

AMILITRAP 300 - LAMIVUDINA 300mg

Comprimidos recubiertos.

AMILITRAP - LAMIVUDINA 150mg

Comprimidos recubiertos.

AMILITRAP SOLUCIÓN ORAL - LAMIVUDINA 10 mg/ml

Solución Oral.

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Características:

Lamivudina: es un polvo blanco o blanco opaco con una solubilidad aproximada de 70 mg/ml en agua a 20°C.

Nombre químico: (2R, cis) - 4 - amino - 1 - (2 hidroximetil - 1,3 - oxatolan - 5 - il) - (1H) - pirimidin - 2 - ona.

Lamivudina es el (-) enantiómero del didesoxi-análogo de citidina. Lamivudina también es nombrada como (-) 2', 3'- didesoxi, 3' - tiocitidina.

Peso molecular: 229,3

C₈ H₁₁ N₅ O₅ S

Cada comprimido recubierto de AMILITRAP contiene:

LAMIVUDINA	150,0 mg
Avicel PH 200	115,0 mg
Glicolato de almidón sódico	15,00 mg
Lactosa DT	25,00 mg
Celactosa 80	10,00 mg
Estearato de Magnesio	5,00 mg
Opadry II HP 85G28725	9,60 mg

Cada comprimido recubierto de AMILITRAP 300 contiene:

LAMIVUDINA	300,0 mg
Avicel PH 200	230,0 mg
Glicolato de almidón sódico	30,00 mg
Lactosa DT	50,00 mg
Celactosa 80	20,00 mg
Estearato de Magnesio	10,00 mg
Opadry II HP 85G28725	19,20 mg

Cada ml de AMILITRAP Solución Oral contiene:

LAMIVUDINA	10,00 mg
Sucrosa	200,00 mg
Hidroxibenzoato de metilo	1,2 mg
Hidroxibenzoato de propilo	0,15 mg
Aroma de fresa artificial	0,80 mg
Aroma de plátano artificial	0,60 mg
Ácido cítrico (anhidro)	0,121 mg
Propilenglicol	20,0 mg
Edetato disódico	0,10 mg
Etanol al 96%	0,06 ml
NaOH/HCl c.s.p. pH	6
Agua purificada c.s.p.	1,0 ml

PRECAUCIONES (PARA LA SOLUCIÓN ORAL): Basado en la presencia de alcohol etílico/etanol como excipiente, se deberán tener precauciones en cuanto a personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños. No administrar en pacientes bajo tratamientos con disulfiran.

ADVERTENCIA (PARA LA SOLUCIÓN ORAL): Contiene 5,076 % peso/volumen de alcohol etílico/etanol.

Propiedades farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:

Lamivudina es un nucleósido sintético análogo, siendo un potente inhibidor selectivo de la autoreproducción in vitro de VIH - 1 y VIH - 2. También es activa contra aislados clínicos, resistentes a Zidovudina, del VIH.

Estudios in vitro han demostrado que, intracelularmente la Lamivudina es metabolizada transformándose en el 5' trifosfato (L-TP), este metabolito tiene una vida media intracelular de 10,5 - 15,5 horas. El principal modelo de acción de la L-TP es la inhibición de las actividades dependientes de ARN y ADN de la transcriptasa inversa de VIH; su principal modo de acción es la terminación de la cadena de la transcripción inversa de VIH.

La Lamivudina no interfiere en el metabolismo de los desoxinucleótidos celulares, y ejerce poco efecto sobre las células del mamífero y el contenido del ADN mitocondrial.

Actividad antiviral in vitro:

Continúa en investigación la relación entre la susceptibilidad in vitro a la Lamivudina y la respuesta clínica a la terapéutica. Las pruebas de la sensibilidad in vitro no se han normalizado, y los resultados pueden variar según los factores metodológicos.

Se ha informado una sensibilidad in vitro reducida a la Lamivudina en el caso de aislarlos de VIH de pacientes tratados con Lamivudina.

In vitro, la Lamivudina, demuestra poseer una baja citotoxicidad para los linfocitos de la sangre periférica, para las líneas celulares de linfocitos y monocitos, y para una variedad de células progenitoras de la médula ósea. En consecuencia la Lamivudina tiene, in vitro, un elevado índice terapéutico.

Propiedades farmacocinéticas:

La Lamivudina se absorbe rápidamente en el intestino luego de la administración oral. La biodisponibilidad de la Lamivudina en adultos es entre el 80% y 85%, el tiempo medio (t-max) hasta alcanzar la concentración sérica máxima (Cmax), es de alrededor de una hora. Luego de la administración de la dosis terapéutica de Lamivudina de 4mg/kg/día (dos dosis diarias, una cada 12 horas), la Cmax es del orden de 1 a 1,5 mcg/ml.

A través de estudios realizados por vía intravenosa, se observa que el volumen de distribución es de 1,5 l/kg y la vida media terminal de eliminación es de 5 a 7 horas.

Un alto porcentaje de Lamivudina se elimina sin cambios a través de la orina.

La depuración general media de la Lamivudina es de aproximadamente 0,32 l/kg/h, con una depuración fundamentalmente renal (>79%) a través de la secreción tubular activa, pero con poco metabolismo hepático (<10%).

En los niños se observa una menor absorción (biodisponibilidad aproximada de 65%) y una depuración mayor (0,52 l/kg/h), con lo cual la concentración plasmática de Lamivudina disminuyen con relación a la dosis del adulto, por lo cual se recomienda una dosis mayor para los pacientes pediátricos (8mg/kg/día) que proporcione una exposición comparable (150,0 mg dos veces al día).

La biodisponibilidad de la Lamivudina no se altera en la administración con los alimentos, por lo cual no es necesario ajustar la dosis, aunque cabe destacar que se ha observado una demora del Tmáx y una reducción de la Cmax. La Lamivudina, se una en una baja proporción a las proteínas plasmáticas (<36%). Estudios in vitro han demostrado que, por encima del rango de concentración de 0,1 a 100 mg/ml, la masa de Lamivudina asociada con eritrocitos, está en un rango de 53% - 57% y es independiente de la concentración.

La eliminación de Lamivudina se ve afectada, cuando hay compromiso renal, ya sea debido a enfermedad o con la edad. En la sección de posología, se indican las dosis recomendadas para pacientes con una depuración de creatinina por debajo de 50 ml/min.

Según estudios realizados hasta la fecha en pacientes con compromiso hepático (no infectados con VIH o VBH) se ha demostrado que la Lamivudina es bien tolerada en este grupo de pacientes, sin cambios en los parámetros ni del perfil de los eventos adversos a la Lamivudina.

Interacciones medicamentosas:

Lamivudina y Zidovudina fueron coadministradas en pacientes adultos VIH positivos. La administración con Zidovudina produce un aumento del 13% de la exposición a ésta. Y un aumento del 28% de los niveles plasmáticos máximos. Esto no se considera un riesgo para el paciente por lo cual no es necesario ajustar la dosis.

La asociación de Lamivudina, Zidovudina y didanosina, se ha investigado en pacientes pediátricos, donde se encontró que no hubo diferencias importantes en el ABC par ninguno de estos tres fármacos cuando se administraron por sí solos o en combinación de dos o de tres.

Debido al limitado metabolismo de la Lamivudina y del escaso enlace a proteínas plasmáticas y a su casi completa depuración plasmática, la probabilidad de interacciones medicamentosas adversas con Lamivudina es baja.

La interacción con el trimetoprim, un constituyente de cotrimoxazol, produce un aumento del 40% de la exposición de la Lamivudina a las dosis terapéuticas. Esto no exige ajustar la dosis a menos que el paciente padezca de compromiso renal (ver ajuste de dosis en sección sobre compromiso renal).

También deberá evaluarse cuidadosamente la administración de cotrimoxazol en asociación con Lamivudina y Zidovudina en pacientes con compromiso renal.

Datos limitados demuestran que la Lamivudina penetra el sistema nervioso central y alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR). Después de 2-4 horas de su administración oral, la relación media de la concentración en el LCR/sérica de la Lamivudina fue aproximadamente 0,12. Se desconoce el verdadero grado de penetración o la relación con la eficacia clínica.

Deberá analizarse la posibilidad de interacciones con otros fármacos administrados concurrentemente, en especial cuando su principal vía de eliminación sea la renal.

Para más datos sobre interacciones con Zidovudina, consúltese los datos para la prescripción de Zidovudina.

Datos preclínicos sobre la inocuidad

Cuando se realizaron los estudios de toxicidad de la Lamivudina en animales, no se demostró toxicidad en ningún órgano principal a dosis elevadas. Si se detectó una reducción de la cuenta de glóbulos rojos y neutropenia.

Cuando se realizaron las pruebas bacterianas con Lamivudina, ésta no fue mutagénica. En análisis citogenético in vitro y en el análisis de linfoma murino mostró actividad, como muchos otros análogos de nucleósidos.

A dosis que producen una concentración de entre 30 y 40 veces mayor que los niveles plasmáticos clínicos previstos, la Lamivudina no fue genotóxico in vivo.

Como no pudo confirmarse la actividad mutagénica in vitro en pruebas in vivo, se concluyó que la Lamivudina no representaba

un peligro genotóxico para pacientes tratados con Lamivudina.

Todavía no hay datos sobre el peligro tumorigénico en los animales, por lo tanto cualquier peligro potencial para el ser humano tendría que sopesarse frente a los beneficios esperados del tratamiento.

Indicaciones terapéuticas

AMILITRAP, en asociación con Zidovudina, está indicada para el tratamiento de:

Adultos infectados con VIH, con inmunodeficiencia progresiva (cuenta de CD4 menor o igual a 500 células/mm³), que no han recibido tratamiento antiretroviral anteriormente.

Adultos infectados con VIH, con inmunodeficiencia progresiva que han sido tratados anteriormente con Zidovudina.

Niños infectados con VIH (edad mayor o igual a 3 meses), con inmunodeficiencia progresiva, que no han sido tratados anteriormente o que han sido tratados anteriormente con Zidovudina.

Posología

Comprimidos Recubiertos

Adultos y adolescentes: la dosis recomendada es 150 mg de AMILITRAP, dos veces al día, ó 300mg una vez al día, en asociación con 600 mg diarios de Zidovudina en dos o tres dosis repartidas.

Pacientes pediátricos: la dosis recomendada es 4 mg/kg de AMILITRAP dos veces al día hasta un máximo de 300 mg diarios, en asociación con Zidovudina 360 a 720 mg/m² al día en dosis repartidas.

(La dosis máxima de Zidovudina no debe sobrepasar 200 mg cada 6 horas)

No se ha cobrado experiencia en niños de menos de 3 meses de edad.

Solución Oral

La dosis recomendada es 150mg (15ml) de AMILITRAP SOLUCIÓN ORAL dos veces al día, en asociación con 600 mg diarios de Zidovudina en 2 ó 3 dosis repartidas.

Pacientes pediátricos: la dosis recomendada es 4 mg/kg de AMILITRAP dos veces al día hasta un máximo de 300 mg diarios, en asociación con Zidovudina 360 a 720 mg/m² al día en dosis repartidas.

(La dosis máxima de Zidovudina no debe sobrepasar 200 mg cada 6 horas)

No se ha cobrado experiencia en niños de menos de 3 meses de edad.

Ajuste De Posología por Compromiso renal y hepático

Los niveles plasmáticos de Lamivudina (ABC) aumentan en pacientes con compromiso renal de moderado a serio, debido a la depuración disminuida.

Por lo tanto deberá ajustarse la dosis en estos casos según la siguiente recomendación posológicas:

Adultos

Función Renal (Cl. Cr. ml/min)	Primera Dosis	Dosis de sostén
≥ 50	150 mg	150 mg dos veces al día
30-49	150 mg	150 mg una vez al día
15-29	150 mg	100 mg una vez al día
5-14	150 mg	50 mg una vez al día
<5	50 mg	25 mg una vez al día

El mismo porcentaje de reducción de la dosis debe aplicarse a los pacientes pediátricos con compromiso renal.

Para pacientes con compromiso hepático no es necesario ajustar la dosis de AMILITRAP ya que esta droga se excreta exclusivamente por vía renal.

Contraindicaciones:

El uso de AMILITRAP está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Lamivudina o a cualquier componente del preparado.

Zidovudina no debe administrarse a pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (< 0,75 x 10 elevado a 9/1) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (< 7,5 g/dl o 4,65 mmol/L).

Avisos y precauciones especiales:

Se ha observado pancreatitis en algunos pacientes que reciben Lamivudina. No obstante, no está claro si se debe a la farmacoterapia o a la infección subyacente con VIH. Cuando el paciente acuse dolor abdominal, náusea, vómito o elevación de los marcadores bioquímicos, se deberá suspender la administración de AMILITRAP hasta descartarse el diagnóstico de pancreatitis.

Antes de iniciar la politerapia, deberán consultarse los datos completos sobre la prescripción de Zidovudina, ya que los efectos adversos experimentados pueden ser atribuidos a la Zidovudina.

Los pacientes tratados con AMILITRAP o cualquier otro antiretroviral, deben ser estrechamente vigilados por médicos peritos, debido a que el paciente puede continuar contrayendo infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección con el VIH. Debe avisarse a los pacientes que no se ha demostrado que la terapéutica antiretroviral actual, incluyendo AMILITRAP, impida el peligro de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o de la contaminación de la sangre.

Se deberán continuar adoptando las precauciones debidas.

En pacientes con compromiso renal de moderado a serio la vida media terminal plasmática de AMILITRAP aumenta debido a la disminución de la depuración. Deberá ajustarse la dosis (véase Posología en el compromiso renal).

AMILITRAP deberá usarse con cautela en pacientes con hepatopatía crónica avanzada debido a infección crónica en Hepatitis B, dado que existe cierto peligro de hepatitis de rebote después del tratamiento.

Embarazo y Lactancia:

No se ha determinado la inocuidad de la Lamivudina durante el embarazo humano, se ha demostrado que atraviesa la placenta animal, pero no hay datos sobre la transferencia placentaria humana.

Los estudios de la reproducción con Lamivudina en animales no han demostrado teratogenicidad, ni efecto alguno sobre la fertilidad del macho o la hembra. Hubo cierta evidencia de una embrioletalidad precoz cuando se administró a conejos gestantes en niveles de exposición comparables a los alcanzados en el ser humano.

Un estudio en ratas lactantes demostró, que tras la administración por vía oral de Lamivudina fue excretada por leche. No se sabe si la Lamivudina es excretada por leche materna humana, por lo tanto se recomendará que las madres que tomen AMILITRAP no amamenten a sus hijos.

Aunque los estudios de la reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, solamente deberá considerarse la administración si el beneficio esperado supera cualquier posible riesgo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y para manejar maquinaria:

No se ha realizado ningún estudio para investigar el efecto de la Lamivudina sobre la capacidad de conducir o manejar maquinaria. Además, no puede predecirse un efecto perjudicial sobre tales actividades a partir de la Farmacología del medicamento. No obstante, deberá tenerse presente el estado clínico del paciente y el perfil efectos adversos tanto de Lamivudina, como de Zidovudina al considerar la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria.

Efectos indeseables:

La mayoría de los efectos adversos serios evaluados no están relacionados con el tratamiento a base de Lamivudina, ya que la droga parece ser bien tolerada. En el caso de muchos efectos adversos no está claro si están relacionados con el fármaco o si son consecuencia del proceso patológico subyacente. Se han comunicado los siguientes efectos adversos durante el tratamiento contra la infección con VIH con Lamivudina por sí sola y en asociación con Zidovudina.

Ha habido comunicaciones de pancreatitis, y de neuropatía periférica, si bien su relación causal con el tratamiento a menudo no estuvo clara.

Malestar, fatiga, dolor de la parte alta del abdomen, exantema, parestesia.

También se han informado cefalea, náusea y vómito, diarrea y fiebre.

Los cambios de los parámetros de laboratorio incluyen neutropenia, trombocitopenia, anemia, aumentos transitorios de las enzimas séricas (AST, ALT) y aumentos de la amilasa sérica.

Sobredosis:

La administración de Lamivudina a dosis muy elevadas en estudios a corto plazo en animales no produjo toxicidad en ningún órgano. Hay datos limitados sobre la consecuencia de sobredosis agudas en el ser humano.

No hubo muertes y los pacientes se recuperan. No se identificaron signos o síntomas específicos tras sobredosis.

De ingerirse una sobredosis, el paciente deberá ser vigilado y se aplicará el tratamiento de apoyo estándar según sea necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Incompatibilidades:

No se ha comunicado ninguna.

Presentaciones:

AMILITRAP 300 Comprimidos recubiertos por 30 y 60 Unidades.

AMILITRAP Comprimidos recubiertos por 60 Unidades.

AMILITRAP SOLUCIÓN ORAL por 240ml

Conservación

Almacenar a una temperatura inferior a 30° C, en su envase original, para los comprimidos recubiertos y 25° C para la Solución Oral.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud y Acción Social.

Certificado Nº 49.197

Elaborado en:

Comprimidos recubiertos: Virgilio 844 (C1407)

Solución Oral: Mozart S/N Centro, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires

Acondicionado en:

**LABORATORIO
DOSA S.A.**

Girardot 1369 - (C1427AKC) Ciudad de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.