28%) de zidovudina cuando se administró con lamivudina, sin embargo la exposición general (AUC) no se modifica significativamente. Zidovudina no tiene ningún efecto 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).

En el metabolismo de lamivudina no interviene el 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 dosis única de 300 mg de lamivudina solución oral dio lugar a reducciones dependientes de la dosis del 14%, 32% y 36% en la exposición a lamivudina (AUC_{∞}) y del 28%, 52% y 55% en la $C_{\text{máx}}$ 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. De acuerdo a esos datos, el riesgo de malformación 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

Después de administrarse por vía oral, lamivudina se excretó en la leche materna en concentraciones similares a las halladas en suero. 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 infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia, con el fin de 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 de los efectos 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 el 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y 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: Cefalea, 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 cutánea, alopecia.

Raras: Angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia, alteraciones musculares.

Raras: Rabdomiólisis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, malestar general, fiebre.

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

Síndrome de reactivación inmune

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

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por el 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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

En estudios de toxicidad aguda con animales, la administración de dosis muy elevadas de lamivudina no causó toxicidad en ningún órgano. 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 dichas sobredosis.

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 esto no se ha estudiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: análogo de nucleósidos, código ATC: J05AF05.

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). 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 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-1 a lamivudina implica el desarrollo de un cambio de un aminoácido M184V cerca del centro activo de la transcriptasa inversa viral (TI). Esta variante se produce tanto *in vitro* como en pacientes con infección por VIH-1 tratados con un tratamiento antirretroviral que incluya lamivudina. Los mutantes M184V presentan una sensibilidad muy reducida a lamivudina 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 del tratamiento antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy limitados y no permiten obtener conclusiones 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 mutación 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 mutación 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 las variables 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 retrasa la aparición de aislados resistentes a zidovudina en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo.

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

La evidencia clínica de un ensayo en pacientes pediátricos que recibieron lamivudina con otros medicamentos antirretrovirales (abacavir, nevirapina/efavirenz o zidovudina) ha mostrado 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 los comprimidos (ver la descripción de la experiencia clínica en población pediátrica (ensayo ARROW) y la sección 5.2).

El tratamiento antirretroviral múltiple que incluye lamivudina ha mostrado ser eficaz en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve), así como en pacientes que presentan virus con la mutación M184V.

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

Lamivudina a dosis de 100 mg una vez al día también ha sido eficaz para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el VHB (para detalles de los estudios clínicos, ver la ficha técnica de lamivudina 100 mg). 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 (estadio 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 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 frente a dos veces al día (Semana 0), aquellos pacientes que habían recibido formulaciones en comprimidos tuvieron una mayor tasa de supresión de la carga viral que los que recibieron cualquier formulación en solución 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 frente a dos veces al día de ARROW con ARN del VIH-1 plasmático <80 copias/ml: Análisis de subgrupos por formulación

	Dos veces al día ARN del VIH-1 plasmático <80 c/ml: n/N (%)	Una vez al día ARN del 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 del VIH-1 plasmático > 1.000 copias/ml. Se detectaron más casos de resistencia entre pacientes que habían recibido lamivudina en solución, en combinación con otras soluciones de antirretrovirales, en comparación con aquellos que recibieron dosis similares de formulación en comprimidos. Esto es consistente con las menores tasas de supresión antiviral observadas en estos pacientes.

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 ($t_{m\acute{a}x}$) hasta las concentraciones séricas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ medias (CV) en el

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.

El comprimido de 150 mg es bioequivalente y dosis-proporcional al comprimido de 300 mg en lo que respecta a la AUC_{∞} , $C_{m\acute{a}x}$, y $t_{m\acute{a}x}$.

En adultos, la administración de lamivudina en comprimidos es bioequivalente a lamivudina en solución oral con respecto al AUC_{∞} y $C_{m\acute{a}x}$.

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 $t_{m\acute{a}x}$ 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 semisólida o de líquido afecte a la calidad farmacéutica, por lo que no se espera que pueda alterar la eficacia clínica. Esta conclusión se basa en los datos fisicoquímicos y farmacocinéticos, y siempre y cuando el paciente ingiera inmediatamente el 100% del comprimido triturado.

La coadministración de zidovudina 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*).

Datos limitados 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 fracción activa, lamivudina trifosfato intracelular, tiene una semivida terminal prolongada en la célula (16 a 19 horas) comparada con la semivida plasmática de lamivudina (5 a 7 horas). En 60 voluntarios adultos sanos, lamivudina 300 mg una vez al día ha demostrado ser farmacocinéticamente equivalente en el estado de equilibrio a lamivudina 150 mg dos veces al día en lo que respecta a la AUC_{24} y $C_{m\acute{a}x}$ del 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 trimetoprim, 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 secciones 4.5 y 4.2). La administración de cotrimoxazol con lamivudina a pacientes con alteración renal debe evaluarse cuidadosamente.

Poblaciones especiales

Niños: La biodisponibilidad absoluta de lamivudina (aproximadamente 58-66%) se redujo en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. En niños, la administración de comprimidos administrados de forma concomitante con otros antirretrovirales en comprimidos provoca mayores AUC_{∞} y $C_{máx}$ de lamivudina 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 tienen 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 AUC_{0-24} 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 vida, el aclaramiento de lamivudina por vía oral se redujo en comparación con pacientes pediátricos, debiéndose probablemente a una función renal inmadura y a una absorción variable. Por tanto, para lograr una exposición similar que en adultos y en pacientes pediátricos, una dosis apropiada para neonatos es de 4 mg/kg/día. Los valores de filtración glomerular sugieren que para lograr una exposición similar que en adultos y en pacientes pediátricos, una dosis apropiada en niños a partir de las seis semanas de vida, podría ser de 8 mg/kg/día.

Los datos farmacocinéticos derivados de 3 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) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) 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 (N=35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	De 2 a 12 años (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	De 3 a 36 meses (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

En el estudio PENTA 15, las medias geométricas del AUC (0-24) (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) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en el régimen de una vez al día y 9,24 (4,66; 18,3) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ en el régimen de dos veces al día.

Embarazo: Después de la administración oral, la farmacocinética de lamivudina en la última etapa 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.

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

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460)

Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)

Estearato de magnesio (E572)

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa (3cps) (E464)

Hipromelosa (6cps) (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol (400)

Polisorbato 80 (E433)

Óxido de hierro negro (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Lamivudina Aurovitas comprimidos está disponible en envases blíster de PVC/Aclar transparente - Aluminio y en frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con cierre de polipropileno.

Blíster: 1, 14, 30, 60, 120 y 500 comprimidos recubiertos con película.

Frasco: 30 y 500 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.

Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

77.628

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

Fecha de la primera autorización: Junio de 2013

Renovación de la autorización: Enero de 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2018

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/>).