

La dosis recomendada es de 4 mg/kg de Lamivudina dos veces al día, hasta un máximo de 300 mg diarios.

**Niños menores de 3 meses:** Los datos disponibles son limitados e insuficientes para sugerir una dosificación en este grupo etario.

**Pacientes con insuficiencia renal:** Los niveles plasmáticos de Lamivudina ascienden en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, debido a la depuración disminuida del fármaco, por lo tanto, deberá ajustarse la dosis en estos casos.

El mismo porcentaje de reducción de la dosis se aplica a los pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

**Insuficiencia hepática:** No se necesitan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, a menos que presenten insuficiencia renal.

**Pacientes seniles:** No hay datos específicos para este grupo etario, sin

embargo, se aconseja especial atención en cambios asociados a esta edad: disminución de la función renal y alteración de los parámetros hematológicos.

#### MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La administración de Lamivudina a dosis muy elevadas en estudios a corto plazo en animales, no produjo toxicidad en ningún órgano. Existen datos limitados sobre las consecuencias de la ingesta de sobredosis agudas en el ser humano. No se identificaron signos o síntomas específicos relacionados con la sobredosis. En caso de ingesta de una sobredosis, el paciente deberá ser observado de manera estrecha y se aplicará el tratamiento sintomático, según sea necesario.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 47.689.



Absolutamente Confiable

Laboratorio **LKM S.A.**  
Artilleros 2438 (C1428AUN),  
Cdad. aut. de Bs. As., Argentina.  
www.lkmsa.com  
Director Técnico:  
Mario Malaspina, Farmacéutico.  
Elab. en: Monroe 1378,  
Cdad. aut. de Bs. As., Argentina.

**MEDICAMENTO:  
MANTENER FUERA  
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

#### CONSERVACIÓN

En su envase original, a temperatura ambiente menor a 30°C.

#### PRESENTACIONES

Oralmuv 300 en envases con 30 comprimidos recubiertos.

**"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas."**

**"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica."**

#### ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

**Fecha de última revisión:**  
Octubre de 2007.

## ORALMUV® 300 LAMIVUDINA 300 mg

#### COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto contiene:  
Lamivudina.....300,00 mg  
Excipientes: Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Opadry HP II 85F28751, Oxido de hierro negro ..... c.s.

Código ATC: J05 AF05

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antirretroviral

#### INDICACIONES

Lamivudina en combinación con otros antirretrovirales está indicado para el tratamiento de niños y adultos infectados por el VIH.

#### FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

##### Absorción

Lamivudina se absorbe bien en el intestino, lo que da lugar en adultos a una biodisponibilidad del 80 a 85%. Una vez administrada por vía oral, el tiempo promedio (tmáx) para alcanzar las concentraciones máximas (Cmáx) es de una hora aproximadamente. La administración conjunta con alimentos resulta en un retraso de la tmáx (una disminución de hasta 47%) en la Cmáx sin embargo, no altera la cantidad de Lamivudina absorbida. Con base en el ABC, no se requiere ajuste en la dosis al coadministrarse con alimentos.

##### Distribución

Con base en los estudios realizados por vía endovenosa, el volumen medio de distribución es de 1.3 l/kg y la vida media de eliminación es de 5 a 7 horas. Su farmacocinética es lineal y tiene una baja unión a la albúmina. Su pen-

etración al SNC alcanza una proporción de 0.12 en la concentración LCR/suero a las 2-4 horas. Se desconoce la penetración real y su relación con la eficacia clínica.

##### Metabolismo y eliminación

La eliminación sistémica promedio de Lamivudina es de aproximadamente 0.32 l/h/kg, predominando la vía renal (> 70%), a través de secreción tubular activa, luego de un reducido metabolismo hepático.

Su metabolito activo, el trifosfato de Lamivudina intracelular, tiene una prolongada vida media celular (16-19 horas), en comparación con la vida media plasmática (5-7 horas).

La posibilidad de interacciones entre Lamivudina y otros medicamentos es baja, debido al limitado metabolismo y a la casi completa eliminación renal de Lamivudina inalterado.

##### Insuficiencia renal

La concentración plasmática o el ABC de Lamivudina aumenta en estos pacientes, por la disminución de la depuración renal de Lamivudina. En consecuencia la dosis debe reducirse cuando la depuración de creatinina sea < 50 ml/min.

##### Insuficiencia hepática

Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, muestran que la farmacocinética de Lamivudina no se afecta por la disfunción hepática.

##### Farmacocinética en niños

En general, la farmacocinética de Lamivudina en niños es similar a la de los adultos. Sin embargo, la biodisponibilidad absoluta se reduce (aproximadamente 55-65%) en menores de 12 años. Los valores de eliminación sistémica fueron mayores en los niños

menores y disminuyeron con la edad aproximándose a los valores de adultos alrededor de los 12 años. Debido a estas diferencias, la dosis recomendada para niños de 3 meses a 12 años es de 4 mg/kg dos veces al día, lo que proporciona el equivalente a una dosis de 150 mg dos veces al día.

Existen datos limitados para pacientes < 3 meses de edad. En neonatos de 1 semana de edad, la depuración de Lamivudina por vía oral se redujo en comparación con los pacientes pediátricos y parece deberse a la inmadurez renal y a una absorción variable.

Por lo tanto, para alcanzar una exposición similar en adultos y niños, la dosis recomendada para neonatos es de 2 mg/kg dos veces al día. Sin embargo, no hay datos disponibles para neonatos mayores de una semana.

##### Ancianos

No hay datos sobre la farmacocinética en mayores de 65 años de edad. Las concentraciones de Lamivudina en la embarazada son similares a las de mujeres no embarazadas.

##### Farmacodinamia

Lamivudina es un análogo nucleósido y potente inhibidor selectivo de la replicación in vitro de los VIH-1 y 2. También ha mostrado actividad en contra de cepas del VIH, resistentes a la zidovudina.

La relación entre la susceptibilidad in vitro y la respuesta clínica al tratamiento, continúa en investigación. Las pruebas de sensibilidad in vitro no han sido estandarizadas y los resultados pueden variar de acuerdo a los factores metodológicos.

En estudios clínicos, la combinación Lamivudina y zidovudina ha demostrado reducir la carga viral del VIH-1 e



Absolutamente Confiable

**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**  
Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

incrementar el recuento de células CD4+. Los datos clínicos al final de los tratamientos indican que Lamivudina solo o en combinación con zidovudina resulta en una disminución significativa en el riesgo de la progresión de la enfermedad y de la mortalidad. Se ha informado de reducción en la susceptibilidad in vitro a Lamivudina en virus de pacientes tratados con Lamivudina.

También se ha demostrado su baja citotoxicidad sobre los linfocitos de sangre periférica, así como sobre las líneas celulares de linfocitos y monocitos. En consecuencia Lamivudina tiene un elevado índice terapéutico in vitro. Lamivudina es convertido dentro de la célula a la forma 5'-trifosfato, su metabolito activo, que posee una vida media intracelular de 16-19, horas 5'-trifosfato de Lamivudina es un débil inhibidor del ARN y ADN dependientes de la transcriptasa reversa del VIH, su principal modo de acción es como terminador de cadena de la transcripción reversa del VIH.

Lamivudina no interfiere con el metabolismo de los desoxinucleótidos celulares y tiene un mínimo efecto sobre las células de los mamíferos y su ADN mitocondrial.

#### **Profilaxis postexposición**

Las guías internacionales del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de junio 1998, recomendaron que en la exposición accidental a sangre de pacientes infectados por el VIH, debido a picadura con agujas de jeringas, la combinación de Lamivudina y Zidovudina debía ser administrada rápidamente (en 1-2 horas). En los casos de mayor riesgo, debía incluirse en el régimen anterior un inhibidor de proteasa. Se recomendó que el tratamiento antirretroviral se continuará por cuatro semanas. No se efectuaron estudios clínicos controlados que sustenten la indicación de profilaxis postexposición y los datos

son limitados. La seroconversión puede ocurrir a pesar del rápido tratamiento con agentes antirretrovirales.

#### **CONTRAINDICACIONES**

El uso de Lamivudina está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga y a los componentes de la fórmula.

#### **PRECAUCIONES GENERALES**

No se recomienda el uso de Lamivudina como monoterapia. Debe advertirse a los pacientes que los tratamientos antirretrovirales actuales, incluyendo Lamivudina no han probado evitar el riesgo de transmisión del VIH ya sea por contacto sexual o por contaminación sanguínea. Las precauciones apropiadas deben continuarse.

Los pacientes que reciben Lamivudina o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH, por lo que deben permanecer bajo vigilancia clínica estrecha por médicos con experiencia en el tratamiento de estos pacientes.

**Insuficiencia renal:** Las concentraciones séricas de Lamivudina aumentan en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa, debido a la disminución del clearance plasmático.

**Pancreatitis:** Se ha observado en algunos pacientes que reciben Lamivudina al igual que con otros análogos nucleósidos, sin ser claro si la pancreatitis se debe al tratamiento en sí o a la enfermedad por VIH subyacente. Debe considerarse esta posibilidad cuando el paciente presente dolor abdominal, náuseas, vómitos o elevación de los parámetros bioquímicos. Se recomienda suspender el tratamiento hasta excluir el diagnóstico de pancreatitis.

**Acidosis láctica / hepatomegalia severa con esteatosis:** se han reportado casos fatales por el uso de análogos nucleósidos solos o combinados,

incluyendo Lamivudina en el tratamiento de la infección por VIH, siendo la mayoría de los casos en mujeres.

Debe tenerse precaución al administrar Lamivudina a los pacientes con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. Si se detectan alteraciones clínicas y/o de laboratorio sugestivas de acidosis láctica o hepatotoxicidad se recomienda suspender el tratamiento.

**Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B:** Los estudios clínicos han demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) pueden presentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrentes al suspender Lamivudina, lo que puede tener consecuencias más severas en los pacientes con hepatopatía descompensada. Si Lamivudina se suspende en un paciente coinfectado por VIH y hepatitis B, deben continuarse el monitoreo periódico de la función hepática y de los marcadores de la infección por virus de la hepatitis B.

**Efectos sobre la capacidad de conducir automóviles y maquinarias:**

No hay estudios que informen sobre el efecto de Lamivudina en la capacidad de manejar automóviles; sin embargo, el estado clínico del paciente y el perfil de eventos adversos de Lamivudina deben tenerse en cuenta cuando se considere la habilidad del paciente para manejar u operar maquinaria.

#### **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

Existe poca información disponible sobre la seguridad de Lamivudina empleado en el embarazo.

Los estudios han confirmado que Lamivudina atraviesa la placenta. El uso en el embarazo debe ser considerado solamente si los beneficios superan los riesgos. Aunque los resultados en estudios animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, los hallazgos sugieren que en

conejos existe el riesgo potencial de pérdidas embrionarias tempranas.

**Lactancia:** Los expertos recomiendan que las madres infectadas por el VIH no amamenten a sus hijos para evitar el contagio. Posterior a la administración oral de Lamivudina, ésta se excretó en la leche materna en concentraciones similares a las séricas (1-8 µg/ml). Debido a que Lamivudina y el virus aparecen en la leche materna, se recomienda que las madres que reciben Lamivudina no amamenten a sus hijos.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Se han reportado los diversos eventos adversos durante el tratamiento de la infección por VIH, con Lamivudina sola o en combinación con otros agentes antirretrovirales. Debe tenerse en cuenta que en muchos casos no es claro si los eventos adversos se relacionan a los medicamentos o son resultado de la enfermedad subyacente:

**Tracto gastrointestinal:** Náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

**Hematológico:** Anemia, neutropenia, trombocitopenia.

**Hígado:** Elevaciones transitorias de las enzimas ALAT y ASAT.

**Páncreas:** Elevaciones de la amilasa sérica. Pancreatitis aunque es incierta su relación causal con el tratamiento.

**Músculos esquelético:** Artralgia y alteraciones musculares incluyendo raramente rabdomiolisis.

**Neurológico:** Cefaleas y parestesias. Se ha reportado neuropatía periférica, aunque es incierta una relación causal.

**Piel:** Eritema y alopecia.

**Otros:** Fatiga, malestar general y fiebre.

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

La probabilidad de interacción con otros fármacos es baja debido al limi-

tado metabolismo hepático, a la unión a proteínas plasmáticas y a la casi completa eliminación renal del medicamento no metabolizado.

Lamivudina se elimina predominantemente mediante secreción catiónica orgánica activa. La posibilidad de interacciones con otros compuestos administrados concomitantemente debe ser considerada, particularmente cuando su principal vía de eliminación es la secreción renal activa a través del sistema orgánico de transporte catiónico por ejemplo, trimetoprima. Otros medicamentos como la ranitidina y la cimetidina se eliminan parcialmente por este mecanismo y no mostraron interacción con Lamivudina.

Las sustancias activas que se excretan predominantemente por la vía aniónica, o por filtración glomerular, difícilmente pueden tener interacciones importantes con el Lamivudina.

Se ha observado un leve incremento en la Cmáx (28%) de la zidovudina al ser coadministrada con Lamivudina, sin alteración de la exposición total. La zidovudina no ejerce efecto sobre la farmacocinética de Lamivudina. Sin embargo a menos que el paciente se encuentre en insuficiencia renal, Lamivudina no necesita ajuste de la dosis. La zidovudina no tiene efecto sobre la farmacocinética Lamivudina. La administración del sulfametoxazol / trimetoprima 160 mg/800 mg incrementó la exposición a Lamivudina en un 40%, no habiendo efecto del primero sobre la farmacocinética de la segunda. Sin embargo, a menos que el paciente tenga insuficiencia renal, no se requiere ajustar la dosis de Lamivudina. Lamivudina no tiene efecto sobre la farmacocinética de la trimetoprima o sulfametoxazol para el tratamiento de la toxoplasmosis y de la neumonía por Pneumocystis carinii. Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de la zalcitabina

cuando se emplean ambos medicamentos conjuntamente. En consecuencia no se recomienda usar Lamivudina en combinación con zalcitabina.

#### **ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

Los cambios en los parámetros de laboratorio incluyen neutropenia, trombocitopenia, anemia, elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas séricas (ASAT y ALAT) y elevaciones de la amilasa sérica.

#### **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

Los estudios de la reproducción en animales no han demostrado teratogenicidad, ni efecto alguno sobre la fertilidad del macho o de la hembra. Hubo evidencia de letalidad precoz en el embrión cuando se administró Lamivudina a conejas gestantes a niveles de exposición comparables a los alcanzados en el ser humano. Lamivudina atraviesa la placenta animal, pero no hay datos con respecto a la placenta humana.

#### **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Este medicamento debe ser administrado sólo por médicos con experiencia en el tratamiento de adultos y niños infectados por el VIH. Lamivudina puede tomarse con o sin alimentos.

**Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad:** La dosis recomendada es de 300 mg de Lamivudina cada 24 horas. Las tabletas se pueden administrar de la siguiente forma: Comprimidos de 150 mg: dos veces al día. Comprimidos de 300 mg: una vez al día.

**Niños de 3 meses a 12 años de edad:**

