



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

DISPOSICIÓN Nº **0 4 1 6**

BUENOS AIRES, **19** ENE 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007692-15-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VUCLODIR / LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 150 mg - SOLUCION ORAL, LAMIVUDINA 1g/100 ml, aprobada por Certificado Nº 47.107.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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

V



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

DISPOSICIÓN N° 0416

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 499 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada VUCLODIR / LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 150 mg – SOLUCION ORAL, LAMIVUDINA 1g/100 ml, aprobada por Certificado N° 47.107 y Disposición N° 3276/98, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., cuyos textos constan de fojas 286 a 291, 321 a 326 y 356 a 361, para los rótulos, de fojas 292 a 320, 327 a 355, 362 a 390, para los prospectos y de fojas 451 a 498, para la información para el paciente.



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

DISPOSICIÓN Nº **0 4 1 6**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3276/98 los rótulos autorizados por las fojas 286 a 291, los prospectos autorizados por las fojas 292 a 320 y la información para el paciente autorizada por las fojas 451 a 466, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

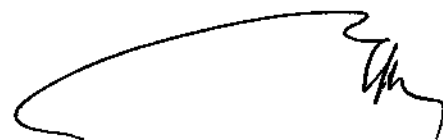
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 47.107 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-007692-15-7

DISPOSICIÓN Nº **0 4 1 6**

Jfs


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0416** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.107 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: VUCLODIR / LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 150 mg – SOLUCION ORAL, LAMIVUDINA 1g/100 ml. Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3276/98. Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006364-97-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 3276/98 (rótulos, prospectos)	Prospectos de fs. 292 a 320, 327 a 355, 362 a 390, corresponde desglosar de fs. 292 a 320. Rótulos de fs. 286 a 291, 321 a 326 y 356 a 361, corresponde desglosar de fs. 286 a 291. Información para el paciente de fs. 451 a 498, corresponde desglosar de fs. 451 a 466.-

v
u



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I. y F., Titular del Certificado de Autorización N° 47.107 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de...**19 ENE 2016**.....

Expediente N° 1-0047-0000-007692-15-7

DISPOSICIÓN N° **0 4 1 6**

Jfs

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

✓



Laboratorios
RICHMOND

0 4 1 6



VUCLODIR®

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VUCLODIR®
LAMIVUDINA

19 ENE 2016

Comprimidos recubiertos 150 mg
Solución oral 10 mg/ml

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

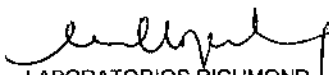
FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 150mg contiene:

Lamivudina	150,00 mg
Talco	27 mg
Povidona	21,00 mg
Almidón de maíz	18,00 mg
Croscarmelosa de sodio	15,35 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Celulosa microcristalina	72,65 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,702 mg
Polietilenglicol 6000	1,958 mg
Copovidona	0,533 mg
Dióxido de titanio	2,105 mg
Talco	0,702 mg
Isopropanol	0,105 ml
Cloruro de metileno	0,105 ml

Cada frasco de solución oral contiene:

Lamivudina	1g/100ml
Excipientes: Agua purificada, propilenglicol, sacarosa, Metilparabeno, etanol, EDTA, esencia de banana, esencia de frutilla, propilparabeno.	c.s.p.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

04110



VUCLODIR®

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Puede haber nueva información. Este prospecto no toma el lugar de hablar con su médico sobre su condición médica o tratamiento.

1. ¿QUÉ ES VUCLODIR® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

VUCLODIR® comprimidos recubiertos se utiliza en el tratamiento de la infección producida por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en adultos y adolescentes mayores de 12 años.

VUCLODIR® Solución oral se utiliza en el tratamiento de la infección producida por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en adultos, adolescentes mayores de 12 años y niños mayores de 3 meses.

VUCLODIR® Solución oral también se utiliza para tratar la infección de larga duración (crónica) por hepatitis B en adultos.

El principio activo de VUCLODIR® es lamivudina.

VUCLODIR® es un tipo de medicamento conocido como un antirretroviral. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs).

VUCLODIR® no cura completamente la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en el organismo y la mantiene en un nivel bajo. También aumenta el número de células CD4 en sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que desempeñan una importante función ayudando a su organismo a luchar contra la infección.

El virus de la hepatitis B infecta al hígado, causa una infección de larga duración (crónica) y puede ocasionar un daño hepático. VUCLODIR® puede ser utilizado en

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

0406



VUCLODIR®

pacientes cuyo hígado está dañado pero todavía funciona con normalidad (enfermedad hepática compensada) y en combinación con otros medicamentos en pacientes cuyo hígado está dañado y no funciona de forma normal (enfermedad hepática descompensada).

El tratamiento con VUCLODIR® puede reducir la cantidad de virus de hepatitis B en su organismo. Esto daría lugar a una reducción del daño hepático y a una mejoría en el funcionamiento de su hígado.

No todo el mundo responde al tratamiento con VUCLODIR® de la misma manera. Su médico controlará la efectividad del tratamiento con análisis de sangre periódicos.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER MI MEDICO ANTES DE EMPEZAR A TOMAR VUCLODIR®?

No tome VUCLODIR®

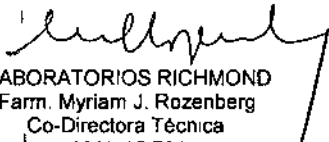
- Si es alérgico a lamivudina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. **Consulte a su médico si piensa que ésto le afecta.**

Tenga especial cuidado con VUCLODIR®

Algunas personas que toman VUCLODIR® u otra combinación para el tratamiento de infecciones por el VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- Si alguna vez ha tenido una enfermedad hepática, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar VUCLODIR® sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar)
- Si tiene un sobrepeso importante (especialmente si es mujer)
- Si usted es diabético y utiliza insulina
- Si tiene una enfermedad renal, su dosis puede ser modificada.

Consulte a su médico si padece alguna de estas circunstancias. Usted puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH o Hepatitis B desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves.

Usted necesita saber que hay un mayor riesgo si presenta Hepatitis B y además:

- Si alguna vez ha tenido otros tipos de enfermedad hepática, como la hepatitis C
- Si tiene un sobrepeso importante (especialmente si es mujer)

Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras esté tomando VUCLODIR®.

No deje de tomar VUCLODIR® sin el consejo de su médico, ya que existe un riesgo de que su hepatitis empeore. Cuando deje de tomar VUCLODIR® su médico lo controlará durante los siguientes cuatro meses para comprobar si existe algún problema. Esto implicará tomar muestras de sangre para comprobar si hay elevaciones en los niveles de las enzimas hepáticas que puedan indicar lesión hepática.

Lea la información sobre "Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH"

Lea la información sobre "Otros posibles efectos adversos de la terapia para la hepatitis B"

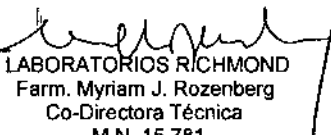
Proteja a otras personas


La infección por VIH y la hepatitis B se transmite por mantener contacto sexual con alguien que padezca la infección o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH o Hepatitis B a los demás, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo.

Para prevenir que otras personas se infecten:

- Utilice preservativo cuando mantenga sexo oral o con penetración.
- Evite el riesgo de transferencias de sangre, por ejemplo, no comparta agujas.

Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

Uso de VUCLODIR® con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los medicamentos a base de plantas y los adquiridos sin receta.

Recuerde informar a su médico o farmacéutico si empieza a tomar un nuevo medicamento mientras está tomando VUCLODIR®.

Los siguientes medicamentos no se deben usar junto con VUCLODIR®:

- Otros medicamentos que contengan lamivudina (usados para tratar la infección por el VIH o la infección por el virus de la hepatitis B).
- Emtricitabina (usado para tratar la infección por el VIH o por hepatitis B)
- Altas dosis de cotrimoxazol (asociación de trimetoprima y sulfametoxazol), un antibiótico
- Cladribina (utilizada para tratar la leucemia de células pilosas).

Informe a su médico si está siendo tratado con alguno de estos medicamentos.

Embarazo

Si está embarazada, si queda embarazada, o si está planeando quedar embarazada **hable con su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar VUCLODIR® tanto para usted como para su bebé.**

VUCLODIR® y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo.

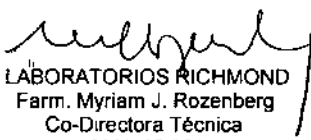
Si se queda embarazada mientras está tomando VUCLODIR®, es posible que su bebé requiera un mayor control (incluyendo análisis de sangre) para asegurar que se está desarrollando con normalidad.

Los niños cuyas madres tomaron INTIs (medicamentos como VUCLODIR®) durante el embarazo, tuvieron un menor riesgo de ser infectados con el VIH. Este beneficio es mayor que el riesgo de sufrir efectos adversos.

Lactancia

Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna.

VUCLODIR® puede pasar a la leche materna. Si está dando el pecho, o está pensado hacerlo: **Consulte con su médico inmediatamente.**


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Ziñi
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

0716



VUCLODIR®

Empleo en pediatría

VUCLODIR® comprimidos puede usarse en niños mayores de 12 años infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Vuclodir® solución oral, puede usarse para el tratamiento antirretroviral combinado adolescentes mayores de 12 años y niños mayores de tres meses infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Debido a las limitaciones de los datos, la administración de lamivudina en pacientes pediátricos con hepatitis B crónica no está recomendada actualmente.

Empleo en enfermedad hepática

Si usted tiene una alteración hepática moderada a grave, el médico no le ajustará la dosis de VUCLODIR® a menos que además tenga alteración renal.

Si usted tiene hepatitis B o C crónica y está tratado con un tratamiento antirretroviral combinado, tendrá un mayor riesgo de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales.

En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consulte también los prospectos de los otros medicamentos que toma.

Empleo en enfermedad renal

Si usted tiene una alteración renal moderada a grave, la eliminación de lamivudina va a disminuir, por consiguiente, el médico deberá ajustarle la dosis.

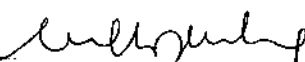
Conducción y uso de máquinas

No es probable que VUCLODIR® afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas. No conduzca o utilice maquinas a no ser que este seguro de que esto no le afecta.

Información importante sobre algunos de los componentes de VUCLODIR®

Si usted es diabético, tenga que la solución oral de VUCLODIR® contiene azúcar/sacarosa.

Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar VUCLODIR®. La sacarosa puede ser perjudicial para los dientes.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

3. ¿CÓMO TOMAR VUCLODIR®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Trague los comprimidos de VUCLODIR®, con un poco de agua. VUCLODIR® puede tomarse con o sin alimentos.

Mantenga un contacto regular con su médico

VUCLODIR® ayuda a controlar su enfermedad. Necesitará tomarlo todos los días para evitar que su enfermedad empeore. Cabe la posibilidad de que usted desarrolle otras infecciones y enfermedades asociadas con la infección por el VIH o virus de la hepatitis B.

Permanezca en contacto con su médico y no deje de tomar VUCLODIR® sin hablar primero con su médico.

Cuánto tomar

- Para el tratamiento de HIV:

- **Adultos y adolescentes de más de 12 años**

La dosis habitual de VUCLODIR® es de 300mg al día (30 ml), pudiéndose tomar una vez al día o como 150 mg (15 ml) dos veces al día a intervalos regulares, dejando pasar aproximadamente 12 horas entre cada toma.

- **Niños de 3 meses a 12 años**

La dosis habitual de VUCLODIR® es de 4 mg/kg dos veces al día hasta un máximo de 300 mg al día.

Administre cada dosis a su hijo a intervalos regulares, dejando pasar aproximadamente 12 horas entre cada toma.

- Para el tratamiento de Hepatitis B:

- **Adultos**

La dosis habitual de VUCLODIR® es de 100mg (10 ml) una vez al día.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

0416



Laboratorios
RICHMOND



VUCLODIR®

Si ya está tomando otro medicamento que contenga lamivudina para el tratamiento de la infección por VIH, su médico le continuará tratando con la dosis más alta (normalmente 150 mg dos veces al día), porque la dosis de lamivudina de 100 mg no es suficiente para tratar la infección por VIH. Si está planeando cambiar su tratamiento para el VIH, discuta este cambio con su médico antes.

Se encuentra disponible como una solución oral 10mg/ml para el tratamiento de niños mayores de tres meses y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos o que necesiten una dosis menor de la habitual.

Si tiene un problema renal, su dosis puede ser modificada. Consulte a su médico si ésto le afecta.

Si toma más VUCLODIR® del que debe

Si accidentalmente toma más VUCLODIR® del que debe, es improbable que cause problemas graves. Si toma más del que debiera, comuníquese a su médico o farmacéutico, o póngase en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano para más información.

Si olvida tomar VUCLODIR®

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y luego continúe con su tratamiento habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

No interrumpa el tratamiento con VUCLODIR®

No deje de tomar VUCLODIR® sin consultar a su médico. Hay riesgo de que su hepatitis empeore. Cuando deje de tomar VUCLODIR® su médico le monitorizará durante al menos cuatro meses para comprobar que no hay ningún problema. Esto significa que le realizarán análisis de sangre para comprobar si hay aumento en los niveles de enzimas del hígado, lo que puede indicar daño hepático.

4. ¿CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Además de los efectos adversos listados a continuación para VUCLODIR®, se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento combinado para el VIH o Hepatitis B.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini-
Apoderada

0416



Laboratorios
RICHMOND



VUCLODIR®

Es importante que lea la información sobre “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH”.

Es importante que lea la información sobre “Otros posibles efectos adversos de la terapia de combinación para la hepatitis B”.

Si aprecia cualquier síntoma de infección mientras está tomando VUCLODIR®. **Informe a su médico inmediatamente.** No tome ningún otro medicamento para la infección sin que su médico se lo aconseje.

Si sufre efectos adversos

Informe a su médico o farmacéutico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

• Para el tratamiento de HIV:

Cuando esté en tratamiento frente al VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de VUCLODIR® o de otros medicamentos que esté tomando, o si es debido a un efecto propio de la enfermedad producida por el VIH. **Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.**

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes:

- Dolor de cabeza
- Malestar (*náuseas*)
- Vómitos
- Diarrea
- Dolor de estómago
- Cansancio, falta de energía
- Fiebre (temperatura elevada)
- Sensación de malestar general
- Dolores musculares y molestias
- Dolor de las articulaciones
- Dificultad para conciliar el sueño (*insomnio*)
- Tos
- Nariz irritada o con exceso de secreción nasal
- Erupción cutánea
- Pérdida de cabello (*alopecia*).

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS-RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND



VUCLODIR®

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes:

Los efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- Una disminución en el número de células implicadas en la coagulación de sangre (*trombocitopenia*)
- Recuento bajo de glóbulos rojos (*anemia*) o recuento bajo de glóbulos blancos (*neutropenia*)
- Aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado.

Efectos adversos raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes:

- Reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara, lengua o garganta que puede causar dificultad al tragar o respirar.
- Acidosis láctica
- Inflamación del páncreas (*pancreatitis*)
- Rotura del tejido muscular
- Alteraciones hepáticas, tales como ictericia, aumento del tamaño del hígado, hígado graso, inflamación (*hepatitis*).

Un efecto adverso raro que puede aparecer en los análisis de sangre es: aumento de una enzima llamada *amilasa*.

Efectos adversos muy raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes:

- Hormigueo o entumecimiento de los brazos, piernas, manos o pies.

Un efecto adverso muy raro que puede aparecer en los análisis de sangre es: fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos (*aplasia pura de glóbulos rojos*).

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado para el VIH

Los tratamientos combinados, como VUCLODIR®, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento para el VIH.

Exacerbación de infecciones antiguas

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen sistemas inmunológicos débiles y más probabilidad de sufrir infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando estas personas comienzan el tratamiento, se pueden encontrar con que infecciones antiguas, que estaban ocultas, se reagudizan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son debidos

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini-
Apoderada

0 4 1 1 8



Laboratorios
RICHMOND



VUCLODIR®

probablemente a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que les permite combatir estas infecciones.

Además de estas infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por el VIH.

Los trastornos autoinmunitarios pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad en las manos y en los pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad; por favor, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Su silueta corporal puede verse modificada

Las personas que toman un tratamiento combinado para el VIH pueden notar cambios en su silueta corporal, debido a cambios en la distribución de la grasa:

- Puede haber pérdida de grasa en las piernas, brazos y cara.
- Puede haber aumento de la grasa en la barriga (abdomen), en el pecho o en órganos internos.
- Pueden aparecer acúmulos de grasa en la parte de atrás del cuello (joroba de búfalo).

En este momento se desconocen las causas y los efectos a largo plazo sobre la salud de estos acontecimientos. Si usted advierte cambios en su silueta corporal:


Informe a su médico.


La acidosis láctica es un efecto adverso raro pero grave

Algunas personas que toman VUCLODIR®, u otros medicamentos similares (INTIs), desarrollan un trastorno denominado acidosis láctica, junto con un aumento del tamaño del hígado.

La acidosis láctica se debe a un aumento de los niveles de ácido láctico en el organismo. Es rara, y si aparece, normalmente se desarrolla después de unos pocos meses de tratamiento. Puede suponer un riesgo para la vida, al causar fallos en órganos internos.

Es más probable que la acidosis láctica se desarrolle en personas que padecen alguna afección hepática o en personas obesas (sobrepeso importante), especialmente mujeres.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

Los signos de la acidosis láctica incluyen:

- Respiración dificultosa, rápida y profunda
- Somnolencia
- Entumecimiento o debilidad de las extremidades.
- Malestar (*náuseas*), vómitos
- Dolor de estómago.

Durante su tratamiento, su médico controlará cualquier signo que indique que puede estar desarrollando acidosis láctica. Si tiene cualquiera de los síntomas mencionados anteriormente o le preocupa algún otro síntoma: **Acuda a su médico tan pronto como le sea posible.**

Puede tener problemas con sus huesos

Algunos pacientes que reciben un tratamiento combinado para el VIH pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada *osteonecrosis*. Con esta enfermedad, parte del tejido óseo muere debido a una reducción del aporte de sangre al hueso. Las personas tienen más probabilidad de padecer esta enfermedad:

- Si han estado tomando un tratamiento combinado durante un largo periodo de tiempo.
- Si también toman unos medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides.
- Si beben alcohol.
- Si su sistema inmunitario está muy debilitado.
- Si tienen sobrepeso.

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

- Rigidez en las articulaciones.
- Dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla u hombro).
- Dificultad de movimiento.

Si nota cualquiera de estos síntomas: **Informe a su médico.**

Otros efectos que pueden aparecer en los análisis de sangre.

El tratamiento combinado para el VIH también puede causar:

- Aumento de los niveles de ácido láctico en sangre, que en raras ocasiones puede derivar en una acidosis láctica.
- Aumento de los niveles de azúcar y grasas (*triglicéridos y colesterol*) en sangre.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Ewira Zini
Apoderada

0416



Laboratorios
RICHMOND



VUCLODIR®

- Resistencia a la insulina (por lo que si es diabético, puede que tenga que cambiar su dosis de insulina para controlar su nivel de azúcar en sangre).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

• Para el tratamiento de Hepatitis B:

Los efectos adversos recogidos más comúnmente en los ensayos clínicos con VUCLODIR® fueron cansancio, infecciones del tracto respiratorio, molestias en la garganta, cefalea, molestias y dolor de estómago, náuseas, vómitos y diarrea, aumento en las enzimas hepáticas y en las enzimas producidas en los músculos.

Reacción alérgica

Es rara (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).

Los signos incluyen:

- Hinchazón de los párpados, cara o labios
- Dificultad para tragar o respirar.

Contacte con un médico inmediatamente si tiene estos síntomas. Deje de tomar VUCLODIR®.

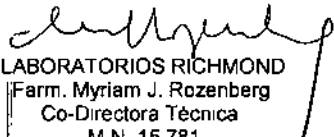
Efectos adversos que se cree están causados por VUCLODIR®:

Un efecto adverso muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes) es un aumento en los niveles de algunas enzimas producidas por el hígado (*transaminasas*), que puede ser un signo de inflamación o daño en el hígado.

Un efecto adverso frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes) es:

- calambres y dolores musculares
- erupción cutánea o "habones" en cualquier parte del cuerpo.

Un efecto adverso frecuente que puede aparecer en los análisis de sangre es un aumento en el nivel de una enzima producida en los músculos (*creatininfosfoquinasa*) que puede ser un síntoma de que su hígado está dañado.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

0716



VUCLODIR®

Otros efectos adversos

Se han notificado otros efectos adversos en un número muy pequeño de personas, pero su frecuencia exacta es **desconocida**:

- Rotura muscular.
- Empeoramiento de la enfermedad hepática si el virus hepatitis B se hace resistente a VUCLODIR® o se interrumpe el tratamiento. Esto puede ser mortal en algunos pacientes.
- Acidosis láctica

Un efecto adverso que puede aparecer en sus análisis de sangre es una reducción en el número de células implicadas en la coagulación sanguínea (*trombocitopenia*).

Si tiene efectos adversos

Hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquiera de los posibles efectos adversos no incluidos en este prospecto.

Otros posibles efectos adversos del tratamiento para la hepatitis B

VUCLODIR® y los medicamentos relacionados (INTIs) pueden causar otras condiciones que se desarrollan durante el tratamiento para la hepatitis B.

Acidosis láctica es un efecto adverso raro pero grave


Algunas personas que toman VUCLODIR® u otros medicamentos similares (INTIs) desarrollan un trastorno denominado acidosis láctica, junto con un aumento del tamaño del hígado.

La acidosis láctica se debe a un aumento de ácido láctico en el organismo. Es raro, y si aparece, normalmente se desarrolla después de unos pocos meses de tratamiento. Puede suponer un riesgo para la vida, al causar fallos en órganos internos.

Es más probable que la acidosis láctica se desarrolle en personas que tienen alguna afección hepática o en personas obesas (sobrepeso importante), especialmente mujeres.

Los signos de la acidosis láctica incluyen:

- Respiración dificultosa, rápida y profunda.
- Somnolencia.
- Entumecimiento o debilidad de las extremidades.
- Malestar (*náuseas*), vómitos.
- Dolor de estómago.


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

Durante su tratamiento, su médico controlará cualquier signo que indique que puede estar desarrollando acidosis láctica. Si tiene cualquiera de los síntomas mencionados anteriormente o le preocupa algún otro síntoma:
Acuda a su médico tan pronto como le sea posible.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. CONSERVACIÓN

Comprimidos recubiertos: Conservar hasta una temperatura ambiente de 30°C.

Solución oral: Conservar a temperatura ambiente, desde 2°C hasta 25°C.

6. PRESENTACIÓN

Para VUCLODIR® Solución oral 10mg/ml: Frascos de 120ml y 240ml.

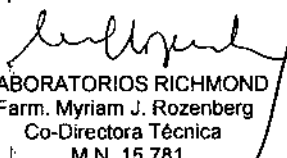
Para VUCLODIR® 150mg: 10, 20, 30, 60, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo estas cuatro últimas de uso hospitalario exclusivo.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 47.107**


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic./Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

0 4 1 6



VUCLODIR®

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar,
Provincia de Buenos Aires**


DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico

Elaborado en:
Laboratorios Filaxis S.A.
Vannier S.A.
Arcano S.A.

Acondicionado en:
TRB Pharma S.A.
Arcano S.A.
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

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

"Fecha de revisión última....."


LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Myriam J. Rozenberg
Co-Directora Técnica
M.N. 15.781


LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

PROYECTO DE ROTULO

**VUCLODIR®
LAMIVUDINA 150 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	150,00 mg
Talco	27 mg
Povidona	21,00 mg
Almidón de maíz	18,00 mg
Croscarmelosa de sodio	15.35 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Celulosa microcristalina	72,65 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,702 mg
Polietilenglicol 6000	1,958 mg
Copovidona	0,533 mg
Dióxido de titanio	2,105 mg
Talco	0,702 mg
Isopropanol	0,105 ml
Cloruro de metileno	0,105 ml

PRESENTACION

10 comprimidos recubiertos

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

✓
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

CONSERVACION

Conservar hasta una temperatura ambiente de 30°C.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº 47.107

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorios Filaxis S.A.
Vannier S.A.

Acondicionado en:
TRB Pharma S.A.
Arcano S.A.
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.



Laboratorios
RICHMOND

0 4 1 6



VUCLODIR®

PROYECTO DE ROTULO

VUCLODIR®
LAMIVUDINA 150 mg
Comprimidos recubiertos

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	150,00 mg
Talco	27 mg
Povidona	21,00 mg
Almidón de maíz	18,00 mg
Croscarmelosa de sodio	15.35 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Celulosa microcristalina	72,65 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,702 mg
Polietilenglicol 6000	1,958 mg
Copovidona	0,533 mg
Dióxido de titanio	2,105 mg
Talco	0,702 mg
Isopropanol	0,105 ml
Cloruro de metileno	0,105 ml

PRESENTACION

100 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M N. 15581

3

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Conservar hasta una temperatura ambiente de 30°C.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 47.107**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorios Filaxis S.A.
Vannier S.A.

Acondicionado en:
TRB Pharma S.A.
Arcano S.A.
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

Nota: Igual texto para las presentaciones de 200, 500 y 1000.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

4

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

PROYECTO DE ROTULO

VUCLODIR®
LAMIVUDINA 1g/100ml
Solución oral

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco de solución oral contiene:

Lamivudina	1g/100ml
Excipientes: Agua purificada, propilenglicol, sacarosa, Metilparabeno, etanol, EDTA, esencia de banana, esencia de frutilla, propilparabeno.	c.s.p.

PRESENTACION

Frasco de 120ml de solución oral.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente, desde 2°C hasta 25°C.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 47.107

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Arcano S.A.

Acondicionado en:
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

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

Nota: Igual texto para las presentaciones de 240ml.

PROYECTO DE PROSPECTO

**VUCLODIR®
LAMIVUDINA**

**Comprimidos recubiertos 150 mg
Solución oral 10 mg/ml**

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 150mg contiene:

Lamivudina	150,00 mg
Talco	27 mg
Povidona	21,00 mg
Almidón de maíz	18,00 mg
Croscarmelosa de sodio	15.35 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Celulosa microcristalina	72,65 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	4,702 mg
Polietilenglicol 6000	1,958 mg
Copovidona	0,533 mg
Dióxido de titanio	2,105 mg
Talco	0,702 mg
Isopropanol	0,105 ml
Cloruro de metileno	0,105 ml

Cada frasco de solución oral contiene:

Lamivudina	1g/100ml
Excipientes: Agua purificada, propilenglicol, sacarosa, Metilparabeno, etanol, EDTA, esencia de banana, esencia de frutilla, propilparabeno.	c.s.p.

ACCION TERAPÉUTICA

Análogo de nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa.
Código ATC: J05AF05

INDICACIONES

Vuclodir® comprimidos recubiertos, está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Vuclodir® solución oral, está indicado para el tratamiento antirretroviral combinado para el tratamiento adultos, adolescentes mayores de 12 años y niños mayores de tres meses infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Vuclodir® solución oral, también está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con:

- Enfermedad hepática compensada con evidencia de replicación viral activa, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica elevados de forma persistente y evidencia histológica de inflamación hepática activa y/o fibrosis. Sólo se debe considerar el comienzo del tratamiento con lamivudina cuando no está disponible o no sea apropiado el uso de un agente antiviral alternativo con una barrera genética más alta a resistencia.
- Enfermedad hepática descompensada en combinación con un segundo agente sin resistencia cruzada a lamivudina.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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). Se metaboliza 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 inhibitora selectiva frente a la replicación del VIH-1 y VIH-2 *in vitro*, también es activo frente a aislados clínicos de VIH resistentes a zidovudina. Lamivudina en combinación

con zidovudina presenta actividad sinérgica anti-VIH frente a aislados clínicos en cultivo celular.

FARMACODINAMIA

Lamivudina es metabolizada tanto por células infectadas como por no infectadas al derivado trifosfato (TP) que es la forma activa del compuesto original. La semivida intracelular del trifosfato en los hepatocitos es de 17-19 horas *in vitro*. Lamivudina -TP actúa como sustrato para la polimerasa viral del VHB.

La formación de más ADN viral se bloquea por incorporación de lamivudina-TP a la cadena y posterior terminación de la misma.

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

En los estudios relativos a los potenciales efectos de la sustancia 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.

La monoterapia con lamivudina da lugar a la aparición del mutante YMDD del VHB en algunos pacientes tras 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 ALT, con 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 la variante YMDD del VHB.

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 infectados por el VIH-1 tratados con un tratamiento antirretroviral que incluya lamivudina. Los mutantes M184V presentan una sensibilidad muy reducida a lamivudina y una



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

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, en el caso de aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina, sólo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros INTI activos.

La resistencia cruzada conferida por la TI M184V es limitada dentro de la clase de fármacos antirretrovirales análogos de nucleósidos. Zidovudina y estavudina mantienen su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistentes a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistente a lamivudina únicamente con la mutación M184V. La mutante TI M184V muestra un descenso <4 veces en la sensibilidad a didanosina; 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*.

FARMACOCINÉTICA

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_{máx}) hasta

10

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvirá Zini
Apoderada

las concentraciones séricas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) es de aproximadamente una hora.

Según los datos derivados de un estudio en voluntarios sanos con HIV, 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 $\mu\text{g/ml}$ (24 %) y 0,09 $\mu\text{g/ml}$ (27 %), respectivamente. El AUC medio (CV) durante un intervalo de dosificación de 12 horas es de 4,7 $\mu\text{g.h/ml}$ (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 $\mu\text{g/ml}$ (26 %), 0,04 $\mu\text{g/ml}$ (34 %) y 8,9 $\mu\text{g.h/ml}$ (21 %), respectivamente.

El comprimido de 150 mg de lamivudina es bioequivalente y dosis-proporcional al comprimido de 300 mg en lo que respecta a la AUC_{∞} , C_{max} , y t_{max} .

En pacientes con Hepatitis B, a una dosis terapéutica de 100 mg una vez al día, la C_{max} es del orden de 1,1-1,5 $\mu\text{g/ml}$ siendo los niveles mínimos de 0,015-0,020 $\mu\text{g/ml}$.

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

No se considera que la administración de comprimidos triturados junto con una pequeña cantidad de comida semi-sólida o 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 físicoquímicos 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



Laboratorios
RICHMOND

0716



VUCLODIR®

l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (>70 %) a través del sistema de transporte catiónico orgánico.

Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión limitada a la principal proteína plasmática, la albúmina (<16 % - 36 % a albúmina sérica en estudios *in vitro*).

Los limitados datos de los que se dispone muestran que lamivudina penetra en el sistema nervioso central y alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR). La relación media LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2-4 horas de la administración oral fue aproximadamente 0,12. El verdadero grado de penetración o relación con la eficacia clínica es desconocido.

Biotransformación

La fracción activa, lamivudina trifostato intracelular, presenta una semivida terminal prolongada en la célula (de 16 a 19 horas) comparada con la semivida plasmática de lamivudina (de 5 a 7 horas). Se ha demostrado que 300 mg de lamivudina administrados una vez al día, en estado estacionario, son farmacocinéticamente equivalentes, a 150 mg de lamivudina administrados dos veces al día en lo que respecta a la AUC₂₄ y C_{max} del trifostato 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 bajo 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.

Una interacción con trimetoprima, un constituyente de cotrimoxazol, causa un aumento del 40 % en la exposición a lamivudina a dosis terapéuticas. Esto no requiere ajustar la dosis, a menos que el paciente tenga además una alteración renal. La administración de cotrimoxazol con lamivudina a pacientes con alteración renal deberá evaluarse cuidadosamente.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

12

LABORATORIOS RICHMOND
Lc. Elvira Zini
Apoderada

POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Lamivudina puede administrarse con o sin alimentos.

a) Para el tratamiento de HIV:

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

Para aquellos pacientes con dificultades para tragar los comprimidos enteros, hay disponible una solución oral de lamivudina.

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

- Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad (Comprimidos recubiertos y solución oral)

La dosis recomendada de Lamivudina es de 300 mg (30ml) al día. Esta dosis puede administrarse como 150mg (15ml) dos veces al día o como 300mg (30ml) una vez al día.

Los pacientes que se cambian a la pauta de una vez al día deberían tomar 150mg (15ml) dos veces al día y cambiar a 300mg (30ml) una vez al día a la mañana siguiente. El comprimido de 300mg solo es adecuado para la pauta de una vez al día.

En caso de que se prefiera tomar la pauta de una vez al día por la noche, se deberá tomar 150mg (15ml) de Lamivudina sólo en la primera mañana, seguida de 300mg (30ml) por la noche.

Cuando se vuelva al régimen de dos veces al día los pacientes deberían completar los días de tratamiento y comenzar con 150mg (15ml) dos veces al día la mañana siguiente.

Para asegurar la administración completa de la dosis, los comprimidos deben tragarse sin partir.

- Niños (solución oral)

De tres meses a 12 años de edad

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



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

Menores de tres meses de edad

Los limitados datos disponibles son insuficientes para proponer recomendaciones posológicas específicas.

Se dispone también de lamivudina en forma de comprimidos.

• Alteración renal

En pacientes con alteraciones renales, se debe ajustar la dosis, utilizando la presentación en forma de solución oral de lamivudina para pacientes cuyo aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min. (Ver Tabla 1)

Tabla 1. Recomendaciones de posología en adultos y adolescentes mayores de 12 años

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Primera dosis	Dosis de mantenimiento
>50	150 mg	150 mg dos veces al día
30 a <50	150 mg	150 mg una vez al día
<30	Cuando se necesiten dosis menores de 150 mg, se recomienda el uso de la solución oral	

No se dispone de datos acerca del uso de lamivudina en niños con alteración renal. Asumiendo que el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de lamivudina se correlacionan de forma parecida en niños y adultos, se recomienda que la posología para niños con alteración renal se reduzca en función de su aclaramiento de creatinina en la misma proporción que en adultos (Ver Tabla 2)

Tabla 2. Recomendaciones de posología en niños de 3 meses a 12 años de edad

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

b) Para el tratamiento de Hepatitis B crónica:

El tratamiento con VUCLODIR® debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B crónica.

- Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad (solución oral)
La dosis recomendada de lamivudina es de 100 mg (10 ml) una vez al 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.

Duración del tratamiento

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. El ALT sérico y los niveles del ADN del VHB deben ser controlados regularmente después de la discontinuación del 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.

Si se interrumpe el tratamiento con lamivudina los pacientes deben ser controlados periódicamente para comprobar la existencia de una hepatitis recurrente.

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 ALT 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



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

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.

Para el tratamiento de pacientes co-infectados con VIH y que están recibiendo o que planean recibir tratamiento con lamivudina o con la combinación lamivudina-zidovudina, se debe mantener la dosis prescrita de lamivudina para la infección por el VIH (normalmente 150 mg/dos veces al día en combinación con otros antirretrovirales).

• **Alteración renal**

En pacientes con alteraciones renales con un aclaramiento de creatinina inferior a 50ml/min, debe reducirse la dosis de lamivudina. (Ver Tabla 3).

Tabla 3. Recomendaciones de posología en pacientes con aclaramiento renal disminuido

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Primera dosis	Dosis de mantenimiento
30 a <50	10 ml (100 mg)	5ml (50 mg)
15 a <30	10 ml (100 mg)	2,5 ml (12,5 mg)
5 a <15	3,5 ml (35 mg)	1,5 ml (7,5 mg)
<5	3,5 ml (35 mg)	1 ml (5 mg)

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

No se recomienda el uso de Lamivudina como monoterapia.

Debe advertirse a los pacientes que la solución oral contiene alcohol (solución oral).

Terapia triple con nucleósidos

Ha habido informes de una elevada tasa de fallo virológico y de aparición de resistencias en una fase temprana cuando Lamivudina se combinaba con tenofovir disoproxil fumarato y abacavir, así como con tenofovir disoproxil fumarato y didanosina en un régimen de una vez al día.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben Lamivudina o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH y, por tanto, deberán 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 VIH subyacente.

El tratamiento con Lamivudina deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anormalidades de laboratorio indicativos de pancreatitis.

Acidosis láctica

Con el uso de análogos de nucleósidos se ha comunicado la aparición de acidosis láctica generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática.

Los síntomas iniciales (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora).

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

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

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

Deberá tenerse precaución cuando se administren análogos de nucleósidos a cualquier paciente (en especial, mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol).

Los pacientes con hepatitis C concomitante y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial.

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

Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado in vitro e in vivo que los análogos de nucleótido y de nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Se han



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

notificado casos de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos *in utero* y/o *post-parto* a análogos de nucleósido.

Los principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estos acontecimientos son a menudo transitorios. Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal).

Actualmente se desconoce si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes.

Cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleótido o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, debe someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial.

Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones actuales nacionales para el uso del tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Lipodistrofia

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes con infección por VIH.

Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se han propuesto como hipótesis una posible conexión entre la lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre la lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTI).

Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores del individuo tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral, y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa.

Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre, en condiciones de ayuno. Los trastornos lipídicos deben tratarse como se considere clínicamente apropiado.



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por 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 carinii*. Cuando sea necesario se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) 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.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Diabéticos, intolerantes o individuos con problemas en la absorción de hidratos de carbono

Los pacientes diabéticos deben saber que la solución oral de lamivudina, contiene sacarosa.

Los pacientes con rara intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

20

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elyra Zini
Apoderada

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 mortal, habitualmente asociada a hepatomegalia grave y esteatosis hepática.

Este riesgo no puede excluirse dado que lamivudina es un análogo de nucleósido. El tratamiento con análogos de nucleósido se debe interrumpir 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 debe 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 puede constituir un riesgo especial. Estos pacientes deben estar sujetos a una estrecha vigilancia.

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 ALT sérica. Después de iniciar el tratamiento antiviral, en algunos pacientes puede aumentar la ALT sérica, mientras los valores séricos del ADN del VHB disminuyen.

En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos aumentos de ALT 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 ALT sérica y re-emergencia del ADN del VHB. En pacientes con el mutante YMDD del VHB, se debe considerar la adición de un segundo agente que no tenga resistencia cruzada a lamivudina.

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 ALT sérica y re-emergencia del ADN del VHB. En los ensayos fase III controlados con seguimiento sin tratamiento activo, la incidencia de elevaciones de ALT 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 elevaciones post-tratamiento asociadas a un aumento en la bilirrubina fue baja y similar en ambos brazos.

Para los pacientes tratados con lamivudina, la mayoría de elevaciones de ALT 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 lamivudina, 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 ALT y bilirrubina) durante al menos cuatro meses, y posteriormente según esté clínicamente indicado.

Exacerbaciones en pacientes con cirrosis descompensada

Los receptores de trasplante y los pacientes 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 cada 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) ALT en suero, bilirrubina, albúmina, nitrógeno ureico en sangre, creatinina



Laboratorios
RICHMOND

04116



VUCLODIR®

y carga viral: antígeno/anticuerpo VHB y, si es posible, concentraciones séricas de ADN del VHB. Los pacientes que experimenten signos de insuficiencia hepática durante o después del tratamiento deben ser controlados con más frecuencia cuando sea conveniente.

En pacientes que desarrollen evidencia de hepatitis recurrente tras el tratamiento, no existen datos suficientes sobre los beneficios de reiniciar el tratamiento con lamivudina.

Tratamientos inmunodepresores

Los datos en relación al empleo de lamivudina en pacientes HBeAg negativos (con 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.

Monitorización

Durante el tratamiento con lamivudina, los pacientes deben ser controlados de forma regular. Cada 3 meses se debe monitorizar los niveles de ALT sérica y el ADN del VHB, y cada 6 meses se debe determinar los HBeAg en pacientes HBeAg positivos.

Co-infección de Hepatitis B crónica con VIH

Para el tratamiento de pacientes co-infectados con el VIH y que estén recibiendo o esté previsto que reciban tratamiento con lamivudina o con la combinación lamivudina/zidovudina, debe mantenerse la dosis de lamivudina prescrita para la infección por VIH (normalmente 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 la 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.

23

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

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.

PRECAUCIONES

A pesar de que se ha probado 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.

Interacciones 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 de la sustancia inalterada.

La administración de 160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol da lugar a un aumento en un 40 % de la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprima; el componente sulfametoxazol no interaccionó. No obstante, a menos que el paciente tenga una alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina.

Lamivudina carece de efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante está justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente.

Debe evitarse la administración de lamivudina con dosis elevadas de cotrimoxazol para el tratamiento de neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) y toxoplasmosis.

La lamivudina se elimina predominantemente por secreción catiónica orgánica activa. Deberá considerarse 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. Trimetoprima. Otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan parcialmente por este mecanismo, no mostrando interaccionar con lamivudina.

24

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariña Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

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 $C_{máx}$ (28 %) de zidovudina cuando se administró con lamivudina, no obstante la exposición general (AUC) no se modifica significativamente. Zidovudina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de lamivudina.

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

Lamivudina no ejerce interacciones farmacocinéticas con interferón-alfa cuando ambos medicamentos se administran al mismo tiempo. No se observaron interacciones adversas clínicamente significativas en pacientes que toman al mismo tiempo lamivudina con medicamentos inmunodepresores comúnmente utilizados (p. ej. ciclosporina A). No obstante, no se han realizado estudios formales de interacción.

Emcitabina

Debido a similitudes, lamivudina no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos que contengan lamivudina o análogos de citidina, como emcitabina. Por otro lado, lamivudina no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina.

Cladribina

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.

Intolerancia a excipientes

Los pacientes con problemas raros de intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Los pacientes diabéticos deben ser informados de que la solución oral contiene sacarosa.



Laboratorios
RICHMOND

0216

VUCLODIR®



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.

Con las dosis más altas, se observaron efectos menores sobre los indicadores de la función hepática y renal, junto con reducciones ocasionales en el peso del hígado. Los efectos apreciados clínicamente relevantes 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 constituirá 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. El 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.

Estudios en animales mostraron que lamivudina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad.

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



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

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. 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. En base a esos datos, el riesgo malformativo 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.

Después de la administración por vía oral, la farmacocinética de lamivudina en el último estadio del embarazo fue similar a la de mujeres no embarazadas.

Lactancia

Después de administrarse por vía oral, lamivudina se excretó en la leche materna en concentraciones similares a las halladas en suero.

Las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas para el VIH son muy bajas (< 4% de las concentraciones séricas maternas) y disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan 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.

No existen datos disponibles sobre la seguridad de lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad.

Como lamivudina y el virus pasan a la leche materna, se recomienda que las madres que toman lamivudina no den el pecho a sus niños. Se recomienda que



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus niños bajo ninguna circunstancia, a fin de evitar la transmisión del VIH.

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 reacciones adversas 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.

Insuficiencia renal

En pacientes con alteración renal moderada a grave, la semivida plasmática terminal de lamivudina aumenta, debido a una disminución del aclaramiento o eliminación, por consiguiente, la dosis deberá ajustarse.

Insuficiencia hepática

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

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, por favor consúltese también la correspondiente información de producto para estos fármacos.

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 del tratamiento con lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis.

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento.

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

Pacientes pediátricos

a) Para el tratamiento de HIV:

En general, la farmacocinética de lamivudina en pacientes pediátricos es similar a la de adultos. No obstante, la biodisponibilidad absoluta (aproximadamente 55-65 %) se redujo en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. Además, los valores de aclaramiento sistémico fueron mayores en los pacientes pediátricos más pequeños y disminuyeron con la edad, alcanzando los valores de adultos hacia los 12 años de edad. Debido a estas diferencias, la dosis recomendada de lamivudina en niños (de al menos tres meses y que pesan menos de 30 kg) es 4 mg/kg dos veces al día. Esta dosis alcanzará un AUC₀₋₁₂ de aproximadamente 3.800 a 5.300 ng.h/ml.

Hallazgos recientes indican que la exposición en niños menores de 6 años puede estar reducida en aproximadamente un 30% comparada con la exposición en otros grupos de edad. Se están esperando datos adicionales relacionados con este hecho. Los datos actualmente disponibles no sugieren que lamivudina sea menos eficaz en este grupo de edad.

Se dispone de datos limitados referentes a la farmacocinética en pacientes de menos de tres meses de edad. En neonatos de una semana de vida, el aclaramiento de lamivudina por vía oral se vio reducido en comparación con el de pacientes pediátricos, probablemente debido a una función renal inmadura y a una absorción variable. Por consiguiente, con el fin de que la exposición en adultos y en pediatría sean similares, la dosis que se recomienda para neonatos es de 4 mg/kg/día.

Las determinaciones de filtración glomerular indican que, para conseguir una exposición similar en niños y en adultos, la dosis recomendada en niños a partir de las seis semanas de vida, puede ser de 8 mg/kg/día.



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

b) Para el tratamiento de Hepatitis B crónica:

Debido a las limitaciones de los datos, la administración de lamivudina en esta población de pacientes no está recomendada actualmente. No se identificaron nuevas cuestiones de seguridad en comparación a las observadas en adultos

Pacientes geriátricos

No se disponen de datos específicos; sin embargo, se recomienda tener un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, tales como la disminución de la función renal y la alteración de los parámetros hematológicos.

No se disponen de datos específicos sobre la posología en personas de edad avanzada con HIV; sin embargo, se recomienda tener un cuidado especial en este grupo de edad debido a los cambios asociados con la edad, tales como la disminución de la función renal y la alteración de los parámetros hematológicos.

En los pacientes de edad avanzada con HBC, el envejecimiento con la correspondiente disminución de la función renal no tiene efecto clínicamente significativo en la exposición a lamivudina, excepto en pacientes con un aclaramiento de creatinina de <50 ml/min.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Se debe informar a los pacientes que se han notificado malestar y fatiga durante el tratamiento con lamivudina. El estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de lamivudina se deben tener en cuenta al considerar la capacidad de que el paciente conduzca o maneje máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento de la enfermedad causada por VIH con lamivudina.

A continuación se presentan las reacciones adversas 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



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las categorías de frecuencias asignadas a las siguientes reacciones adversas se basan principalmente en la experiencia de los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

- **En pacientes con HIV:**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia.

Muy raras: Aplasia eritrocitaria pura.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Dolor de cabeza, insomnio.

Muy raras: Neuropatía periférica (o parestesia).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos, síntomas nasales.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea.

Raras: Pancreatitis, aumento de la amilasa en suero.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT).

Raras: Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea, alopecia.

Raras: Angioedema.

LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

31

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Artralgia, alteraciones musculares.

Raras: Rabdomiolisis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga, malestar general, fiebre.

Con el uso de análogos de nucleósidos se ha notificado la aparición de casos de acidosis láctica, a veces fatales, generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática graves.

En pacientes con infección por VIH, también se han comunicado casos de pancreatitis y neuropatía periférica (o parestesia).

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

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia.

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado, en los pacientes infectados por 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) 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.

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

- **En pacientes con Hepatitis B:**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Desconocido: Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Angioedema

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Incremento de ALT

Durante el tratamiento y tras la retirada de lamivudina se han notificado exacerbaciones de la hepatitis, detectadas principalmente por aumento en las concentraciones de ALT en suero. La mayoría han remitido, aunque muy raramente se han observado muertes.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Incrementos de CPK, trastornos musculares (incluyendo mialgia y calambres)

Frecuencia no conocida: Rabdomiolisis.

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.

Raramente se han comunicado casos de acidosis láctica en pacientes que recibían lamivudina para el tratamiento de hepatitis B.

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.



Laboratorios
RICHMOND

0416



VUCLODIR®

SOBREDOSIFICACION

La administración de dosis muy elevadas de lamivudina, en estudios de toxicidad aguda con animales, 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.

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

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACION

Para VUCLODIR® Solución oral 10mg/ml: Frascos de 120ml y 240ml.

Para VUCLODIR® 150mg: 10, 20, 30, 60, 100, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo estas cuatro últimas de uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACION

Comprimidos recubiertos: Conservar hasta una temperatura ambiente de 30°C.

Solución oral: Conservar a temperatura ambiente, desde 2°C hasta 25°C.

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

✓
LABORATORIOS RICHMOND
Farm. Mariana Rodríguez
Co-Directora Técnica
M.N. 15581

34

LABORATORIOS RICHMOND
Lic. Elvira Zini
Apoderada

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 47.107**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires
DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

Elaborado en:
Laboratorios Filaxis S.A.
Vannier S.A.
Arcano S.A.

Acondicionado en:
TRB Pharma S.A.
Arcano S.A.
Laboratorios Richmond S.A.C.I.F.

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

"Fecha de revisión última....."