



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N°

5739

BUENOS AIRES, **08** AGO 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006796-14-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma VIIV HEALTHCARE UK LIMITED, representada en el país por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada HEPTODINE / LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 100 mg, aprobada por Certificado N° 47.826.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

5 7 3 8
DISPOSICIÓN N°

Que a fojas 110 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada HEPTODINE / LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 100 mg, aprobada por Certificado N° 47.826 y Disposición N° 1702/99, propiedad de la firma ViiV HEALTHCARE UK LIMITED, representada en el país por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 38 a 73.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1702/99 los prospectos autorizados por las fojas 38 a 49, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 5738

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.826 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006796-14-9

DISPOSICIÓN N°

js

5738

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5738** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.826 y de acuerdo a lo solicitado por la firma Viiv HEALTHCARE UK LIMITED, representada en el país por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: HEPTODINE / LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1702/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000405-99-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5214/06.-	Prospectos de fs. 38 a 73, corresponde desglosar de fs. 38 a 49.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ViiV HEALTHCARE UK LIMITED, representada en el país por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.826 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... **08 AGO 2014**del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-006796-14-9

DISPOSICIÓN N°

5738

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

HEPTODINE®
LAMIVUDINA 100 mg
Comprimidos recubiertos

5738

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina.....	100,00 mg
Celulosa microcristalina.....	116,55 mg
Almidón glicolato sódico.....	6,75 mg
Estearato de magnesio.....	1,70 mg
Película color caramelo YS-1-17307-A.....	5,60 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiviral análogo nucleósido, activo frente al virus de la hepatitis B, VIH-1 y VIH-2 (Código ATC: J05AF05).

INDICACIONES

HEPTODINE® está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con:

- Enfermedad hepática compensada con evidencia de replicación viral activa, niveles séricos persistentemente elevados de alanina aminotransferasa (TGP) y evidencia histológica de inflamación o fibrosis hepática activa. Sólo se debe considerarse iniciar el tratamiento con lamivudina cuando el uso de un agente antiviral alternativo con una mayor barrera genética no esté disponible o no resulte adecuado (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**).
- Enfermedad hepática descompensada en combinación con un segundo agente que no tenga resistencia cruzada a lamivudina (Ver **POSOLÓGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

Lamivudina es un agente antiviral muy activo frente al virus de la hepatitis B en todas las líneas celulares estudiadas y en animales infectados experimentalmente. Lamivudina es metabolizada tanto por células infectadas como por las no infectadas al derivado trifosfato, que es la forma activa del compuesto original. La vida media intracelular del trifosfato en los hepatocitos es de 17-19 horas *in vitro*. Lamivudina-trifosfato actúa como sustrato para la polimerasa viral del VHB. La formación de más ADN viral se bloquea por incorporación de lamivudina-trifosfato a la cadena y posterior terminación de la misma.

Lamivudina-trifosfato no interfiere con el metabolismo celular normal de los desoxinucleótidos. También es un débil inhibidor de las alfa y beta ADN polimerasas de mamíferos. Además, lamivudina-trifosfato tiene un escaso efecto sobre el contenido de ADN en las células de los mamíferos.

En los estudios relativos a los potenciales efectos del fármaco sobre la estructura mitocondrial y sobre el contenido y función del ADN, se vio que lamivudina carecía de efectos tóxicos apreciables. Presenta un potencial muy bajo para disminuir el contenido de ADN mitocondrial, no se incorpora de forma permanente al ADN mitocondrial y no actúa como inhibidor de la ADN-gamma-polimerasa mitocondrial.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Lamivudina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y la biodisponibilidad por vía oral en adultos está normalmente entre el 80-85%. 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. A dosis terapéuticas, es decir, 100 mg una vez al día, la $C_{m\acute{a}x}$ es del orden de 1,1-1,5 mcg/ml, siendo los niveles mínimos de 0,015-0,020 mcg/ml.

La administración de lamivudina con alimentos dio lugar a un retraso de $t_{m\acute{a}x}$ y a una $C_{m\acute{a}x}$ inferior (reducida en un 47%). No obstante, la cantidad de lamivudina absorbida (en función del ABC-área bajo la curva-) no se vio afectada, por lo que se puede administrar con o sin alimentos.

46
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

AS

5738

Distribución

Según los estudios realizados con lamivudina por vía intravenosa, el volumen medio de distribución es de 1,3 l/kg. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y su unión a proteínas plasmáticas es baja.

Los datos limitados de que se dispone muestran que lamivudina penetra en el sistema nervioso central, y alcanza el líquido cefalorraquídeo. El valor medio de la relación concentración LCR / concentración sérica de lamivudina a las 2-4 horas de la administración por vía oral fue, aproximadamente de 0,12.

Metabolismo

Lamivudina se elimina principalmente por excreción renal del fármaco inalterado. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros fármacos es baja, debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5-10%) y a la escasa unión a proteínas plasmáticas.

Eliminación

El clearance sistémico medio de lamivudina es de aproximadamente 0,3 l/h/kg. La vida media de eliminación observada es de 5 a 7 horas. Lamivudina se excreta en su mayor parte inalterada en orina por filtración glomerular y secreción activa (sistema de transporte catiónico orgánico). El clearance renal representa aproximadamente el 70 % de la eliminación de lamivudina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los estudios en pacientes con alteración renal, demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Es necesario reducir la dosis en pacientes con un clearance de creatinina inferior a 50 ml/min (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de lamivudina no se ve afectada por la alteración hepática. Los datos limitados de que se dispone en pacientes sometidos a trasplante hepático, demuestran que la alteración de la función hepática no tiene un impacto significativo sobre la farmacocinética de lamivudina a menos que esté acompañada de disfunción renal.

Ancianos

En pacientes ancianos, el perfil farmacocinético de lamivudina indica que un envejecimiento normal con la disminución de la función renal que lo acompaña, carece de efecto clínicamente significativo sobre la exposición a lamivudina, excepto en pacientes con un clearance de creatinina inferior a 50 ml/min (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Estudios Clínicos

Experiencia en pacientes con HBC HBeAg positivos y enfermedad hepática compensada: en estudios controlados, el tratamiento durante 1 año con lamivudina suprimió de forma significativa la replicación del ADN del VHB (34-57% de los pacientes estuvieron por debajo de los límites de detección -ensayo de hibridación en solución de Abbott Genostics, límite inferior de detección -LID- < 1,6pg/ml-), normalizó el nivel de TGP (40-72% de los pacientes), indujo la seroconversión del HBeAg (pérdida de HBeAg y detección del anticuerpo anti HBeAg con pérdida de ADN del VHB (mediante el ensayo convencional), 16-18% de pacientes), mejoró la histología (38-52% de los pacientes tuvieron una reducción ≥ 2 puntos en el Índice de Actividad Histológica -Histologic Activity Index [HAI] de Knodell), y redujo la progresión de la fibrosis (en 3-17% de los pacientes) y la progresión a cirrosis.

El tratamiento continuado con lamivudina durante 2 años más, en pacientes que no habían logrado la seroconversión de HBeAg en el primer año en los estudios controlados iniciales, tuvieron una mejoría de la fibrosis en puente. En pacientes con el mutante YMDD del VHB, 41/82 (50%) pacientes tuvieron una mejoría de la inflamación hepática y 40/56 (71%) pacientes sin el mutante YMDD del VHB mejoraron. La mejoría en la fibrosis en puente se produjo en 19/30 (63%) pacientes sin el mutante YMDD y en 22/44 (50%) pacientes con el mutante YMDD. El 5% de los pacientes (3/56) sin el mutante YMDD y el 13% (11/82) de los pacientes con el mutante YMDD mostraron empeoramiento en la inflamación hepática comparado con la situación previa al tratamiento. Se produjo la progresión a la cirrosis en 4/68 (6%) de los pacientes con el mutante YMDD, mientras que ningún paciente sin el mutante progresó a cirrosis.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Lavague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

En un estudio de tratamiento prolongado en pacientes asiáticos (NUCB3018) la tasa de seroconversión de HBeAg y de normalización de los niveles de TGP al término de los 5 años de tratamiento, fueron de 48% (28/58) y 47% (15/32), respectivamente. La seroconversión de HBeAg fue mayor en pacientes con niveles elevados de TGP; seroconvirtieron el 77% (20/26) de los pacientes con niveles previos al tratamiento de TGP >2x LSN. Al término de los 5 años, todos los pacientes tuvieron niveles de ADN del VHB indetectables o inferiores que los niveles previos al tratamiento.

En la Tabla 1 se resumen los últimos resultados del ensayo según el estado del mutante YMDD.

Tabla 1: Resultados de eficacia de 5 años según el estado de YMDD (estudio asiático) NUCB3018				
Estado VHB de HBeAg	Pacientes % (n°)			
	YMDD ¹		No-YMDD ¹	
Seroconversión de HBeAg				
-Todos los pacientes	38	(15/40)	72	(13/18)
-TGP basal ≤ 1 x LSN ²	9	(1/11)	33	(2/6)
-TGP basal > 2 x LSN	60	(9/15)	100	(11/11)
ADN de VHB no detectable				
-Basal ³	5	(2/40)	6	(1/18)
-Semana 260 ⁴				
Negativo	8	(2/25)	0	
Positivo < nivel basal	92	(23/25)	100	(4/4)
Positivo > nivel basal	0		0	
Normalización de TGP				
-Basal	28	(11/40)	33	(6/18)
Normal	73	(29/40)	67	(12/18)
Por encima de lo normal				
-Semana 260				
Normal	46	(13/28)	50	(2/4)
Por encima de lo normal < nivel basal	21	(6/28)	0	
Por encima de lo normal > nivel basal	32	(9/28)	50	(2/4)

¹ Se considero que los pacientes categorizados como mutante YMDD fueron aquellos con ≥5% de mutante YMDD del VHB en cualquier instante del año durante un período de 5 años. Los pacientes categorizados como no mutante -YMDD fueron aquellos con > 95% de tipo salvaje de VHB para cualquier momento del año durante el período de 5 años del estudio.

² Límite normal superior.

³ Ensayo de hibridación en solución Abbott Genostics (LID < 1,6 pg/ml).

⁴ Ensayo Chiron Quantiplex (LID 0,7 Meq/ml).

También se dispone de datos comparativos según el status YMDD para su evaluación histológica, pero sólo hasta 3 años. En pacientes con el mutante YMDD del VHB, 18/39 (46%) tuvieron mejorías de la actividad necroinflamatoria y en 9/39 (23%) un empeoramiento. En los pacientes sin el mutante, 20/27 (74%) hubo mejoría en la actividad necroinflamatoria, y en 2/27 (7%) un empeoramiento.

Después de la seroconversión del HBeAg, la respuesta serológica y la remisión clínica son generalmente duraderas tras interrumpir el tratamiento con lamivudina. Sin embargo, pueden ocurrir recaídas tras la seroconversión. En un estudio a largo plazo de seguimiento de pacientes que tuvieron seroconversión e interrumpieron el tratamiento con lamivudina, la recaída virológica posterior ocurrió en un 39% de los sujetos. Por tanto, tras la seroconversión de HBeAg, los pacientes deben ser controlados periódicamente para determinar si las respuestas serológica y clínica se mantienen. En pacientes que no mantengan una

5738

respuesta serológica constante, debería considerarse un retratamiento, o bien con lamivudina o bien con un agente antiviral alternativo para la reanudación del control clínico del VHB.

En pacientes bajo seguimiento hasta 16 semanas tras la interrupción del tratamiento un año después de iniciarlo, se han observado con mayor frecuencia elevaciones de TGP post-tratamiento en pacientes que habían recibido lamivudina que en pacientes que habían recibido placebo. En la Tabla 2 se muestra una comparación de las elevaciones de TGP post-tratamiento entre las semanas 52 y 68 en pacientes que interrumpieron el tratamiento con lamivudina en la semana 52 y pacientes en los mismos estudios que recibieron placebo a lo largo del período de tratamiento. La proporción de pacientes que tuvieron elevaciones de TGP post-tratamiento junto con un aumento de los niveles de bilirrubina fue baja y similar en pacientes que recibieron tanto lamivudina como placebo.

Tabla 2: Elevaciones de TGP post-tratamiento en 2 estudios controlados con placebo en adultos.		
Valor Anormal	Pacientes con aumentos en las concentraciones de TGP / Pacientes con observaciones*	
	Heptodine®	Placebo
TGP ≥ 2 x valor basal	37/137 (27%)	22/116 (19%)
TGP ≥ 3 x valor basal†	29/137 (21%)	9/116 (8%)
TGP ≥ 2 x valor basal y TGP absoluto > 500 UI/L	21/137 (15%)	8/116 (7%)
TGP ≥ 2 x valor basal; y bilirrubina > 2 x LSN y ≥ 2 x valor basal	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

* Cada paciente puede estar representado en una o más categorías.

† Comparable a Toxicidad de Grado 3 de acuerdo al criterio modificado de la OMS.

LSN = Límite superior de normalidad.

Experiencia en pacientes con HBC HBeAg negativos: los datos iniciales indican que la eficacia de lamivudina en pacientes con HBC HBeAg negativos es similar a la de pacientes con HBC HBeAg positivos, obteniendo el 71% de los pacientes una supresión de ADN del VHB por debajo del límite de detección del ensayo; el 67% normalización de TGP; y el 38%, una mejoría del IAH tras un año de tratamiento. Cuando se interrumpió el tratamiento con lamivudina, la mayoría de los pacientes (70%) volvieron a presentar replicación viral. Se dispone de datos procedentes de un estudio de tratamiento prolongado en pacientes HBeAg negativos, tratados con lamivudina (NUCAB3017). Tras dos años de tratamiento en este estudio, se observó la normalización de los niveles de TGP y no se detectó ADN del VHB en 30/69 (43%) y 32/68 (47%) pacientes, respectivamente, así como una mejoría en el puntaje de necroinflamación en 18/49 (37%) pacientes. En pacientes sin el mutante YMDD del VHB, 14/22 (64%) mostraron mejoría en el puntaje de necroinflamación y 1/22 (5%) empeoraron con respecto a los niveles pre-tratamiento. En pacientes con el mutante, 4/26 (15%) mostraron mejoría en el grado de necroinflamación, y 8/26 (31%) empeoraron con respecto a los niveles pre-tratamiento. Ningún paciente en ninguno de los grupos progresó a cirrosis.

Frecuencia de aparición del mutante YMDD del VHB e impacto en la respuesta al tratamiento: la monoterapia con lamivudina da lugar a la aparición del mutante YMDD del VHB en aproximadamente el 24% de los pacientes tras un año de terapia, aumentando hasta el 69% tras 5 años de terapia. El desarrollo del mutante YMDD del VHB está asociado con una reducción en la respuesta al tratamiento en algunos pacientes, lo cual se evidencia por un aumento de los niveles de ADN del VHB y por elevación de los niveles de TGP respecto a los niveles previos durante la terapia, progresión de signos y síntomas de enfermedad hepática y/o empeoramiento de hallazgos necroinflamatorios hepáticos. Todavía no se ha establecido el manejo terapéutico óptimo de los pacientes con el mutante YMDD del VHB (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

En un estudio doble ciego en pacientes con HBC con el mutante YMDD del VHB y enfermedad hepática compensada (NUC20904), con una respuesta virológica y bioquímica reducida a lamivudina (n=95), la adición de 10 mg de adefovir dipivoxilo una vez al día al tratamiento con 100 mg de lamivudina durante 52 semanas, dio lugar a una disminución media del ADN del VHB de 4,6 log₁₀ copias/ml en comparación con


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Garrague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571

A

un aumento medio de 0,3 log₁₀ copias/ml en aquellos pacientes que recibieron lamivudina en monoterapia. La normalización de los niveles de TGP se produjo en un 31% (14/45) de los pacientes que recibieron terapia combinada, frente a un 6% (3/47) que recibieron lamivudina sola. Se mantuvo la supresión viral (estudio de seguimiento NUC20917) con terapia combinada durante el segundo año de tratamiento hasta la semana 104 con pacientes que continuaron mejorando en las respuestas virológica y bioquímica.

En un estudio retrospectivo para determinar los factores asociados con la evolución del ADN del VHB se trataron con lamivudina 159 pacientes asiáticos HBeAg positivos y se siguieron durante un periodo, cuya mediana fue de casi 30 meses. Aquellos con niveles ADN del VHB mayores de 200 copias/ml a los 6 meses (24 semanas) de tratamiento con lamivudina tuvieron un 60% de posibilidad de desarrollar el mutante YMDD en comparación con un 8% de aquellos con un ADN del VHB menores de 200 copias/ml a las 24 semanas de tratamiento con lamivudina. El riesgo de desarrollar el mutante YMDD fue de 63% versus el 13% con un corte de 1000 copias/ml (NUCB3009 y NUCB3018).

Experiencia en pacientes con enfermedad hepática descompensada: en pacientes con descompensación hepática no se han realizado estudios controlados con placebo por considerarse inapropiados. En estudios no controlados, en los que se administró lamivudina antes y durante el trasplante, se demostró la supresión eficaz del ADN del VHB y la normalización de los valores de TGP. Cuando se continuó administrando lamivudina después del trasplante, la reinfección del injerto por el VHB fue menor, hubo una mayor pérdida del HBeAg y la tasa de supervivencia al cabo de 1 año fue del 76-100%.

Como era de esperar, debido a la inmunodepresión concomitante, la tasa de aparición del mutante YMDD del VHB, al cabo de 52 semanas de tratamiento, fue superior (36% - 64%) en la población con trasplante de hígado que en los pacientes inmunocompetentes con HBC (14% - 32%).

Se incluyeron en un brazo abierto del estudio NUC20904 cuarenta pacientes (HBeAg negativos o HBeAg positivos), bien con enfermedad hepática descompensada o con VHB recurrente tras un trasplante hepático, y con el mutante YMDD. La adición de 10 mg de adefovir dipivoxilo una vez al día al tratamiento en curso con 100 mg de lamivudina durante 52 semanas dio lugar a un descenso medio en el ADN del VHB de 4,6 log₁₀ copias/ml. También se observó una mejoría en la función hepática tras un año de tratamiento. Este grado de supresión viral se mantuvo (estudio de seguimiento NUC20917) con terapia combinada durante el segundo año de tratamiento hasta la semana 104 y la mayoría de pacientes mejoraron en cuanto a los marcadores de función hepática y continuaron hacia un beneficio clínico.

Experiencia en pacientes con HBC con fibrosis avanzada o cirrosis: en un estudio controlado con placebo en 651 pacientes con hepatitis B crónica clínicamente compensada y fibrosis o cirrosis confirmadas histológicamente, el tratamiento con lamivudina (32 meses de duración media) redujo significativamente la tasa de progresión global de la enfermedad (34/436, 7,8% para lamivudina, frente a 38/215, 17,7% para placebo, p=0,001), demostrado por un reducción significativa en el porcentaje de pacientes que experimentaron un aumento en la puntuación de Child-Pugh (15/436, 3,4% frente a 19/215, 8,8%, p=0,023), o bien un desarrollo de carcinoma hepatocelular (17/436, 3,9% frente a 16/215, 7,4%, p=0,047). La tasa de progresión global de la enfermedad en el grupo tratado con lamivudina fue mayor en aquellos pacientes en los que se detectó el mutante YMDD del ADN del VHB (23/209, 11%), en comparación con aquellos en los que no se detectó el mutante (11/221, 5%).

Sin embargo, la progresión de la enfermedad en pacientes con YMDD en el grupo tratado con lamivudina fue menor que la progresión de la enfermedad en el grupo tratado con placebo (23/209, 11%, frente a 38/214, 18% respectivamente). La seroconversión de HBeAg tuvo lugar en el 47% (118/252) de los pacientes tratados con lamivudina, y el 93% (320/345) de los pacientes que recibieron lamivudina se convirtieron en ADN del VHB negativos durante el estudio (VERSANT [versión 1], ensayo bDNA, LLOD < 0,7 mEq/ml).

Experiencia en niños y adolescentes: se ha administrado lamivudina a niños y adolescentes con HBC compensada en un estudio controlado con placebo en 286 pacientes de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. La población estaba compuesta principalmente por niños con hepatitis B de grado mínimo. Se empleó una dosis de 3mg/kg una vez al día (hasta un máximo de 100 mg diarios) en niños de edades comprendidas entre 2 y 11 años y una dosis de 100 mg una vez al día en adolescentes de 12 años y mayores. Se necesita conocer más datos acerca de esta dosis. La diferencia en los índices de seroconversión de HBeAg (pérdida de HBeAg y ADN del VHB con detección de HBeAc) entre placebo y lamivudina no fue estadísticamente significativa en esta población (los índices después de un año fueron del 13% (12/95) para placebo frente al 22% (42/191) para lamivudina; p=0,057). La incidencia del mutante YMDD

del VHB fue similar a la observada en adultos, variando del 19% en la semana 52 hasta el 45% en pacientes tratados de forma continuada durante 24 meses.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **HEPTODINE®** debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B crónica. La dosis recomendada de lamivudina es de 100 mg por día.

En pacientes con enfermedad hepática descompensada, lamivudina se debe usar siempre en combinación con un segundo agente, sin resistencia cruzada a lamivudina, para reducir el riesgo de resistencia y conseguir una supresión viral rápida.

Se desconoce la duración óptima del tratamiento.

- En pacientes con hepatitis B crónica (HBC) HBeAg positivos, sin cirrosis, debe administrarse el tratamiento durante al menos 6-12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBeAg (pérdida de HBeAg y ADN del VHB con detección de HBeAc) con el fin de reducir el riesgo de recaída virológica, o continuar hasta que tenga lugar la seroconversión de HBsAg o haya pérdida de eficacia (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). El TGP sérico y los niveles del ADN del VHB deben ser controlados regularmente después de la discontinuación de tratamiento para percatarse de cualquier recaída virológica tardía.
- En pacientes con HBC HBeAg negativos (mutante pre-core), sin cirrosis, el tratamiento debe ser administrado por lo menos hasta la seroconversión de HBs o haya evidencia de pérdida de eficacia. Con tratamiento prolongado, se recomienda un control regular para confirmar que la continuación de la terapia seleccionada sigue siendo apropiada para el paciente.
- No se recomienda la interrupción del tratamiento en pacientes con enfermedad hepática descompensada o cirrosis y en receptores de trasplante hepático (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**).

Si se interrumpe el tratamiento con lamivudina, los pacientes deben ser controlados periódicamente para la detección de una hepatitis recurrente (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Resistencia clínica

En pacientes con HBC tanto HBeAg positivos como HBeAg negativos, el desarrollo del mutante YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato) del VHB puede dar lugar a una menor respuesta terapéutica a lamivudina, indicada por un aumento del ADN del VHB y de TGP con respecto a los niveles anteriores durante el tratamiento. Con el fin de reducir el riesgo de resistencia en pacientes que reciben lamivudina en monoterapia, se debe tener en cuenta la modificación del tratamiento si el ADN del VHB continúa siendo detectable en suero a las 24 semanas de tratamiento o más. En pacientes con el mutante YMDD del VHB, debe considerarse la adición de un agente alternativo sin resistencia cruzada a lamivudina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **HEPTODINE®** en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos disponibles en la actualidad, que se describen en las secciones **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**- no permiten hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia renal

Las concentraciones séricas de lamivudina (ABC-área bajo la curva-) aumentan en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, debido a una disminución del aclaramiento renal. Por lo tanto, debe reducirse la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/minuto. Cuando se requieran dosis inferiores a 100 mg, debe utilizarse **HEPTODINE®** solución oral (Ver Tabla 3 a continuación).

Tabla 3: Posología de **HEPTODINE®** lamivudina en pacientes con clearance renal disminuido.

Clearance de creatinina ml/min	Dosis inicial de HEPTODINE® Lamivudina solución oral	Dosis de mantenimiento una vez al día
30 a < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Maria Victoria Carague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571

15 a < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 a < 15	7 ml (35mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35mg)	2 ml (10 mg)

HEPTODINE® Solución oral conteniendo 5mg/ml de lamivudina

Los datos disponibles de pacientes sometidos a hemodiálisis intermitente (diálisis menor o igual a 4 horas, 2-3 veces por semana), indican que tras la reducción de la dosis inicial de lamivudina en función del clearance de creatinina del paciente, no se precisan ajustes de dosis adicionales mientras se practique la diálisis.

Insuficiencia hepática

Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos con enfermedad hepática en fase terminal a la espera de trasplante, demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa. Según estos datos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, a menos que esté acompañada de alteración renal.

HEPTODINE® puede tomarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Lamivudina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a lamivudina o a cualquier componente de su formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se ha administrado lamivudina a niños (de 2 años y mayores) y adolescentes con hepatitis B crónica compensada. Sin embargo, debido a las limitaciones de los datos, la administración de lamivudina en esta población de pacientes no está recomendada actualmente (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética-**).

No se ha establecido la eficacia de lamivudina en pacientes coinfectados con hepatitis Delta o hepatitis C, por lo que se recomienda tener precaución.

Los datos en relación al empleo de lamivudina en pacientes HBeAg negativos (mutante pre-core) y en aquellos que reciben tratamientos inmunodepresores concurrentes, incluyendo quimioterapia en cáncer son limitados. Lamivudina debe ser usada con precaución en estos pacientes.

Durante el tratamiento con **HEPTODINE®** los pacientes deben ser controlados de forma regular. Se deben monitorizar los niveles de TGP sérica cada 3 meses y el ADN del VHB y cada 6 meses se debe determinar los HBeAg en pacientes HBeAg positivos.

Exacerbaciones de la hepatitis

Exacerbaciones en el tratamiento

Las exacerbaciones espontáneas en hepatitis B crónica son relativamente comunes y se caracterizan por aumentos transitorios de TGP sérica. Después de iniciar el tratamiento antiviral, en algunos pacientes puede aumentar la TGP sérica, mientras los valores séricos del ADN del VHB disminuyen. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos aumentos de TGP sérica normalmente no iban acompañados de un aumento en las concentraciones de bilirrubina sérica ni de signos de descompensación hepática.

Con el tratamiento prolongado, se han identificado subpoblaciones virales del VHB con una sensibilidad reducida a lamivudina (mutante YMDD del VHB). En algunos pacientes el desarrollo del mutante YMDD del VHB puede dar lugar a exacerbación de la hepatitis, detectada principalmente por elevaciones de TGP sérica y re-emergencia del ADN del VHB (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**). En pacientes con el mutante YMDD del VHB, se debe considerar la adición de un segundo agente que no tenga resistencia cruzada a lamivudina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**).

Exacerbaciones tras la interrupción del tratamiento

Se ha observado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes que han interrumpido el tratamiento para la hepatitis B y normalmente se detecta por elevaciones de TGP sérica y re-emergencia del ADN del VHB. En los ensayos fase III controlados con seguimiento sin tratamiento activo, la incidencia de elevaciones de TGP tras el tratamiento (más de 3 veces la línea basal), fue mayor en los pacientes tratados con lamivudina (21 %) comparada con los que recibieron placebo (8%). Sin embargo, la proporción de pacientes que tuvieron

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571

elevaciones post-tratamiento asociadas a un aumento en la bilirrubina fue baja y similar en ambos brazos. Para más información referente a la frecuencia de elevaciones de TGP tras el tratamiento ver Tabla 2 en la sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**. Para los pacientes tratados con lamivudina, la mayoría de elevaciones de TGP post-tratamiento tuvieron lugar entre las semanas 8 y 12 tras el tratamiento. La mayoría de los acontecimientos han sido autolimitados, aunque se produjeron algunas muertes. Si se interrumpe el tratamiento con **HEPTODINE®**, los pacientes deben controlarse periódicamente tanto desde el punto de vista clínico, como a través de la evaluación de las pruebas de la función hepática en suero (niveles de TGP y bilirrubina) durante al menos cuatro meses, y posteriormente según esté clínicamente indicado.

Exacerbaciones en pacientes con cirrosis descompensada

Los pacientes trasplantados y con cirrosis descompensada presentan un mayor riesgo de replicación viral activa. Debido a la reducción de la función hepática en estos pacientes, la reactivación de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina o la pérdida de eficacia durante el tratamiento puede inducir una descompensación grave e incluso mortal. En estos pacientes se debería controlar los parámetros clínicos, virológicos y serológicos asociados a la hepatitis B, funciones renal y hepática y respuesta antiviral durante el tratamiento (al menos una vez por mes) y, si se interrumpe el tratamiento por alguna razón, durante al menos 6 meses después del tratamiento. Los parámetros de laboratorio a controlar deberían incluir (como mínimo) TGP sérico, bilirrubina, albúmina, nitrógeno ureico en sangre, creatinina y carga viral: antígeno/anticuerpo VHB y, si es posible, concentraciones séricas de ADN del VHB cuando sea posible. Los pacientes que experimenten signos de insuficiencia hepática durante o después del tratamiento deben ser controlados con más frecuencia cuando sea conveniente. No existen datos suficientes sobre los beneficios de reiniciar el tratamiento con lamivudina en pacientes que desarrollen evidencia de hepatitis recurrente tras el tratamiento.

Co-infección con VIH

Para el tratamiento de pacientes coinfectados con el VIH y que estén recibiendo o esté en sus planes recibir 3TC® (lamivudina) o 3TC COMPLEX® (lamivudina + zidovudina), debe mantenerse la dosis de lamivudina prescrita para la infección por VIH (habitualmente 150 mg/dos veces al día en combinación con otros antirretrovirales).

En los pacientes co-infectados con el VIH que no precisen tratamiento antirretroviral, existe un riesgo de mutación del VIH al utilizar sólo lamivudina para el tratamiento de la hepatitis B crónica.

Transmisión de hepatitis B

No se dispone de información sobre la transmisión materno fetal del virus de la hepatitis B en mujeres embarazadas que estén en tratamiento con lamivudina. Se deben seguir los procedimientos estándar recomendados de inmunización frente al virus de la hepatitis B en niños.

Debe informarse a los pacientes de que el tratamiento con lamivudina no ha demostrado reducir el riesgo de transmisión del virus de la hepatitis B a otras personas, por lo que deben tomarse las precauciones adecuadas.

Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Con el uso de análogos de nucleósidos se ha comunicado la aparición de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), a veces mortales, habitualmente asociada a hepatomegalia grave y esteatosis hepática. Dado que **HEPTODINE®** es un análogo de nucleósido, este riesgo no puede excluirse. El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse si aparece una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida. Síntomas digestivos benignos, como náuseas, vómitos y dolor abdominal, pueden ser indicativos del desarrollo de una acidosis láctica. Los casos graves, a veces con resultado de muerte, fueron asociados con pancreatitis, insuficiencia hepática/esteatosis hepática, insuficiencia renal y altos niveles de lactato en suero. Se deberá tener 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 ciertos medicamentos y el alcohol). Los pacientes co-infectados con hepatitis C y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un riesgo especial. Estos pacientes deben estar sujetos a una estrecha vigilancia.



5738

Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleósido y de nucleótido causan un grado variable de daño mitocondrial. Se han notificado casos de disfunción de mitocondrial en niños expuestos en el útero y/o post-parto a los análogos de nucleósidos. Los principales acontecimientos adversos informados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactemia, hiperlipasemia). Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Los trastornos neurológicos pueden ser transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto *in útero* a análogos de nucleósido o de nucleótido, debe ser sometido a un seguimiento clínico y de laboratorio y en caso de signos o síntomas relevantes, debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial.

HEPTODINE® no debe ser tomado con cualquier otro medicamento que contenga lamivudina o medicamentos que contengan emtricitabina.

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina (Ver **Interacciones**)

Interacciones

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos. La probabilidad de interacciones metabólicas es escasa debido a un metabolismo y unión a proteínas plasmáticas limitados, y a la casi completa eliminación renal del fármaco inalterado.

La lamivudina se elimina predominantemente por secreción catiónica orgánica activa. Debe considerarse la posibilidad de interacciones con otros fármacos administrados al mismo tiempo, especialmente cuando su principal vía de eliminación sea la secreción renal activa por el sistema de transporte catiónico, por ejemplo trimetoprima. Otros fármacos (por ejemplo: ranitidina, cimetidina) se eliminan por este mecanismo sólo en parte y demostraron no interactuar con lamivudina.

No es probable que fármacos que hayan demostrado excretarse principalmente bien por la vía aniónica orgánica activa o por filtración glomerular, den lugar a interacciones clínicamente significativas con lamivudina.

La administración de trimetoprima/sulfametoxazol 160 mg/800 mg incrementó la exposición a lamivudina en alrededor de un 40%. Lamivudina no ejerció ningún efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. No obstante, a menos que el paciente presente alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina.

Se observó un modesto incremento en el valor $C_{máx}$ (28%) para zidovudina al administrarse con lamivudina, aunque la exposición general (en función del ABC -área bajo la curva-) no se alteró de forma significativa. Zidovudina carece de efecto sobre la farmacocinética de lamivudina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**).

Lamivudina no ejerce interacciones farmacocinéticas con alfa-interferón cuando ambos fármacos se administran al mismo tiempo. No se observaron interacciones clínicamente significativas en pacientes tomando **HEPTODINE®** al mismo tiempo que fármacos inmunosupresores comúnmente utilizados (por ejemplo: ciclosporina A). No obstante, no se han realizado estudios formales de interacción.

Lamivudina *in vitro* inhibe la fosforilación intracelular de cladribina dando lugar a un potencial riesgo de pérdida de eficacia de cladribina si se toma en combinación durante el manejo clínico. Algunos hallazgos clínicos también sugieren una posible interacción entre lamivudina y cladribina. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de lamivudina con cladribina (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Incompatibilidades

No se ha comunicado ninguna incompatibilidad.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

La administración de lamivudina en los estudios de toxicidad con animales a dosis elevadas no se asoció con toxicidad en ningún órgano principal. A las dosis más altas se observaron efectos menores sobre los indicadores de las funciones 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. Estos efectos se observaron con poca frecuencia en los estudios clínicos.

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 de ratón. Lamivudina no fue genotóxica *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas aproximadamente 60-70 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos previstos. Como la actividad mutagénica *in vitro* de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Larague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571

A

lamivudina no pudo confirmarse en las pruebas *in vivo*, se concluye que lamivudina no representa un riesgo de aparición de genotoxicidad en pacientes sometidos a tratamiento.

Los estudios sobre la reproducción en animales no han mostrado evidencia de teratogenicidad y tampoco han mostrado efectos sobre la fertilidad en machos o hembras. Lamivudina induce embriofetalidad temprana cuando se administra a conejos preñados a niveles de exposición comparables a los alcanzados en el hombre, pero no en ratas incluso a exposiciones sistémicas muy altas.

Los resultados de los estudios de carcinogenicidad a largo plazo con lamivudina realizados con ratas y ratones mostraron ausencia de potencial carcinogénico.

Embarazo

Una gran cantidad de datos obtenidos en mujeres embarazadas (resultados de más 1.000 mujeres expuestas) indica que no hay toxicidad malformativa. Si es clínicamente necesario **HEPTODINE®** puede usarse durante el embarazo.

En pacientes que estén siendo tratadas con lamivudina y posteriormente queden embarazadas, debe considerarse la posibilidad de una recurrencia de hepatitis al interrumpir el tratamiento con **HEPTODINE®**.

Lactancia

Basándose en más de 130 parejas madre/hijo tratadas para el VIH, las concentraciones séricas de lamivudina en niños lactantes de madres tratadas para el VIH es muy baja (en torno a un 0,06 a un 4% de las concentraciones de suero materno) y disminuye progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alcanzan las 24 semanas de edad. La cantidad total de lamivudina ingerida por un lactante es muy baja y por tanto es probable que dé lugar a exposiciones con un efecto antiviral sub-óptimo. La hepatitis B materna no es una contraindicación para la lactancia si se controla la prevención de la infección por hepatitis B por parte del recién nacido en el nacimiento y no hay evidencia de que las bajas concentraciones de lamivudina en leche materna puedan producir efectos adversos en lactantes.

Por tanto, la lactancia se puede considerar en madres tratadas con lamivudina para VHB teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. Cuando hay transmisión materna de VHB, a pesar de una adecuada profilaxis, se debe considerar interrumpir la lactancia para reducir el riesgo de que aparezcan mutantes resistentes a lamivudina en el niño.

Fertilidad

No hay datos disponibles.

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 niños expuestos en el útero y/o post-parto a análogos de nucleósidos (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

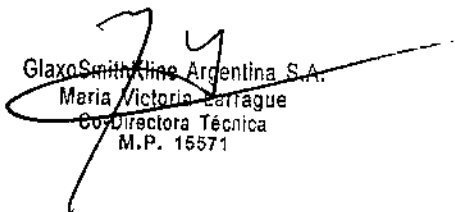
No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

La incidencia de reacciones adversas y anormalidades de laboratorio (con la excepción de los incrementos de TGP y CPK, ver a continuación) fueron similares entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con lamivudina. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron: malestar y fatiga, infecciones del tracto respiratorio, molestias en la garganta y amígdalas, cefalea, dolor y molestias abdominales, náuseas, vómitos y diarrea.

A continuación se listan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos y frecuencia. Las categorías de frecuencia sólo se asignan a aquellas reacciones adversas consideradas al menos como posiblemente relacionadas con **HEPTODINE®**. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Las categorías de frecuencia asignadas a las reacciones adversas se basan principalmente en la experiencia de los ensayos clínicos que incluyeron un total de 1.171 pacientes con hepatitis B crónica que recibieron 100 mg de lamivudina.


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Maria Victoria Carrague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571

ACS

Trastornos del sistema linfático y circulatorio

Desconocida: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Angioedema

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Elevaciones en los niveles de TGP (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Durante el tratamiento y tras la suspensión de lamivudina se han notificado exacerbaciones de la hepatitis, detectadas principalmente por aumento en las concentraciones de TGP en suero. La mayoría han remitido, aunque muy raramente se han observado muertes (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Elevaciones en los niveles de CPK, trastornos musculares, incluyendo mialgia y calambres*

Frecuencia no conocida: Rabdomiolisis

*En los ensayos fase III la frecuencia observada en el grupo tratado con lamivudina no fue mayor que la observada en el grupo placebo.

En pacientes con infección por VIH, se han comunicado casos de pancreatitis y neuropatía periférica (o parestesias). En pacientes con hepatitis B crónica no se observaron diferencias en la incidencia de estos eventos entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con **HEPTODINE®**.

Se han comunicado casos de acidosis láctica, a veces mortales, normalmente relacionada con hepatomegalia grave y esteatosis hepática, con el uso de terapia de combinación de análogos de nucleósidos en pacientes infectados con VIH. Raramente se han comunicado casos de acidosis láctica en pacientes que recibían lamivudina para el tratamiento de hepatitis B.

SOBREDOSIFICACIÓN

En estudios de toxicidad aguda en animales, la administración de dosis muy elevadas de lamivudina, no produjo toxicidad en ningún órgano. Se dispone de datos limitados sobre las consecuencias de la ingestión de sobredosis agudas en humanos. No hubo fallecimientos y todos 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 fuera necesario. Dado que la lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque ello no se ha estudiado.

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.

PRESENTACIÓN

Comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

A temperatura ambiente, hasta 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.826.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 María Victoria Larrague
 Co-Directora Técnica
 M.P. 15571

573



Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poznan, Polonia.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires - Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline ARGENTINA S.A. - (011- 4725-8900).

No todas las presentaciones de **HEPTODINE®**/Lamivudina se encuentran disponibles en todos los países.

EMA Nov.2013

Fecha de última revisión:...../...../..... Disp. N°.....

Logo GlaxoSmithKline

Logo ViiV Healthcare


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
C/Directora Técnica
M.P. 15571

