



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

DISPOSICIÓN N° **6381**

BUENOS AIRES, 05 SEP 2014

VISTO el Expediente N° 1-47-21919-06-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada ORALMUV HBV / LAMIVUDINA, forma farmacéutica SOLUCION ORAL, y para la especialidad medicinal denominada ORALMUV / LAMIVUDINA, forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Certificado N° 47.689.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que por Disposición ANMAT N° 3185/99 se aprobaron recomendaciones para la realización de estudios de Bioequivalencia entre medicamentos con riesgo sanitario significativo y se estableció un cronograma de implementación gradual en consideración a los antecedentes internacionales en la materia.

UB  
A



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

## DISPOSICIÓN N° 6381

Que esa misma Disposición establece que para la forma farmacéutica SOLUCION ORAL no se requiere estudios de bioequivalencia.

Que estando los estudios de Bioequivalencia comprendidos dentro de la metodología de la farmacología clínica, los mismos deben cumplir con las Buenas Practicas de Investigación Clínica de acuerdo a lo establecido en la Disposición ANMAT N° 6677/10.

Que la Disposición ANMAT N° 3311/01 establece que, según las características de permeabilidad y solubilidad del principio activo LAMIVUDINA, los medicamentos que contengan esta droga sólo requieren pruebas de equivalencia in vitro.

d. Que la Disposición ANMAT N° 5387/07 declara la equivalencia in vitro del producto ORALMUV / LAMIVUDINA 300 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Certificado N° 47689 en comparación con el producto de referencia 3TC / LAMIVUDINA, Certificado N° 45194 de LABORATORIO GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A.

Que la Disposición ANMAT N° 758/09 establece los criterios de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata.



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

DISPOSICIÓN N° 6381

Que entre dichos criterios se establece que la composición de las distintas dosis debe ser proporcionalmente similar y los perfiles de disolución demostrar similitud entre las distintas dosis.

Que la Disposición ANMAT N° 4132/12 incorpora a la exigencia de demostración de bioequivalencia establecida en la Disposición ANMAT N° 3185/99, a todas las concentraciones comercializadas y/o a comercializarse de una especialidad medicinal, de forma farmacéutica sólida oral, que contenga alguno de los Ingredientes Farmacéuticos Activos incluidos en la normativa nacional que deben cumplir con requisitos de demostración de bioequivalencia.

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS LKM S.A. informa que se encuentra en condiciones de cumplimentar la Disposición ANMAT N° 758/09 para la especialidad medicinal denominada ORALMUV / LAMIVUDINA, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS de 100 mg, Certificado N° 47689.

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que los Departamentos de Inspecciones, y de Galénica y Biofarmacia del Instituto Nacional de Medicamentos, han tomado intervención, obrando a fojas 184 y 320 los informes técnicos correspondientes, en los cuales se satisfacen los criterios de Bioexención establecidos en la Disposición ANMAT N° 758/09.

*Handwritten signatures and initials*



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

DISPOSICIÓN N° 6381

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

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Hágase lugar a la Bioexención de Estudios de Bioequivalencia in vivo por proporcionalidad de dosis y la extensión de la Bioequivalencia del producto ORALMUV / LAMIVUDINA, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS de 300 mg, Certificado N° 47689, a la concentración de 100 mg, de la especialidad medicinal denominada: ORALMUV / LAMIVUDINA, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS de 100 mg, Certificado N° 47689, propiedad de la firma LABORATORIOS LKM S.A., cuya



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

DISPOSICIÓN N° 6381

composición cualicuantitativa es la siguiente: LAMIVUDINA 100,00 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 85,70 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 10,00 mg, DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,20 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 4,10 mg, OPADRYL HP II 85F28751 4,95 mg, OXIDO HIERRO NEGRO 0,05 mg.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A. para la especialidad medicinal que se denominará ORALMUV HBV la nueva concentración de LAMIVUDINA 5 mg/ml, para la forma farmacéutica SOLUCIÓN ORAL, según datos característicos que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 47.689 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º.- Acéptanse los proyectos de rótulos a fojas 345, 346, 420, 421, 438 y 439; y prospectos de fojas 329 a 344, 404 a 419, 422 a 437.

ARTICULO 5º.- Inscríbese las nuevas concentraciones en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 6º. - Regístrese. Por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original. Gírese a



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

DISPOSICIÓN N° 638 1

la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos para su conocimiento y demás efectos. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Q  
Expediente N° 1-47-21919-06-7

P  
DISPOSICIÓN N° 638 1

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

R



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

### **ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6381**....., a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.689, y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A. las nuevas concentraciones cuyos datos a continuación se detallan:

- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal n° 0784/99
- Expediente trámite de autorización n° 1-47-14690-97-8
- NOMBRE COMERCIAL: ORALMUV HBV
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: LAMIVUDINA
- FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCIÓN ORAL
- CONCENTRACIÓN: LAMIVUDINA 5 mg/100 ml.
- EXCIPIENTES: SACAROSA 200,00 mg, METILPARABENO SODICO 1,50 mg, PROPILPARABENO SODICO 0,18 mg, ESENCIA DE FRUTILLA ARTIFICIAL 0,80 mg, ESENCIA DE PLATANO ARTIFICIAL 0,60 mg, ACIDO CITRICO ANHIDRO 1,00 mg, CITRATO DE SODIO DIHIDRATO 11,00 mg, PROPILENGLICOL 20,00 mg, AGUA PURIFICADA csp 1,00 ml.



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

- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: FRASCO PLASTICO DE PEAD BLANCO OPACO, CON TAPA A ROSCA Y CON SISTEMA A PRUEBA DE NIÑOS, BOCA DEL FRASCO TERMOSELLADA CON LAMINA DE ALUMINIO - CARTON. ACOMPAÑADO CON DOSIFICADOR ORAL PLASTICO. PRESENTACIONES: 100 ml, 120 ml, 150 ml, 180 ml, 200 ml, 240 ml, 500 ml y 1000 ml, SIENDO LAS DOS ÚLTIMAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: DIEZ Y OCHO (18) MESES A TEMPERATURA MENOR A 25 ° C.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.
- LUGAR DE ELABORACIÓN: HLB PHARMA GROUP S.A.: AVENIDA INT. TOMKINSON 2054, LOCALIDAD BECCAR, PARTIDO SAN ISIDRO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ELABORACION COMPLETA).
- NOMBRE COMERCIAL: ORALMUV HBV
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: LAMIVUDINA
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
- CONCENTRACIÓN: LAMIVUDINA 100 mg
- EXCIPIENTES: CELULOSA MICROCRISTALINA 85,70 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 10,00 mg, DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,20 mg, ESTEARATO DE





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

MAGNESIO 4,10 mg, OPADRYL HP II 85F28751 4,95 mg, OXIDO HIERRO NEGRO 0,05 mg.

- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: FRASCO PLASTICO DE PEAD BLANCO OPACO, CON SELLO DE ALUMINIO Y TAPA A ROSCA CON SISTEMA A PRUEBA DE NIÑOS, CON PRECINTO DE SEGURIDAD. PRESENTACIONES: 30, 60, 90, 100, 120, 150, 200, 500 y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: DIEZ Y OCHO (18) MESES A TEMPERATURA MENOR A 25° C.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.
- LUGAR DE ELABORACIÓN: HLB PHARMA GROUP S.A.: AVENIDA INT. TOMKINSON 2054, LOCALIDAD BECCAR, PARTIDO SAN ISIDRO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ELABORACION COMPLETA). VICROFER S.R.L.: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (ELABORACION COMPLETA). DONATO ZURLO y CÍA. S.R.L.: VIRGILIO 844/56, CABA (ELABORACION COMPLETA).

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



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la  
firma LABORATORIO LKM S.A., Certificado de Autorización n° 47.689, en la  
Ciudad de Buenos Aires, ..... 0.5 SEP 2014 .....

Cg  
B  
R

Expediente n° 1-47-21919-06-7

DISPOSICIÓN N° **6381**

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

6381



Proyecto de rotulo  
**ORALMUV HBV**  
**LAMIVUDINA 5 mg/ml**  
**SOLUCIÓN ORAL**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**Oralmuv HBV Solución oral 5 mg/ml:**

Cada ml de Solución contiene:

Lamivudina.....	5,00 mg
Sacarosa .....	200,00 mg
Metilparabeno sodico.....	1,50 mg
Propilparabeno sodico.....	0,18 mg
Esencia de frutilla artificial.....	0,80 mg
Esencia de plátano artificial.....	0,60 mg
Ácido cítrico anhidro.....	1,00 mg
Citrato de sodio dihidrato.....	11,00 mg
Propilenglicol .....	20,00 mg
Agua purificada csp.....	1,00 ml

**Presentación : 60 ml**

**Posología: Ver prospecto adjunto.**

**CONSERVACIÓN**

Mantener a temperatura ambiente entre 15°C y 30° C. Mantener en el envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:

**LABORATORIO LKM S.A.**

Artilleros 2438 (C1428AUN)

**Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico**

Elaborado en:

Monroe 1378 - Capital Federal.

Tomkinson 2054 - San Isidro

Lote:

Vencimiento:

**"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.**

**No se lo recomienda a otras personas"**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

- Igual texto para las presentaciones de 100, 120, 150, 180, 200, 240, 500 y 1000 ml. Los dos últimos para venta hospitalaria.

6381



**ORALMUV HBV  
LAMIVUDINA 100 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**Oralmu HBV Comprimidos Recubiertos 100 mg:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina.....	100,00 mg
Celulosa microcristalina.....	85,70 mg
Almidón glicolato de sodio.....	10,00 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	0,20 mg
Estearato de magnesio.....	4,10 mg
Opadry HP II 85F28751.....	4,95 mg
Oxido hierro negro.....	0,05 mg

**Presentación : 30 comprimidos**

**Posología: Ver prospecto adjunto.**

**CONSERVACIÓN**

Mantener a temperatura ambiente entre 15°C y 30° C. Mantener en el envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:

**LABORATORIO LKM S.A.**  
Artilleros 2438 (C1428AUN)  
**Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico**  
Elaborado en: Santa Rosa 3676 – Victoria  
Monroe 1378 - Capital Federal.  
Virgilio 844 – Capital Federal.

Lote:

Vencimiento:

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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

- Igual texto para las presentaciones de : 60, 90, 100, 120, 150, 200, 500 y 1000 comprimidos. Los tres últimos para venta hospitalaria.



6381

Proyecto de rotulo  
**ORALMUV HBV**  
**LAMIVUDINA 5 mg/ml**  
**SOLUCIÓN ORAL**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**Oralmuv HBV Solución oral 5 mg/ml:**

Cada ml de Solución contiene:

Lamivudina.....	5,00 mg
Sacarosa .....	200,00 mg
Metilparabeno sodico.....	1,50 mg
Propilparabeno sodico.....	0,18 mg
Esencia de frutilla artificial.....	0,80 mg
Esencia de plátano artificial.....	0,60 mg
Ácido cítrico anhidro.....	1,00 mg
Citrato de sodio dihidrato.....	11,00 mg
Propilenglicol .....	20,00 mg
Agua purificada csp.....	1,00 ml

**Presentación : 60 ml**

**Posología: Ver prospecto adjunto.**

**CONSERVACIÓN**

Mantener a temperatura ambiente entre 15°C y 30° C. Mantener en el envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:

<b>LABORATORIO LKM S.A.</b> Artilleros 2438 (C1428AUN) <b>Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico</b> Elaborado en: Monroe 1378 - Capital Federal. Tomkinson 2054 – San Isidro
--

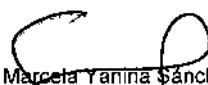
Lote:

Vencimiento:

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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

- Igual texto para las presentaciones de 100, 120, 150, 180, 200, 240, 500 y 1000 ml. Los dos últimos para venta hospitalaria.

  
 Farm. Marcela Yanina Sánchez  
 Co-Directora Técnica  
 Apoderada  
 Laboratorio LKM S.A.

638 1



**ORALMU V HBV  
LAMIVUDINA 100 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**Oralmu HBV Comprimidos Recubiertos 100 mg:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina.....	100,00 mg
Celulosa microcristalina.....	85,70 mg
Almidón glicolato de sodio.....	10,00 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	0,20 mg
Estearato de magnesio.....	4,10 mg
Opadry HP II 85F28751.....	4,95 mg
Oxido hierro negro.....	0,05 mg

**Presentación : 30 comprimidos**

**Posología: Ver prospecto adjunto.**

**CONSERVACIÓN**

Mantener a temperatura ambiente entre 15°C y 30° C. Mantener en el envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:

**LABORATORIO LKM S.A.**  
 Artilleros 2438 (C1428AUN)  
**Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico**  
 Elaborado en: Santa Rosa 3676 – Victoria  
 Monroe 1378 - Capital Federal.  
 Virgilio 844 – Capital Federal.

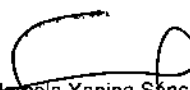
Lote:

Vencimiento:

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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

- Igual texto para las presentaciones de : 60, 90, 100, 120, 150, 200, 500 y 1000 comprimidos. Los tres últimos para venta hospitalaria.

  
 Farm. Marcela Yanina Sánchez  
 Co - Directora Técnica  
 Apoderada  
 Laboratorio LKM S.A.

638 1



Proyecto de rotulo  
**ORALMUV HBV**  
**LAMIVUDINA 5 mg/ml**  
**SOLUCIÓN ORAL**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**Oralmuv HBV Solución oral 5 mg/ml:**

Cada ml de Solución contiene:

Lamivudina.....	5,00 mg
Sacarosa .....	200,00 mg
Metilparabeno sodico.....	1,50 mg
Propilparabeno sodico.....	0,18 mg
Esencia de frutilla artificial.....	0,80 mg
Esencia de plátano artificial.....	0,60 mg
Ácido cítrico anhidro.....	1,00 mg
Citrato de sodio dihidrato.....	11,00 mg
Propilenglicol .....	20,00 mg
Agua purificada csp.....	1,00 ml

**Presentación : 60 ml**

**Posología: Ver prospecto adjunto.**

**CONSERVACIÓN**

Mantener a temperatura ambiente entre 15°C y 30° C. Mantener en el envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:

**LABORATORIO LKM S.A.**  
 Artilleros 2438 (C1428AUN)  
**Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico**  
 Elaborado en:  
 Monroe 1378 - Capital Federal.  
 Tomkinson 2054 – San Isidro

Lote:

Vencimiento:

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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

- Igual texto para las presentaciones de 100, 120, 150, 180, 200, 240, 500 y 1000 ml. Los dos últimos para venta hospitalaria.



6381

**ORALMUV HBV  
LAMIVUDINA 100 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**Oralmu HBV Comprimidos Recubiertos 100 mg:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina.....	100,00 mg
Celulosa microcristalina.....	85,70 mg
Almidón glicolato de sodio.....	10,00 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	0,20 mg
Estearato de magnesio.....	4,10 mg
Opadry HP II 85F28751.....	4,95 mg
Óxido hierro negro.....	0,05 mg

**Presentación : 30 comprimidos**

**Posología: Ver prospecto adjunto.**

**CONSERVACIÓN**

Mantener a temperatura ambiente entre 15°C y 30° C. Mantener en el envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:

**LABORATORIO LKM S.A.**  
Artilleros 2438 (C1428AUN)  
**Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico**  
Elaborado en: Santa Rosa 3676 - Victoria  
Monroe 1378 - Capital Federal.  
Virgilio 844 - Capital Federal.

Lote:

Vencimiento:

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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

- Igual texto para las presentaciones de : 60, 90, 100, 120, 150, 200, 500 y 1000 comprimidos. Los tres últimos para venta hospitalaria.

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.





638 f

**ORALMUV HBV  
LAMIVUDINA 100 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
LAMIVUDINA 5 mg/ml  
SOLUCIÓN ORAL**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

***Oralmuv HBV Comprimidos Recubiertos 100 mg:***

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina.....	100,00 mg
Celulosa microcristalina.....	85,70 mg
Almidón glicolato de sodio.....	10,00 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	0,20 mg
Estearato de magnesio.....	4,10 mg
Opadry HP II 85F28751.....	4,95 mg
Oxido hierro negro.....	0,05 mg

***Oralmuv HBV Solución oral 5 mg/ml:***


Cada ml de Solución contiene:

Lamivudina.....	5,00 mg
Sacarosa .....	200,00 mg
Metilparabeno sodico.....	1,50 mg
Propilparabeno sodico.....	0,18 mg
Esencia de frutilla artificial.....	0,80 mg
Esencia de plátano artificial.....	0,60 mg
Ácido cítrico anhidro.....	1,00 mg
Citrato de sodio dihidrato.....	11,00 mg
Propilenglicol .....	20,00 mg
Agua purificada csp.....	1,00 ml

Acción terapéutica : antiviral

**INDICACIONES Y USO**

Lamivudina HBV está indicada para el tratamiento de la hepatitis B crónica asociada con pruebas de replicación viral de hepatitis B e inflamación hepática activa. Esta indicación se basa en las respuestas histológicas y serológicas en pacientes adultos con hepatitis B crónica compensada y en más información limitada proveniente de un estudio en pacientes pediátricos de 2 a 17 años .

  
Farm. Marcela Regina Sanchez  
Co - Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

## ACCION FARMACOLOGICA

**Farmacocinética en adultos:** se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de la lamivudina en dosis orales únicas y múltiples desde 5 a 600mg por día administrada en pacientes con HBV.

Las propiedades farmacocinéticas de lamivudina también se han estudiado en pacientes adultos asintomáticos infectados con VIH, luego de la administración de una dosis intravenosa única de 0.25 a 8mg/kg, así como dosis orales únicas y múltiples (régimen de dos tomas diarias) de 0.25 a 10mg/kg.

**Absorción y Biodisponibilidad:** la lamivudina se absorbió rápidamente después de su administración oral en pacientes infectados con el HBV y en individuos sanos. Luego de dosis orales únicas de 100mg, la concentración pico sérica de lamivudina ( $C_{max}$ ) en pacientes infectados con HBV (a estado constante) y en individuos sanos (dosis única) fue de  $1.28 \pm 0.56$  mcg/mL y  $1.05 \pm 0.32$  mcg/mL (media  $\pm$  SD), respectivamente los cuales ocurrieron entre 0.5 y 2 horas después de la administración.

El área bajo la concentración plasmática versus la curva de tiempo (ABC [0-24hr]), luego de la administración de 100mg de dosis únicas orales de lamivudina que se repitieron diariamente a estados constantes fue de  $4.3 \pm 1.4$  (media  $\pm$  SD) y  $4.7 \pm 1.7$  mcg \* hr/mL, respectivamente.

Luego se demostró la biodisponibilidad relativa del comprimido y de la solución en individuos sanos.

Si bien la solución demostró una concentración pico sérica levemente mayor ( $C_{max}$ ), no se registró una diferencia importante en la exposición sistémica ( $ABC_{\infty}$ ) entre la solución y el comprimido. Por lo tanto, la solución y el comprimido pueden utilizarse de manera intercambiable.

Después de la administración oral de lamivudina una vez por día en pacientes infectados por el HBV, el ABC y  $C_{max}$ , aumentaron en proporción con la dosis sobre un rango de 5mg a 600 mg una vez por día. Se administró el comprimido de 100mg en dosis orales en 24 individuos sanos en 2 ocasiones: una en el ayuno y la otra con las comidas. No se registró una diferencia significativa en la exposición sistémica ( $ABC_{\infty}$ ) en los estados de ayuno y luego de las comidas, por lo tanto, Lamivudina Comprimidos y Solución Oral pueden administrarse con o sin comidas.

La lamivudina se absorbió rápidamente después de la administración oral en pacientes con VIH. La biodisponibilidad absoluta en 12 pacientes adultos fue de  $86\% \pm 16\%$  (media  $\pm$  SD) para los comprimidos de 150mg  $87\% \pm 13\%$  para la solución oral de 10mg/mL.

**Distribución:** El volumen de distribución aparente después de una administración intravenosa de lamivudina en 20 pacientes asintomáticos y con VIH fue de  $1,3 \pm 0,4$  l/kg, lo que sugiere que la lamivudina se distribuye en los espacios extravasculares. El volumen de distribución fue independiente de la dosis y no tuvo relación con el peso corporal.

La unión de lamivudina a las proteínas plasmáticas humanas es baja (<36%) e independiente de la dosis. Estudios in vitro demostraron que sobre el valor de concentración de 0,1 a 100 mcg/ml, la cantidad de lamivudina asociada con eritrocitos fue del 53 a 57% y fue independiente de la concentración.

**Metabolismo:** El metabolismo de la lamivudina es una ruta menor de eliminación. El único metabolito conocido en humanos es el metabolito trans-sulfoxidado. En 9 individuos sanos que recibieron 300 mg de lamivudina en dosis orales únicas, un total de 4.2% (de 1.5% a 7.5%) de la dosis se excretó como el metabolito trans-sulfoxidado en la orina, la mayoría de la cual se excretó en las primeras 12 horas.

No han sido determinadas las concentraciones séricas de este metabolito.

**Eliminación:** La mayor parte de la lamivudina se elimina sin cambios en la orina por medio de la secreción orgánica catiónica activa. En 9 individuos sanos que recibieron 300 mg de lamivudina en dosis orales únicas, la depuración renal fue de  $199.7\% \pm 56.9 \text{ mL/min}$  (media  $\pm$  SD).

En 20 pacientes infectados con VIH que recibieron una única dosis intravenosa la depuración renal fue de  $280.4 \pm 75.2 \text{ mL/min}$  (media  $\pm$  S.D.), representando el  $71 \pm 16\%$  (media  $\pm$  S.D.) de la depuración total de lamivudina.

En la mayoría de los estudios de dosis única en pacientes con VIH o HBV o en individuos sanos con muestras de suero durante 24 horas luego de la dosis, la vida media promedio de eliminación observada ( $t_{1/2}$ ) fue de 5 a 7 h oras. En los pacientes infectados con VIH, la depuración total fue de  $398.5 \pm 69.1 \text{ mL/min}$  (media  $\pm$  S.D.) La depuración oral y la vida media de eliminación fueron independientes de la dosis y el peso corporal a lo largo de un rango desde 0.25 a 10mg/kg.

**Grupos especiales. Adultos con la función renal dañada:** se han determinado las propiedades farmacocinéticas de la lamivudina en individuos sanos y en individuos con la función renal dañada, con o sin hemodiálisis. (Véase la siguiente tabla).

**Parámetros farmacocinéticos (media  $\pm$  S.D.) luego de la administración de una única dosis oral de 100 mg de Lamivudina en pacientes con grados variables de función renal.**

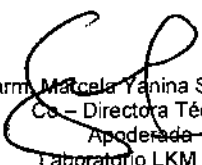
Parámetros	Criterios para la Depuración de la Creatinina (Números de Sujetos)		
	$\geq 80 \text{ ml/min}$ (9)	20-59 ml/min (8)	$<20 \text{ ml/min}$ (6)
Depuración de la Creatinina (ml/min)	97 (de 82 a 117)	39 (de 25 a 49)	15 (de 13 a 19)
$C_{\text{max}}$ (mg/ml)	$1.31 \pm 0.35$	$1.85 \pm 0.40$	$1.55 \pm 0.31$
$ABC_{\infty}$ (mcg* h/ml)	$5.28 \pm 1.01$	$14.67 \pm 3.74$	$27.33 \pm 6.56$
Cl/F (ml/min)	$326.4 \pm 63.8$	$120.1 \pm 29.5$	$64.5 \pm 18.3$

La exposición ( $ABC_{\infty}$ ), la  $C_{\text{max}}$  y la vida media aumentaron con la reducción de la función renal (tal como está expresado por la depuración de la creatinina). La aparente depuración total de la lamivudina (Cl/F) disminuyó a medida que disminuyó la depuración de la creatinina.

El  $T_{\text{max}}$  no se vio afectado significativamente por la función renal. Basado en estas observaciones, se recomienda modificar la dosis de Lamivudina en pacientes con disfunción renal.

La hemodiálisis aumenta la depuración de la creatinina de un promedio de 64 a 88 ml/min; no obstante, la duración del tiempo de la hemodiálisis (4 horas) fue insuficiente como para alterar significativamente la exposición promedio de la lamivudina después de la administración de una dosis única. Por lo tanto, luego de la corrección de la dosis para la depuración de la creatinina, se recomienda que no se modifique ninguna dosis adicional después de la rutina de la hemodiálisis.

Se desconoce si la lamivudina puede eliminarse a través de diálisis peritoneal o hemodiálisis continua (24hs).

  
 Farm. Marcela Yanina Sánchez  
 Co. - Directora Técnica  
 Apoderada  
 Laboratorio LKM S.A.

Se desconoce el efecto del daño renal sobre la farmacocinética de la lamivudina en los pacientes pediátricos con hepatitis B crónica.

**Adultos con función hepática alterada:** se han determinado las propiedades farmacocinéticas de la lamivudina en pacientes adultos con la función hepática dañada. Los pacientes se dividieron de acuerdo al daño hepático funcional (Ver cuadro).

Los parámetros farmacocinéticos no se vieron alterados por la disminución de la función hepática. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis para la lamivudina en los pacientes con la función hepática dañada. No se han establecido la seguridad y la eficacia de lamivudina en presencia de la enfermedad hepática descompensada.

**Parámetros farmacocinéticos (media  $\pm$  S.D.) después de la administración de una única dosis oral de 100 mg de Lamivudina en 3 grupos de pacientes con la función hepática normal o dañada.**

Parámetros	Insuficiencia (*)		
	Normal (8)	Moderado (8)	Grave (8)
$C_{max}$ (mg/ml)	0.92 $\pm$ 0.31	1.06 $\pm$ 0.58	1.08 $\pm$ 0.27
$ABC_{\infty}$ (mcg* h/ml)	3.96 $\pm$ 0.58	3.97 $\pm$ 1.36	4.30 $\pm$ 0.63
$T_{max}$ (hr)	1.3 $\pm$ 0.8	1.4 $\pm$ 0.8	1.4 $\pm$ 1.2
Cl/F (ml/min)	424.7 $\pm$ 61.9	456.9 $\pm$ 129.8	395.2 $\pm$ 51.8
Clr (ml/min)	279.2 $\pm$ 79.2	323.5 $\pm$ 100.9	216.1 $\pm$ 58.0

(\*) Daño hepático evaluado por el test de aliento de aminoprina.

**Transplante post-hepático:** Catorce pacientes infectados con HBV recibieron transplante hepático luego del tratamiento con lamivudina y completaron las evaluaciones farmacocinéticas al momento de inscribirse, 2 semanas después de la única dosis diaria de 100mg (antes del transplante) y 3 meses luego del transplante; no se registraron diferencias significantes en los parámetros farmacocinéticos. La exposición general de la lamivudina se ve afectada, principalmente, por la disfunción renal. Por consiguiente, los pacientes transplantados con la función renal reducida tuvieron, generalmente, una exposición mayor que los pacientes con función renal normal. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lamivudina en esta población en particular.

**Pacientes pediátricos:** según estudios publicados, se evaluó la farmacocinética de la lamivudina en un estudio de 28 días en 53 pacientes pediátricos con hepatitis B crónica. Los pacientes tenían entre 2 y 12 años y se eligieron aleatoriamente para recibir 0.35mg/kg de lamivudina dos veces por día, 3mg/ kg una vez por día, 1.5 mg/kg dos veces por día o 4 mg/kg dos veces por día. Los pacientes entre 13 y 17 años recibieron 100mg de lamivudina una vez por día. La lamivudina se absorbió rápidamente ( $T_{max}$  0.5 a 1 hora). En general, tanto la  $C_{max}$  como la exposición (ABC) fue proporcional a la dosis en el rango de dosificación estudiado.

La depuración oral ajustada según peso fue mayor en el grupo de 2 años, y se redujo desde los 2 a los 12 años, alcanzando allí valores similares a los observados en los adultos. Una dosis de 3mg/kg administrada una vez por día produjo un ABC de lamivudina similar al alcanzado con una dosis de 100mg/ día en adultos.

**Sexo:** No se registran diferencias importantes en la farmacocinética de la lamivudina, según género

**Raza:** La raza no condiciona diferencias importantes en la farmacocinética de la lamivudina

**Interacciones medicamentosas:** Se coadministraron dosis múltiples de lamivudina y una única dosis de interferón en 19 pacientes masculinos sanos en un estudio farmacocinético. Los resultados indicaron una pequeña reducción (10%) en el ABC de la lamivudina pero no se registraron cambios en los parámetros farmacocinéticos del interferón cuando se administraron las 2 drogas en forma concomitante.

Todos los demás parámetros farmacocinéticos ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$  y  $t_{1/2}$ ) no mostraron cambios.

No se registró una interacción farmacocinética importante entre la lamivudina y el interferón alfa en este estudio.

Se administraron conjuntamente lamivudina y zidovudina a 12 pacientes adultos con infección por VIH asintomática en un estudio randomizado y abierto .

No se observaron diferencias importantes en el  $ABC_{\infty}$  o en la depuración total para la lamivudina o zidovudina cuando las dos drogas se administraron conjuntamente. La administración conjunta de lamivudina y zidovudina resultó en un aumento del  $39\% \pm 62\%$  (Promedio  $\pm$  SD) en la  $C_{max}$  de la zidovudina.

La Lamivudina y la Trimetoprima/Sulfametoxazol (TMP/ SMX) se administraron conjuntamente en un estudio abierto y randomizado a 14 pacientes VIH positivos.

Cada paciente recibió una única dosis de 300 mg de Lamivudina y 160 mg de TMP, 800 mg de SMX, una vez por día durante cinco días con la administración concomitante de 300 mg de Lamivudina con la quinta dosis en un diseño cruzado. La administración conjunta de TMP/ SMX con Lamivudina resultó en un aumento del  $44 \pm 23\%$  de la  $ABC_{\infty}$  de la Lamivudina, una disminución del  $29 \pm 13\%$  de la depuración oral de la lamivudina y una disminución del  $30 \pm 36\%$  de la depuración renal de la lamivudina. Las propiedades farmacocinéticas de TMP y SMX no se alteraron por la administración conjunta con Lamivudina (Ver PRECAUCIONES: Interacciones medicamentosas).

## CONTRAINDICACIONES

El uso de Lamivudina está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Oralmut HBV Comprimidos recubiertos y Solución oral

## ADVERTENCIAS

### **Acidosis Láctica / hepatomegalia grave con esteatosis:**

Se han informado casos de hepatomegalia severa con esteatosis y acidosis láctica, incluyendo casos fatales, con el uso de análogos nucleósidos solos o en combinación, incluyendo la Lamivudina y otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos han sido comunicados en mujeres.

La obesidad y la exposición prolongada podrían ser factores de riesgo. La mayoría de estos reportes ocurrieron en pacientes VIH positivos que recibían análogos nucleosidos como parte de su tratamiento antirretroviral pero también se han registrado casos de acidosis láctica en pacientes que recibieron lamivudina para el tratamiento de la hepatitis B.

La Lamivudina debe entonces ser administrada con precaución a todos los pacientes que deban recibirla y particularmente a aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. No obstante, también se registraron casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos.

El tratamiento con Lamivudina debe ser suspendido en aquellos pacientes que desarrollen cualquier evidencia clínica o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis aún en ausencia de aumento marcados de transaminasas).

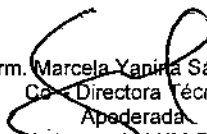
### **Diferencias importantes entre los productos que contienen lamivudina, el test de VIH y Riesgo de aparición de cepas VIH resistentes:**

Lamivudina HBV comprimidos y Solución Oral contienen una dosis menor del mismo ingrediente activo (lamivudina) que los comprimidos de lamivudina/ zidovudina / abacavir/ y de lamivudina / zidovudina. La fórmula y dosificación de lamivudina HBV en estos productos no está adecuada para los pacientes coinfectados con VIH y HBV. Si se decide administrar lamivudina a estos pacientes, la dosificación más alta indicada para el tratamiento de VIH deberá utilizarse como parte de un régimen de combinación adecuado y se deberá consultar la "Información para el Paciente" en el prospecto de las otras drogas.

Se deberá aconsejar a los pacientes acerca del VIH y se les deberá ofrecer la posibilidad de hacerse la prueba antes de empezar el tratamiento con Lamivudina HBV y de forma periódica durante el tratamiento debido al riesgo de aparición repentina de casos de VIH resistente y límites en las opciones de tratamiento en caso de prescribirse Lamivudina HBV para el tratamiento de la hepatitis B en un paciente que tenga infección por VIH que no se haya reconocido o no haya recibido tratamiento o adquiriera la infección durante el tratamiento.

**Exacerbaciones de Hepatitis luego del tratamiento:** Se observó exacerbación de la hepatitis tanto clínica como de laboratorio luego de la discontinuación de Lamivudina HBV. Pese a que la mayoría de los casos parecen haber sido auto-limitados, se han registrado muertes en algunos casos. Se desconoce la relación causal a la discontinuación del tratamiento con lamivudina HBV. Se deberá monitorear a los pacientes, desde el punto de vista clínico y de laboratorio hasta varios meses después de haber interrumpido el tratamiento. No existe evidencia suficiente para determinar si la re-iniciación del tratamiento altera el curso de las exacerbaciones de la hepatitis luego del tratamiento.

**Pancreatitis:** se ha informado casos de pancreatitis en pacientes que recibieron lamivudina, en particular en pacientes pediátricos infectados con VIH con exposición previa a nucleósidos.

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co. Directora Técnica  
Apt. 1000  
Laboratorio LKM S.A.

## PRECAUCIONES

**General:** Un profesional con experiencia en el manejo de hepatitis crónica B deberá evaluar a los pacientes antes de empezar el tratamiento con Lamivudina.

**Aparición de mutaciones de HBV relacionadas con resistencia:** según estudios publicados, en ensayos clínicos controlados se detectaron mutantes YMDD - HBV en pacientes bajo tratamiento con lamivudina con reaparición de DNA HBV, luego de una reducción inicial por debajo del límite de detección del ensayo de la solución de hibridación. Estas mutaciones pueden detectarse por medio de ensayos de investigación y se han relacionado con una reducción en la susceptibilidad a la lamivudina in vitro. Los pacientes (adultos y pediátricos) tratados con lamivudina con YMDD-HBV mutantes en la semana 52 demostraron reducción en las respuestas al tratamiento, en comparación con los pacientes tratados con lamivudina sin evidencia de mutaciones YMDD, incluyendo menor frecuencia de seroconversión HB Ag e y pérdida del HB Ag e (sin ser mayor a la de los que reciben placebo). También demostraron mayor frecuencia de detección de HBV DNA por medio de solución de hibridación o el ensayo de cadena ramificada, como así también aumentos de ALT más frecuentes.

En los ensayos controlados, cuando los pacientes desarrollaron YMDD-HBV mutantes presentaron un aumento en el ADN HBV y ALT en relación a sus propios niveles pre tratamiento. La progresión de la hepatitis B, que incluyó casos fatales, fue reportada en algunos pacientes con el virus mutante YMDD del HBV, incluyendo pacientes trasplantados y pacientes provenientes de otros ensayos clínicos. Se desconoce la importancia clínica a largo plazo de las variantes YMDD- HBV. El aumento del monitoreo clínico y de laboratorio pueden ser útiles para decidir modificaciones en el tratamiento en caso de sospechar aparición de mutantes virales.

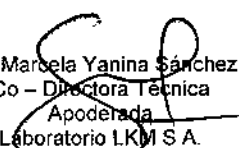
**Limitaciones de las poblaciones estudiadas:** No se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de la Lamivudina en pacientes con enfermedad hepática descompensada o con trasplante de órganos, pacientes pediátricos menores a dos años, pacientes coinfectados con HBV y HCV, hepatitis delta o VIH u otras poblaciones que no estén incluidas en los principales estudios controlados de fase III. No se realizaron ensayos en embarazadas ni hay datos en cuanto a los efectos sobre la transmisión vertical. Asimismo, se deberá inmunizar correctamente a los infantes para prevenir la adquisición neonatal del HBV.

**Evaluación de pacientes durante el tratamiento:** Los pacientes deberán ser monitoreados a intervalos regulares por un profesional con experiencia en el tratamiento de la HBV. No se ha establecido la seguridad y la eficacia del tratamiento con Lamivudina HBV después de un año de administración.

Durante el tratamiento, eventos tales como elevación persistente de ALT, aumento de HBV DNA luego de haber logrado la reducción por debajo de los límites de detección, progresión de signos o síntomas de enfermedad hepática y/ o agravamiento de procesos hepáticos necroinflamatorios pueden considerarse como reflejo de pérdida de la respuesta terapéutica. Tales observaciones deberán tenerse en cuenta al determinar la conveniencia de continuar el tratamiento con Lamivudina HBV.

Se desconoce la duración óptima del tratamiento, la duración de las seroconversiones del HBeAg que ocurran durante el tratamiento y la relación entre la respuesta al tratamiento y los resultados a largo plazo tal como carcinoma hepatocelular o cirrosis descompensada.

**Pacientes con disfunción renal:** Se recomienda reducir la dosis de Lamivudina en pacientes con función renal alterada.



Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



**Información para pacientes:** El paciente dispone de un prospecto en el cual encontrará información sobre el producto

Los pacientes deben estar bajo la observación de un médico mientras reciban el tratamiento con Lamivudina HBV. Deberán discutir con su médico acerca de cualquier signo nuevo o medicación concomitante.

Se les deberá advertir a los pacientes que este medicamento no constituye una cura para la hepatitis B, que los beneficios a largo plazo del tratamiento con Lamivudina HBV se desconocen por el momento y que, en particular, se desconoce la relación de la respuesta inicial al tratamiento con los resultados, tales como carcinoma hepatocelular y cirrosis descompensada. Asimismo, se les debe advertir sobre el riesgo de empeoramiento de la enfermedad hepática luego de la suspensión del tratamiento. Los pacientes deberán discutir cualquier cambio en el régimen con su médico

Se deberá advertir a los pacientes sobre la posibilidad de la aparición de virus resistente y del agravamiento de la enfermedad durante el tratamiento. Deberán avisar de inmediato a su médico en caso de aparición de cualquier síntoma nuevo.

Se deberá aconsejar a los pacientes acerca de la importancia de realizar la prueba del VIH para evitar un tratamiento inadecuado y el desarrollo del VIH resistente y se les deberá ofrecer realizar la prueba antes de empezar el tratamiento con lamivudina y de forma periódica durante el tratamiento. Se les deberá avisar que los comprimidos y Solución Oral de Lamivudina HBV contienen una dosis menor del mismo ingrediente activo (lamivudina) que los comprimidos de lamivudina/ zidovudina y de abacavir/ lamivudina / zidovudina. Lamivudina no deberá administrarse concomitantemente con comprimidos de lamivudina/ zidovudina y de abacavir/ lamivudina / zidovudina.

Los pacientes coinfectados con los virus HBV y VIH que planeen cambiar el régimen del tratamiento del VIH a uno que no contenga lamivudina/ zidovudina o abacavir/ lamivudina / zidovudina deberán discutir la continuidad del tratamiento de la HBV con su médico.

Se deberá advertir a los pacientes que el tratamiento con Lamivudina HBV no reduce el riesgo de transmisión del virus HBV a otras personas por contacto sexual o contagio sanguíneo (Ver Embarazo).

**Interacción con otras drogas:** La lamivudina se elimina mayoritariamente en la orina a través de la secreción orgánica catiónica activa. Se deberá considerar la posibilidad de interacciones con otras drogas que se administren concomitantemente, en particular cuando su principal vía de eliminación es la secreción renal activa a través del sistema de transporte orgánico catiónico (ej: trimetoprima).

La administración de TMP 160 mg/SMX 800 mg una vez al día, demostró aumentar la exposición a la lamivudina (ABC) en un 44% (Ver Farmacología Clínica). No se recomienda ningún cambio en las dosis de cualquiera de las drogas.

No ha sido investigado el efecto de dosis mayores de TMP/SMX en la farmacocinética de Lamivudina. No se dispone de datos en cuanto a interacciones con otras drogas que tengan mecanismos de depuración renal similares a los de la lamivudina.

La lamivudina y la zalcitabina pueden inhibir la fosforilación intracelular de cada una. Por lo tanto, no se recomienda el uso de lamivudina con zalcitabina.

**Carcinogénesis, Mutagénesis y Daño en la fertilidad:** Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo de Lamivudina en ratas y ratones no demostraron evidencias de potencial carcinogénico con exposiciones de hasta 34 veces (en ratones) y 200 veces (en ratas) más que en las observadas en humanos en las dosis terapéuticas recomendadas para la hepatitis B crónica.

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A





La Lamivudina no demostró actividad en un estudio de mutagenicidad microbiana, ni en un ensayo de transformación celular in vitro, pero sí demostró una débil actividad mutagénica en un ensayo citogenético en el cual se utilizó un cultivo de linfocitos humanos y en un ensayo realizado sobre un linfoma de ratón. No obstante, la Lamivudina no evidenció actividad genotóxica in vivo en la rata con dosis orales de hasta 2.000 mg/kg lo que produjo niveles plasmáticos de 60 a 70 veces los niveles en humanos en las dosis recomendadas para la hepatitis B crónica.

En un estudio de rendimiento reproductor, la lamivudina administrada en ratas en dosis de hasta 4.000 mg/kg/día produjo niveles plasmáticos de 80 a 120 veces los niveles en humanos, no evidenció daño en la fertilidad y tampoco efectos en la sobrevivencia, crecimiento y desarrollo al destete de la cría.

**Embarazo: Embarazo Categoría C:** Los estudios de reproducción se llevaron a cabo en ratas y conejos mediante la administración de dosis orales de hasta 4.000 mg/kg/día y 1.000 mg/kg/día, respectivamente, lo que produjo niveles plasmáticos de hasta aproximadamente 60 veces la dosis utilizada en adultos con HBV

No se observó evidencia de teratogenicidad asociada a la lamivudina.

Se observaron algunos casos de letalidad embrionaria temprana en los conejos con niveles de exposición similares a los observados en humanos, pero no se registró este efecto en la rata en exposiciones de hasta 60 veces los niveles en humanos.

Los estudios publicados en ratas y conejas preñadas demostraron que la Lamivudina atraviesa la placenta.

No se realizaron estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de toxicidad reproductora en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, la Lamivudina debe ser usada durante el embarazo, solo si los beneficios potenciales superan los riesgos.

**Lactancia:** Un estudio realizado en ratas durante el periodo de lactancia a las cuales se les administró 45 mg/kg de Lamivudina demostró que las concentraciones de Lamivudina en la leche fueron levemente mayores que las plasmáticas.

Las muestras obtenidas de la leche materna de 20 madres bajo monoterapia con lamivudina (300mg dos veces por día) o un tratamiento combinado (150mg de lamivudina dos veces por día y 300mg de zidovudina dos veces por día) tuvieron concentraciones detectables de lamivudina.

Debido al potencial de reacciones adversas graves en niños lactantes, **se deberá instruir a las madres respecto de discontinuar la lactancia si están recibiendo Lamivudina.**

**Uso Pediátrico: HBV** La seguridad y eficacia de la lamivudina HBV para el tratamiento de la hepatitis B crónica en niños se estudió en pacientes pediátricos de 2 a 17 años en ensayos controlados.

No se estableció la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de dos años.

**VIH:** Vea la información completa del folleto para los comprimidos y Solución Oral de Lamivudina HBV para mayor información acerca de la farmacocinética de la lamivudina en pacientes pediátricos infectados con VIH.

**Uso geriátrico:** Los estudios clínicos con Lamivudina HBV no incluyeron un número suficiente de sujetos mayores de 65 años a fin de determinar si responden de manera diferente que los sujetos más jóvenes. En general, la elección de la dosis para un paciente mayor deberá ser cautelosa y deberá reflejar la mayor frecuencia de disfunción hepática, renal y cardíaca o la presencia de enfermedades concomitantes u otros tratamientos con otras drogas.

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



Debido a que la lamivudina tiene eliminación renal, principalmente, y los pacientes mayores son más propensos a tener disminuida su función renal, se deberá monitorear la misma y hacer los ajustes de dosis de acuerdo a cada caso .

## **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

### **Adultos:**

La dosis oral de Lamivudina HBV recomendada en adultos para el tratamiento de la hepatitis B crónica es 100 mg una vez al día.

No se han establecido la seguridad y eficacia del tratamiento más allá de un año y se desconoce la duración óptima del tratamiento .

**La dosificación de lamivudina HBV no es adecuada para pacientes con coinfección HBV y VIH. Si se administra lamivudina a estos pacientes, se deberá utilizar la dosis más alta indicada para el tratamiento del VIH como parte de un régimen antirretroviral combinado adecuado.**

### **Pacientes pediátricos:**

La dosis oral de Lamivudina HBV recomendada en pacientes pediátricos de 2 a 17 años con hepatitis B crónica es de 3mg/kg de lamivudina una vez al día hasta un máximo de 100 mg al día. No se han establecido la seguridad y eficacia del tratamiento más allá de un año y se desconoce la duración óptima del tratamiento .

En caso de necesitarse una fórmula líquida, Lamivudina HBV está disponible en solución oral de 5mg/ml .(Por favor, remítase a la información anterior en cuanto a las diferencias entre los varios productos que contienen lamivudina).

## **SOLUCIÓN ORAL 5mg/ml**

### **Adultos:**

La dosis oral de Lamivudina HBV recomendada en adultos para el tratamiento de la hepatitis B crónica es 100 mg equivalente a 20 ml de solución oral, una vez al día.

Cuando se administre Lamivudina 5mg/mL solución oral en una dosis única de 100 mg debe llenarse la jeringa dosificadora al ras (10 mL) administrar y posteriormente repetir el mismo procedimiento.

No se han establecido la seguridad y eficacia del tratamiento más allá de un año y se desconoce la duración óptima del tratamiento .

**La dosificación de lamivudina HBV no es adecuada para pacientes con coinfección HBV y VIH. Si se administra lamivudina en estos pacientes, se deberá utilizar la dosis más alta indicada para el tratamiento del VIH como parte de un régimen antirretroviral adecuado.**

### **Pacientes pediátricos:**

La dosis oral de Lamivudina HBV recomendada en pacientes pediátricos de 2 a 17 años con hepatitis B crónica es de 3mg/kg de lamivudina , equivalente a 0,6 ml de solución oral ,una vez al día hasta un máximo de 100 mg al día , equivalente a 20 ml de solución oral. No se han establecido la seguridad y eficacia del tratamiento más allá de un año y se desconoce la duración óptima del tratamiento .

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



**Ajuste de la dosis:** Se recomienda que las dosis de lamivudina HBV se ajuste de acuerdo a la función renal .

**Ajuste de dosis de la Lamivudina en adultos de acuerdo al Clearance de Creatinina**

Clearance de creatinina (ml/min)	Dosis Recomendada de Lamivudina HBV
≥ 50	100 mg una vez al día
30-49	100 mg 1ra dosis, luego 50 mg una vez al día
15-29	100 mg 1ra dosis, luego 25 mg una vez al día
5-14	35 mg 1ra dosis, luego 15 mg una vez al día
< 5	35 mg 1ra dosis, luego 10 mg una vez al día

Si bien no hay suficientes datos que recomienden un ajuste específico de dosis de Lamivudina HBV en pacientes pediátricos con daño renal, se deberá considerar una reducción de la dosis.

No se necesita una dosis adicional de Lamivudina HBV después de la hemodiálisis rutinaria (de 4 horas). No se dispone de datos suficientes que avalen una posología de lamivudina HBV en pacientes bajo diálisis peritoneal .

**REACCIONES ADVERSAS**

Varias reacciones adversas graves informadas con el uso de la lamivudina también se describen en ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES: acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, exacerbaciones luego del tratamiento de la hepatitis B, pancreatitis y aparición de mutantes virales asociados con susceptibilidad a la droga reducida y disminución de la respuesta al tratamiento.

**Ensayos clínicos en Hepatitis B crónica: Adultos:** Las reacciones adversas clínicas seleccionadas observadas con una frecuencia ≥ 5% durante el tratamiento con Lamivudina HBV en comparación con placebo están indicadas en la Tabla 1. Las frecuencias de anomalías de laboratorio especificadas durante el tratamiento con Lamivudina HBV en comparación con placebo están indicadas en la Tabla 2.

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co – Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

**Tabla 1: Reacciones adversas clínicas seleccionadas (observadas con una frecuencia  $\geq 5\%$ ) en 3 ensayos clínicos controlados con placebo en adultos durante el tratamiento (\*)**

Reacción adversa	Lamivudina HBV (n = 332)	Placebo (n= 200)
<b>Generales</b>		
Malestar y fatiga	24%	28%
Fiebre o escalofríos	7%	9%
<b>Oído, nariz y garganta</b>		
Infecciones de oído, nariz y garganta	25%	21%
Dolor de garganta	13%	8%
<b>Gastrointestinal</b>		
Náuseas y vómitos	15%	17%
Malestar y dolor abdominal	16%	17%
Diarrea	14%	12%
<b>Musculoesquelético</b>		
Mialgia	14%	17%
Artralgia	7%	5%
<b>Neurológico</b>		
Cefalea	21%	21%
<b>Dermatológico</b>		
Rash	5%	5%

(\*) Incluye pacientes bajo tratamiento por 52 a 68 semanas.

**Tabla 2: Frecuencias de anomalías de laboratorio específicas en 3 ensayos controlados con placebo en adultos durante el tratamiento\***

Ensayo (Nivel anormal)	Pacientes con anomalía/ Pacientes con observaciones	
	Lamivudina HBV	Placebo
ALT > 3 X línea basal	37/331 (11%)	26/199 (13%)
Albúmina < 2.5g/dL	0/331 (0%)	2/199 (1%)
Aamilasa > 3 X línea basal	2/259 (< 1%)	4/167 (2%)
Lipasa sérica $\geq 2,5$ LSN	19/189 (10%)	9/127 (7%)
CPK $\geq 7$ X línea basal	31/329 (9%)	9/198 (5%)
Neutrófilos < 750/ mm <sup>3</sup>	0/331 (0%)	1/199 (< 1%)
Plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup>	10/272 (4%)	5/168 (3%)

LSN = Límite Superior del Normal

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

**Lamivudina en pacientes con VIH:** En pacientes infectados con VIH, la información de seguridad refleja una dosis más alta de lamivudina (150mg dos veces al día) que la dosis usada para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes VIH negativos. En ensayos clínicos que utilizaron lamivudina como parte de un régimen combinado para el tratamiento de la infección por VIH, ocurrieron varios eventos adversos clínicos con más frecuencia en los grupos de tratamiento con lamivudina HBV que en los grupos comparadores.

Estos eventos incluyeron: signos y síntomas nasales (20% vs 11%), mareos (10% vs 4%), trastornos de depresión (9% vs 4%). Se observó pancreatitis en 9 de los 2.613 pacientes adultos (<0,5%) que recibieron Lamivudina en ensayos clínicos controlados. Las anomalías de laboratorio se informaron con más frecuencia en los grupos bajo tratamiento con lamivudina e incluyeron: neutropenia y aumentos de los tests de la función hepática y aumentos en las amilasas.

**Pacientes pediátricos con Hepatitis B:**

Los eventos adversos observados con mayor frecuencia en pacientes pediátricos fueron similares a aquellos observados en los pacientes adultos. Además se registraron síntomas respiratorios (tos, bronquitis e infecciones respiratorias virales) en pacientes que recibieron lamivudina HBV y en el grupo placebo. Se observaron aumento de transaminasas en algunos pacientes luego de finalizado el tratamiento con lamivudina HBV.

**Pacientes pediátricos con infección VIH:**

En estudios abiertos de lamivudina en niños con VIH se informaron neuropatía periférica y neutropenia. La ocurrencia de pancreatitis se informó en 14% a 15% de los pacientes.

**Observados durante la práctica clínica:** los siguientes eventos se identificaron en la práctica clínica durante el uso de la lamivudina HBV luego de su aprobación. Debido a que se informan de manera voluntaria y que provienen de una población de tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia. Estos eventos han sido elegidos para su inclusión debido a su gravedad, frecuencia de informes, conexión causal potencial con la lamivudina HBV o una combinación de estos factores. Por lo general, la experiencia con la lamivudina después de la comercialización está limitada a su utilización en pacientes infectados con el VIH.

**Digestivos:** Estomatitis

**Endócrinos y metabólicos:** Hiperglucemia.

**Generales:** Debilidad.

**Hematológicos:** Anemia (incluyendo anemia aplásica y casos graves de anemia progresiva durante el tratamiento), linfadenopatía, esplenomegalia.

**Hepático y pancreático:** Acidosis láctica y esteatosis hepática, pancreatitis, exacerbación de la hepatitis posterior al tratamiento.


**Hipersensibilidad:** Anafilaxis, urticaria.

**Músculoesquelético:** rabdomiólisis.

**Nervioso:** parestesias, neuropatía periférica

**Respiratorio:** rales y sibilancias

**Dermatológicos:** Alopecia, prurito, urticaria.



Farm. Marcela Yarina Sánchez  
Co - Directora Técnica  
ApoDERADA  
Laboratorio LKM S.A.



## **SOBREDOSIS**

No existe un antídoto para la Lamivudina. Se reportó el caso de un adulto que ingirió 6 g de Lamivudina: no se evidenciaron signos ni síntomas clínicos y los exámenes hematológicos fueron normales. No se conoce si la Lamivudina puede ser extraída por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

En caso de una sobredosis, de deberá seguir al paciente por medio de monitoreo y ofrecerle tratamiento estándar de apoyo de acuerdo con las necesidades particulares.

## **CONSERVACIÓN**

Mantener a temperatura ambiente entre 15°C y 30° C. Mantener los comprimidos recubiertos y la solución oral en el envase original.

## **PRESENTACIÓN**

Oralmuv HBV Comprimido recubierto 100 mg :envases conteniendo 30, 60, 90, 100, 120, 150, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos. Los tres últimos para venta hospitalaria.

Jralmuv HBV Solución oral 5 mg/ml : envase por 60, 100, 120, 150, 180, 200, 240, 500 y 1000 ml. Los dos últimos para venta hospitalaria.

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

## **INFORMACION PARA EL PACIENTE**

### **Qué es lamivudina HBV**

La lamivudina es un medicamento antiviral que impide que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o hepatitis B virus de las células se multipliquen en su cuerpo.

Lamivudina HBV no es una cura para el VIH o el SIDA.

Lamivudina HBV es para el tratamiento de la hepatitis B ,no debe utilizarse en personas que están infectadas con hepatitis B y VIH.

### **Información más importante que debe saber sobre Lamivudina HBV**

Usted no debe tomar lamivudina si usted es alérgico a ella.

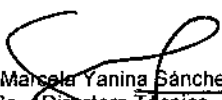
Lamivudina HBV (para el tratamiento de la hepatitis B) no debe tomarse junto con cualquier otro medicamento que contiene lamivudina,

Antes de tomar Lamivudina HBV dígame a su médico si usted tiene enfermedad renal, enfermedad hepática, antecedentes de pancreatitis, o si usted ha usado un medicamento similar a la lamivudina en el pasado, tales como abacavir, didanosina , emtricitabina,, estavudina , tenofovir , zalcitabina , o zidovudina .

Algunas personas desarrollan acidosis láctica mientras esté tomando lamivudine. Los primeros síntomas pueden empeorar con el tiempo y esta condición puede ser fatal.

Busque atención médica de emergencia si usted tiene aunque sea síntomas leves como: dolor muscular o debilidad, entumecimiento o sensación de frío en los brazos y las piernas, dificultad para respirar, dolor de estómago, náuseas con vómito, latido cardíaco rápido o desigual, mareo o sensación de mucha debilidad o cansado.

Si usted tiene hepatitis B, usted puede desarrollar síntomas del hígado después de dejar de tomar este medicamento, hasta meses después de la parada.

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apodetada  
Laboratorio LKM S.A.

Su médico puede querer evaluar la función del hígado por varios meses después de dejar de usar lamivudine. Visite a su médico con regularidad.

Lamivudina también pueden causar efectos graves o potencialmente mortales en el hígado o el páncreas. Llame a su médico de inmediato si usted tiene alguno de estos síntomas mientras toma este medicamento: dolor intenso en el estómago que se extiende a su espalda, náusea y vómito, paso cardíaco rápido, picazón, pérdida de apetito, orina oscura, heces de color arcilla, o ictericia (coloración amarillenta de la piel u ojos).

Embarazo y lactancia: Si cree que puede estar embarazada, consulte a su médico, tendrá que discutir los beneficios y riesgos del uso de Lamivudina HBV durante el embarazo. Lamivudina HBV se encuentra en la leche materna.

No amamante cuando esté tomando Lamivudina HBV

#### Cómo debe tomar Lamivudina HBV

Tomar exactamente según lo prescrito por su médico. No tome en cantidades mayores o menores, o por más tiempo del recomendado. Siga las instrucciones en la etiqueta del medicamento. Usted no debe tomar Lamivudina junto con Lamivudina HBV (para el tratamiento de la hepatitis B).

Lamivudina HBV puede tomarse con o sin alimentos.

Mida la medicina líquida con una medición de dosis especial, y no con una cuchara de mesa. Si usted no tiene un dispositivo para medir dosis, pregunte a su farmacéutico.

VIH / SIDA generalmente se trata con una combinación de fármacos. Use todos los medicamentos según las indicaciones de su médico.

Lea la guía del medicamento o instrucciones para el paciente con cada medicamento. No cambie sus dosis o horario de medicinas sin consultar a su médico. Todas las personas con VIH o SIDA deben mantenerse bajo el cuidado de un médico.

#### ¿Qué sucede si dejo de tomar una dosis?

Tome la dosis que olvidó tan pronto como se acuerde. No tome la dosis olvidada si es casi la hora para su próxima dosis. No tome más medicina para alcanzar la dosis pasada.

#### ¿Qué sucede si tomo una sobredosis?

Busque atención médica de emergencia

#### ¿Qué debo evitar mientras tomo Lamivudina HBV?

Si toma este medicamento no evitará que le pase el VIH a otras personas. Evite tener relaciones sexuales sin protección o compartir cuchillas de afeitarse o cepillos de dientes. Hable con su médico acerca de métodos seguros para prevenir la transmisión del VIH durante las relaciones sexuales.

#### Lamivudina HBV, efectos secundarios

Busque atención médica de emergencia si usted tiene cualquiera de estos síntomas de una reacción alérgica: ronchas, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, labios, lengua, o garganta. Este medicamento puede causar acidosis láctica (acumulación de ácido láctico en el cuerpo, que puede ser fatal). La acidosis láctica puede empezar lentamente y empeorar con el tiempo. Busque atención médica de emergencia si usted tiene aunque sea síntomas leves de acidosis láctica, como: dolor muscular o debilidad, entumecimiento o sensación de frío en los brazos y las piernas, dificultad para respirar, dolor de estómago, náuseas con vómito, latido cardíaco rápido o desigual, mareo, o se siente muy débil o cansado. Deje de usar lamivudina y llame a su médico de inmediato si usted tiene un efecto secundario grave como:

6381



- Signos de una nueva infección, como fiebre, escalofríos, dolor de garganta, síntomas de la gripe, sangrado o moretones con facilidad inusual, pérdida de apetito, llagas en la boca;
- Dolor agudo en la parte superior del estómago se extiende a su espalda, náusea y vómito, paso cardíaco rápido;
- Náuseas, dolor de estómago superior, picor, pérdida de apetito, orina oscura, heces de color arcilla, ictericia (coloración amarillenta de la piel u ojos);
- Aumento de la sudoración, temblores en las manos, ansiedad, sentirse irritable, problemas para dormir (insomnio);
- Diarrea, pérdida inexplicable de peso, alteraciones menstruales, impotencia, pérdida de interés en el sexo;
- alteraciones de la marcha, la respiración, el habla, la deglución, o los movimientos oculares
- dolor lumbar intenso,
- pérdida del control de esfínteres-

Efectos secundarios de menor gravedad pueden incluir:

- Tos;
- Dolor de cabeza;
- Sensación de cansancio es leve;
- Secreción o congestión nasal;
- Leve diarrea;
- Cambios en la forma o la ubicación de la grasa corporal (especialmente en sus brazos, piernas, cara, cuello, pecho, y tronco).

Esto no es una lista completa de efectos secundarios y otros pueden ocurrir. Llame a su médico por asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.


Certificado N°:

**LABORATORIO LKM S.A.**  
Artilleros 2438 (C1428AUN)  
**Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina – Farmacéutico**  
Elaborado en: Santa Rosa 3676 – Victoria  
Monroe 1378 - Capital Federal.  
Virgilio 844 – Capital Federal.  
Tomkinson 2054 – San Isidro

***“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomiende a otras personas”***

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

CODIGO ATC: J05A B10

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co – Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



6381



**ORALMUV HBV  
LAMIVUDINA 100 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
LAMIVUDINA 5 mg/ml  
SOLUCIÓN ORAL**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

***Oralmuv HBV Comprimidos Recubiertos 100 mg:***

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina.....	100,00 mg
Celulosa microcristalina.....	85,70 mg
Almidón glicolato de sodio.....	10,00 mg
Dióxido de silicio coloidal.....	0,20 mg
Estearato de magnesio.....	4,10 mg
Opadry HP II 85F28751.....	4,95 mg
Oxido hierro negro.....	0,05 mg

***Oralmuv HBV Solución oral 5 mg/ml:***

Cada ml de Solución contiene:

Lamivudina.....	5,00 mg
Sacarosa.....	200,00 mg
Metilparabeno sodico.....	1,50 mg
Propilparabeno sodico.....	0,18 mg
Esencia de frutilla artificial.....	0,80 mg
Esencia de plátano artificial.....	0,60 mg
Ácido cítrico anhidro.....	1,00 mg
Citrato de sodio dihidrato.....	11,00 mg
Propilenglicol.....	20,00 mg
Agua purificada csp.....	1,00 ml

Acción terapéutica : antiviral

**INDICACIONES Y USO**

Lamivudina HBV está indicada para el tratamiento de la hepatitis B crónica asociada con pruebas de replicación viral de hepatitis B e inflamación hepática activa. Esta indicación se basa en las respuestas histológicas y serológicas en pacientes adultos con hepatitis B crónica compensada y en más información limitada proveniente de un estudio en pacientes pediátricos de 2 a 17 años .

  
Farm. Marcela Yapiña Sánchez  
Co - Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



## ACCION FARMACOLOGICA

**Farmacocinética en adultos:** se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de la lamivudina en dosis orales únicas y múltiples desde 5 a 600mg por día administrada en pacientes con HBV.

Las propiedades farmacocinéticas de lamivudina también se han estudiado en pacientes adultos asintomáticos infectados con VIH, luego de la administración de una dosis intravenosa única de 0.25 a 8mg/kg, así como dosis orales únicas y múltiples (régimen de dos tomas diarias) de 0.25 a 10mg/kg.

**Absorción y Biodisponibilidad:** la lamivudina se absorbió rápidamente después de su administración oral en pacientes infectados con el HBV y en individuos sanos. Luego de dosis orales únicas de 100mg, la concentración pico sérica de lamivudina ( $C_{max}$ ) en pacientes infectados con HBV (a estado constante) y en individuos sanos (dosis única) fue de  $1.28 \pm 0.56$  mcg/mL y  $1.05 \pm 0.32$  mcg/mL (media  $\pm$  SD), respectivamente los cuales ocurrieron entre 0.5 y 2 horas después de la administración.

El área bajo la concentración plasmática versus la curva de tiempo (ABC [0-24hr]), luego de la administración de 100mg de dosis únicas orales de lamivudina que se repitieron diariamente a estados constantes fue de  $4.3 \pm 1.4$  (media  $\pm$  SD) y  $4.7 \pm 1.7$  mcg \* hr/mL, respectivamente.

Luego se demostró la biodisponibilidad relativa del comprimido y de la solución en individuos sanos.

Si bien la solución demostró una concentración pico sérica levemente mayor ( $C_{max}$ ), no se registró una diferencia importante en la exposición sistémica ( $ABC_{\infty}$ ) entre la solución y el comprimido. Por lo tanto, la solución y el comprimido pueden utilizarse de manera intercambiable.

Después de la administración oral de lamivudina una vez por día en pacientes infectados por el HBV, el ABC y  $C_{max}$ , aumentaron en proporción con la dosis sobre un rango de 5mg a 600 mg una vez por día. Se administró el comprimido de 100mg en dosis orales en 24 individuos sanos en 2 ocasiones: una en el ayuno y la otra con las comidas. No se registró una diferencia significativa en la exposición sistémica ( $ABC_{\infty}$ ) en los estados de ayuno y luego de las comidas, por lo tanto, Lamivudina Comprimidos y Solución Oral pueden administrarse con o sin comidas.

La lamivudina se absorbió rápidamente después de la administración oral en pacientes con VIH. La biodisponibilidad absoluta en 12 pacientes adultos fue de  $86\% \pm 16\%$  (media  $\pm$  SD) para los comprimidos de 150mg  $87\% \pm 13\%$  para la solución oral de 10mg/mL.

**Distribución:** El volumen de distribución aparente después de una administración intravenosa de lamivudina en 20 pacientes asintomáticos y con VIH fue de  $1,3 \pm 0,4$  l/kg, lo que sugiere que la lamivudina se distribuye en los espacios extravasculares. El volumen de distribución fue independiente de la dosis y no tuvo relación con el peso corporal.

La unión de lamivudina a las proteínas plasmáticas humanas es baja (<36%) e independiente de la dosis. Estudios in vitro demostraron que sobre el valor de concentración de 0,1 a 100 mcg/ml, la cantidad de lamivudina asociada con eritrocitos fue del 53 a 57% y fue independiente de la concentración.

**Metabolismo:** El metabolismo de la lamivudina es una ruta menor de eliminación. El único metabolito conocido en humanos es el metabolito trans-sulfoxidado. En 9 individuos sanos que recibieron 300 mg de lamivudina en dosis orales únicas, un total de 4.2% (de 1.5% a 7.5%) de la dosis se excretó como el metabolito trans-sulfoxidado en la orina, la mayoría de la cual se excretó en las primeras 12 horas.

No han sido determinadas las concentraciones séricas de este metabolito.

**Eliminación:** La mayor parte de la lamivudina se elimina sin cambios en la orina por medio de la secreción orgánica catiónica activa. En 9 individuos sanos que recibieron 300 mg de lamivudina en dosis orales únicas, la depuración renal fue de  $199.7\% \pm 56.9 \text{ mL/min}$  (media  $\pm$  SD).

En 20 pacientes infectados con VIH que recibieron una única dosis intravenosa la depuración renal fue de  $280.4 \pm 75.2 \text{ mL/min}$  (media  $\pm$  S.D.), representando el  $71 \pm 16\%$  (media  $\pm$  S.D.) de la depuración total de lamivudina.

En la mayoría de los estudios de dosis única en pacientes con VIH o HBV o en individuos sanos con muestras de suero durante 24 horas luego de la dosis, la vida media promedio de eliminación observada ( $t_{1/2}$ ) fue de 5 a 7 h oras. En los pacientes infectados con VIH, la depuración total fue de  $398.5 \pm 69.1 \text{ mL/min}$  (media  $\pm$  S.D.) La depuración oral y la vida media de eliminación fueron independientes de la dosis y el peso corporal a lo largo de un rango desde 0.25 a 10mg/kg.

**Grupos especiales. Adultos con la función renal dañada:** se han determinado las propiedades farmacocinéticas de la lamivudina en individuos sanos y en individuos con la función renal dañada, con o sin hemodiálisis. (Véase la siguiente tabla).

**Parámetros farmacocinéticos (media  $\pm$  S.D.) luego de la administración de una única dosis oral de 100 mg de Lamivudina en pacientes con grados variables de función renal.**

Parámetros	Criterios para la Depuración de la Creatinina (Números de Sujetos)		
	$\geq 80 \text{ ml/min}$ (9)	20-59 ml/min (8)	$<20 \text{ ml/min}$ (6)
Depuración de la Creatinina (ml/min)	97 (de 82 a 117)	39 (de 25 a 49)	15 (de 13 a 19)
$C_{\text{max}}$ (mg/ml)	$1.31 \pm 0.35$	$1.85 \pm 0.40$	$1.55 \pm 0.31$
$ABC_{\infty}$ (mcg* h/ml)	$5.28 \pm 1.01$	$14.67 \pm 3.74$	$27.33 \pm 6.56$
Cl/F (ml/min)	$326.4 \pm 63.8$	$120.1 \pm 29.5$	$64.5 \pm 18.3$

La exposición ( $ABC_{\infty}$ ), la  $C_{\text{máx}}$  y la vida media aumentaron con la reducción de la función renal (tal como está expresado por la depuración de la creatinina). La aparente depuración total de la lamivudina (Cl/F) disminuyó a medida que disminuyó la depuración de la creatinina.

El  $T_{\text{máx}}$  no se vio afectado significativamente por la función renal. Basado en estas observaciones, se recomienda modificar la dosis de Lamivudina en pacientes con disfunción renal.

La hemodiálisis aumenta la depuración de la creatinina de un promedio de 64 a 88 ml/min; no obstante, la duración del tiempo de la hemodiálisis (4 horas) fue insuficiente como para alterar significativamente la exposición promedio de la lamivudina después de la administración de una dosis única. Por lo tanto, luego de la corrección de la dosis para la depuración de la creatinina, se recomienda que no se modifique ninguna dosis adicional después de la rutina de la hemodiálisis.

Se desconoce si la lamivudina puede eliminarse a través de diálisis peritoneal o hemodiálisis continua (24hs).



Se desconoce el efecto del daño renal sobre la farmacocinética de la lamivudina en los pacientes pediátricos con hepatitis B crónica.

**Adultos con función hepática alterada:** se han determinado las propiedades farmacocinéticas de la lamivudina en pacientes adultos con la función hepática dañada. Los pacientes se dividieron de acuerdo al daño hepático funcional (Ver cuadro).

Los parámetros farmacocinéticos no se vieron alterados por la disminución de la función hepática. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis para la lamivudina en los pacientes con la función hepática dañada. No se han establecido la seguridad y la eficacia de lamivudina en presencia de la enfermedad hepática descompensada.

**Parámetros farmacocinéticos (media  $\pm$  S.D.) después de la administración de una única dosis oral de 100 mg de Lamivudina en 3 grupos de pacientes con la función hepática normal o dañada.**

Parámetros	Insuficiencia* (*)		
	Normal (8)	Moderado (8)	Grave (8)
C <sub>max</sub> (mg/ml)	0.92 $\pm$ 0.31	1.06 $\pm$ 0.58	1.08 $\pm$ 0.27
ABC <sub>∞</sub> (mcg* h/ml)	3.96 $\pm$ 0.58	3.97 $\pm$ 1.36	4.30 $\pm$ 0.63
T <sub>max</sub> (hr)	1.3 $\pm$ 0.8	1.4 $\pm$ 0.8	1.4 $\pm$ 1.2
Cl/F (ml/min)	424.7 $\pm$ 61.9	456.9 $\pm$ 129.8	395.2 $\pm$ 51.8
Cl <sub>r</sub> (ml/min)	279.2 $\pm$ 79.2	323.5 $\pm$ 100.9	216.1 $\pm$ 58.0

(\*) Daño hepático evaluado por el test de aliento de aminoprina.

**Transplante post-hepático:** Catorce pacientes infectados con HBV recibieron transplante hepático luego del tratamiento con lamivudina y completaron las evaluaciones farmacocinéticas al momento de inscribirse, 2 semanas después de la única dosis diaria de 100mg (antes del transplante) y 3 meses luego del transplante; no se registraron diferencias significantes en los parámetros farmacocinéticos. La exposición general de la lamivudina se ve afectada, principalmente, por la disfunción renal. Por consiguiente, los pacientes transplantados con la función renal reducida tuvieron, generalmente, una exposición mayor que los pacientes con función renal normal. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lamivudina en esta población en particular.

**Pacientes pediátricos:** según estudios publicados, se evaluó la farmacocinética de la lamivudina en un estudio de 28 días en 53 pacientes pediátricos con hepatitis B crónica. Los pacientes tenían entre 2 y 12 años y se eligieron aleatoriamente para recibir 0.35mg/kg de lamivudina dos veces por día, 3mg/ kg una vez por día, 1.5 mg/kg dos veces por día o 4 mg/kg dos veces por día. Los pacientes entre 13 y 17 años recibieron 100mg de lamivudina una vez por día. La lamivudina se absorbió rápidamente (T<sub>max</sub> 0.5 a 1 hora). En general, tanto la C<sub>max</sub> como la exposición (ABC) fue proporcional a la dosis en el rango de dosificación estudiado.

La depuración oral ajustada según peso fue mayor en el grupo de 2 años, y se redujo desde los 2 a los 12 años, alcanzando allí valores similares a los observados en los adultos. Una dosis de 3mg/kg administrada una vez por día produjo un ABC de lamivudina similar al alcanzado con una dosis de 100mg/ día en adultos.



**Sexo:** No se registran diferencias importantes en la farmacocinética de la lamivudina, según género

**Raza:** La raza no condiciona diferencias importantes en la farmacocinética de la lamivudina

**Interacciones medicamentosas:** Se coadministraron dosis múltiples de lamivudina y una única dosis de interferón en 19 pacientes masculinos sanos en un estudio farmacocinético. Los resultados indicaron una pequeña reducción (10%) en el ABC de la lamivudina pero no se registraron cambios en los parámetros farmacocinéticos del interferón cuando se administraron las 2 drogas en forma concomitante.

Todos los demás parámetros farmacocinéticos ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$  y  $t_{1/2}$ ) no mostraron cambios.

No se registró una interacción farmacocinética importante entre la lamivudina y el interferón alfa en este estudio.

Se administraron conjuntamente lamivudina y zidovudina a 12 pacientes adultos con infección por VIH asintomática en un estudio randomizado y abierto.

No se observaron diferencias importantes en el  $ABC_{\infty}$  o en la depuración total para la lamivudina o zidovudina cuando las dos drogas se administraron conjuntamente. La administración conjunta de lamivudina y zidovudina resultó en un aumento del  $39\% \pm 62\%$  (Promedio  $\pm$  SD) en la  $C_{max}$  de la zidovudina.

La Lamivudina y la Trimetoprima/Sulfametoxazol (TMP/ SMX) se administraron conjuntamente en un estudio abierto y randomizado a 14 pacientes VIH positivos.

Cada paciente recibió una única dosis de 300 mg de Lamivudina y 160 mg de TMP, 800 mg de SMX, una vez por día durante cinco días con la administración concomitante de 300 mg de Lamivudina con la quinta dosis en un diseño cruzado. La administración conjunta de TMP/ SMX con Lamivudina resultó en un aumento del  $44 \pm 23\%$  de la  $ABC_{\infty}$  de la Lamivudina, una disminución del  $29 \pm 13\%$  de la depuración oral de la lamivudina y una disminución del  $30 \pm 36\%$  de la depuración renal de la lamivudina. Las propiedades farmacocinéticas de TMP y SMX no se alteraron por la administración conjunta con Lamivudina (Ver PRECAUCIONES: Interacciones medicamentosas).

## CONTRAINDICACIONES

El uso de Lamivudina está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Oralmuv HBV Comprimidos recubiertos y Solución oral

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co – Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



## ADVERTENCIAS

### **Acidosis Láctica / hepatomegalia grave con esteatosis:**

Se han informado casos de hepatomegalia severa con esteatosis y acidosis láctica, incluyendo casos fatales, con el uso de análogos nucleósidos solos o en combinación, incluyendo la Lamivudina y otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos han sido comunicados en mujeres.

La obesidad y la exposición prolongada podrían ser factores de riesgo. La mayoría de estos reportes ocurrieron en pacientes VIH positivos que recibían análogos nucleósidos como parte de su tratamiento antirretroviral pero también se han registrado casos de acidosis láctica en pacientes que recibieron lamivudina para el tratamiento de la hepatitis B.

La Lamivudina debe entonces ser administrada con precaución a todos los pacientes que deban recibirla y particularmente a aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. No obstante, también se registraron casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos.

El tratamiento con Lamivudina debe ser suspendido en aquellos pacientes que desarrollen cualquier evidencia clínica o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis aún en ausencia de aumento marcados de transaminasas).

### **Diferencias importantes entre los productos que contienen lamivudina, el test de VIH y Riesgo de aparición de cepas VIH resistentes:**

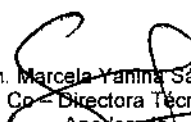
Lamivudina HBV comprimidos y Solución Oral contienen una dosis menor del mismo ingrediente activo (lamivudina) que los comprimidos de lamivudina/ zidovudina / abacavir/ y de lamivudina / zidovudina. La fórmula y dosificación de lamivudina HBV en estos productos no está adecuada para los pacientes coinfectados con VIH y HBV. Si se decide administrar lamivudina a estos pacientes, la dosificación más alta indicada para el tratamiento de VIH deberá utilizarse como parte de un régimen de combinación adecuado y se deberá consultar la "Información para el Paciente" en el prospecto de las otras drogas.

Se deberá aconsejar a los pacientes acerca del VIH y se les deberá ofrecer la posibilidad de hacerse la prueba antes de empezar el tratamiento con Lamivudina HBV y de forma periódica durante el tratamiento debido al riesgo de aparición repentina de casos de VIH resistente y límites en las opciones de tratamiento en caso de prescribirse Lamivudina HBV para el tratamiento de la hepatitis B en un paciente que tenga infección por VIH que no se haya reconocido o no haya recibido tratamiento o adquiera la infección durante el tratamiento.

**Exacerbaciones de Hepatitis luego del tratamiento:** Se observó exacerbación de la hepatitis tanto clínica como de laboratorio luego de la discontinuación de Lamivudina HBV.

Pese a que la mayoría de los casos parecen haber sido auto-limitados, se han registrado muertes en algunos casos. Se desconoce la relación causal a la discontinuación del tratamiento con lamivudina HBV. Se deberá monitorear a los pacientes, desde el punto de vista clínico y de laboratorio hasta varios meses después de haber interrumpido el tratamiento. No existe evidencia suficiente para determinar si la re-iniciación del tratamiento altera el curso de las exacerbaciones de la hepatitis luego del tratamiento.

**Pancreatitis:** se ha informado casos de pancreatitis en pacientes que recibieron lamivudina, en particular en pacientes pediátricos infectados con VIH con exposición previa a nucleósidos.

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica.  
Aptorada  
Laboratorio LKM S.A.

## PRECAUCIONES

**General:** Un profesional con experiencia en el manejo de hepatitis crónica B deberá evaluar a los pacientes antes de empezar el tratamiento con Lamivudina.

**Aparición de mutaciones de HBV relacionadas con resistencia:** según estudios publicados, en ensayos clínicos controlados se detectaron mutantes YMDD - HBV en pacientes bajo tratamiento con lamivudina con reaparición de DNA HBV, luego de una reducción inicial por debajo del límite de detección del ensayo de la solución de hibridación. Estas mutaciones pueden detectarse por medio de ensayos de investigación y se han relacionado con una reducción en la susceptibilidad a la lamivudina in vitro. Los pacientes (adultos y pediátricos) tratados con lamivudina con YMDD-HBV mutantes en la semana 52 demostraron reducción en las respuestas al tratamiento, en comparación con los pacientes tratados con lamivudina sin evidencia de mutaciones YMDD, incluyendo menor frecuencia de seroconversión HB Ag e y pérdida del HB Ag e (sin ser mayor a la de los que reciben placebo). También demostraron mayor frecuencia de detección de HBV DNA por medio de solución de hibridación o el ensayo de cadena ramificada, como así también aumentos de ALT más frecuentes.

En los ensayos controlados, cuando los pacientes desarrollaron YMDD-HBV mutantes presentaron un aumento en el ADN HBV y ALT en relación a sus propios niveles pre tratamiento. La progresión de la hepatitis B, que incluyó casos fatales, fue reportada en algunos pacientes con el virus mutante YMDD del HBV, incluyendo pacientes trasplantados y pacientes provenientes de otros ensayos clínicos. Se desconoce la importancia clínica a largo plazo de las variantes YMDD- HBV. El aumento del monitoreo clínico y de laboratorio pueden ser útiles para decidir modificaciones en el tratamiento en caso de sospechar aparición de mutantes virales.

**Limitaciones de las poblaciones estudiadas:** No se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de la Lamivudina en pacientes con enfermedad hepática descompensada o con transplante de órganos, pacientes pediátricos menores a dos años, pacientes coinfectados con HBV y HCV, hepatitis delta o VIH u otras poblaciones que no estén incluidas en los principales estudios controlados de fase III. No se realizaron ensayos en embarazadas ni hay datos en cuanto a los efectos sobre la transmisión vertical. Asimismo, se deberá inmunizar correctamente a los infantes para prevenir la adquisición neonatal del HBV.

**Evaluación de pacientes durante el tratamiento:** Los pacientes deberán ser monitoreados en intervalos regulares por un profesional con experiencia en el tratamiento de la HBV. No se ha establecido la seguridad y la eficacia del tratamiento con Lamivudina HBV después de un año de administración.

Durante el tratamiento, eventos tales como elevación persistente de ALT, aumento de HBV DNA luego de haber logrado la reducción por debajo de los límites de detección, progresión de signos o síntomas de enfermedad hepática y/ o agravamiento de procesos hepáticos necroinflamatorios pueden considerarse como reflejo de pérdida de la respuesta terapéutica. Tales observaciones deberán tenerse en cuenta al determinar la conveniencia de continuar el tratamiento con Lamivudina HBV.

Se desconoce la duración óptima del tratamiento, la duración de las seroconversiones del HBeAg que ocurran durante el tratamiento y la relación entre la respuesta al tratamiento y los resultados a largo plazo tal como carcinoma hepatocelular o cirrosis descompensada.

**Pacientes con disfunción renal:** Se recomienda reducir la dosis de Lamivudina en pacientes con función renal alterada.



**Información para pacientes:** El paciente dispone de un prospecto en el cual encontrará información sobre el producto

Los pacientes deben estar bajo la observación de un médico mientras reciban el tratamiento con Lamivudina HBV. Deberán discutir con su médico acerca de cualquier signo nuevo o medicación concomitante.

Se les deberá advertir a los pacientes que este medicamento no constituye una cura para la hepatitis B, que los beneficios a largo plazo del tratamiento con Lamivudina HBV se desconocen por el momento y que, en particular, se desconoce la relación de la respuesta inicial al tratamiento con los resultados, tales como carcinoma hepatocelular y cirrosis descompensada. Asimismo, se les debe advertir sobre el riesgo de empeoramiento de la enfermedad hepática luego de la suspensión del tratamiento. Los pacientes deberán discutir cualquier cambio en el régimen con su médico

Se deberá advertir a los pacientes sobre la posibilidad de la aparición de virus resistente y del agravamiento de la enfermedad durante el tratamiento. Deberán avisar de inmediato a su médico en caso de aparición de cualquier síntoma nuevo.

Se deberá aconsejar a los pacientes acerca de la importancia de realizar la prueba del VIH para evitar un tratamiento inadecuado y el desarrollo del VIH resistente y se les deberá ofrecer realizar la prueba antes de empezar el tratamiento con lamivudina y de forma periódica durante el tratamiento. Se les deberá avisar que los comprimidos y Solución Oral de Lamivudina HBV contienen una dosis menor del mismo ingrediente activo (lamivudina) que los comprimidos de lamivudina/ zidovudina y de abacavir/ lamivudina / zidovudina. Lamivudina no deberá administrarse concomitantemente con comprimidos de lamivudina/ zidovudina y de abacavir/ lamivudina / zidovudina.

Los pacientes coinfectados con los virus HBV y VIH que planeen cambiar el régimen del tratamiento del VIH a uno que no contenga lamivudina/ zidovudina o abacavir/ lamivudina / zidovudina deberán discutir la continuidad del tratamiento de la HBV con su médico.

Se deberá advertir a los pacientes que el tratamiento con Lamivudina HBV no reduce el riesgo de transmisión del virus HBV a otras personas por contacto sexual o contagio sanguíneo (Ver Embarazo).


**Interacción con otras drogas:** La lamivudina se elimina mayoritariamente en la orina a través de la secreción orgánica catiónica activa. Se deberá considerar la posibilidad de interacciones con otras drogas que se administren concomitantemente, en particular cuando su principal vía de eliminación es la secreción renal activa a través del sistema de transporte orgánico catiónico (ej: trimetoprima).

La administración de TMP 160 mg/SMX 800 mg una vez al día, demostró aumentar la exposición a la lamivudina (ABC) en un 44% (Ver Farmacología Clínica). No se recomienda ningún cambio en las dosis de cualquiera de las drogas.

No ha sido investigado el efecto de dosis mayores de TMP/SMX en la farmacocinética de Lamivudina. No se dispone de datos en cuanto a interacciones con otras drogas que tengan mecanismos de depuración renal similares a los de la lamivudina.

La lamivudina y la zalcitabina pueden inhibir la fosforilación intracelular de cada una. Por lo tanto, no se recomienda el uso de lamivudina con zalcitabina.

**Carcinogénesis, Mutagénesis y Daño en la fertilidad:** Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo de Lamivudina en ratas y ratones no demostraron evidencias de potencial carcinogénico con exposiciones de hasta 34 veces (en ratones) y 200 veces (en ratas) más que en las observadas en humanos en las dosis terapéuticas recomendadas para la hepatitis B crónica.

  
Farm. Marcela Yamina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.





La Lamivudina no demostró actividad en un estudio de mutagenicidad microbiana, ni en un ensayo de transformación celular in vitro, pero sí demostró una débil actividad mutagénica en un ensayo citogenético en el cual se utilizó un cultivo de linfocitos humanos y en un ensayo realizado sobre un linfoma de ratón. No obstante, la Lamivudina no evidenció actividad genotóxica in vivo en la rata con dosis orales de hasta 2.000 mg/kg lo que produjo niveles plasmáticos de 60 a 70 veces los niveles en humanos en las dosis recomendadas para la hepatitis B crónica.

En un estudio de rendimiento reproductor, la lamivudina administrada en ratas en dosis de hasta 4.000 mg/kg/día produjo niveles plasmáticos de 80 a 120 veces los niveles en humanos, no evidenció daño en la fertilidad y tampoco efectos en la sobrevivencia, crecimiento y desarrollo al destete de la cría.

**Embarazo: Embarazo Categoría C:** Los estudios de reproducción se llevaron a cabo en ratas y conejos mediante la administración de dosis orales de hasta 4.000 mg/kg/día y 1.000 mg/kg/día, respectivamente, lo que produjo niveles plasmáticos de hasta aproximadamente 60 veces la dosis utilizada en adultos con HBV

No se observó evidencia de teratogenicidad asociada a la lamivudina.

Se observaron algunos casos de letalidad embrionaria temprana en los conejos con niveles de exposición similares a los observados en humanos, pero no se registró este efecto en la rata en exposiciones de hasta 60 veces los niveles en humanos.

Los estudios publicados en ratas y conejas preñadas demostraron que la Lamivudina atraviesa la placenta.

No se realizaron estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de toxicidad reproductora en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, la Lamivudina debe ser usada durante el embarazo, solo si los beneficios potenciales superan los riesgos.

**Lactancia:** Un estudio realizado en ratas durante el periodo de lactancia a las cuales se les administró 45 mg/kg de Lamivudina demostró que las concentraciones de Lamivudina en la leche fueron levemente mayores que las plasmáticas.

Las muestras obtenidas de la leche materna de 20 madres bajo monoterapia con lamivudina (300mg dos veces por día) o un tratamiento combinado (150mg de lamivudina dos veces por día y 300mg de zidovudina dos veces por día) tuvieron concentraciones detectables de lamivudina.


Debido al potencial de reacciones adversas graves en niños lactantes, **se deberá instruir a las madres respecto de discontinuar la lactancia si están recibiendo Lamivudina.**

**Uso Pediátrico: HBV** La seguridad y eficacia de la lamivudina HBV para el tratamiento de la hepatitis B crónica en niños se estudió en pacientes pediátricos de 2 a 17 años en ensayos controlados.

No se estableció la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de dos años.

**VIH:** Vea la información completa del folleto para los comprimidos y Solución Oral de Lamivudina HBV para mayor información acerca de la farmacocinética de la lamivudina en pacientes pediátricos infectados con VIH.

**Uso geriátrico:** Los estudios clínicos con Lamivudina HBV no incluyeron un número suficiente de sujetos mayores de 65 años a fin de determinar si responden de manera diferente que los sujetos más jóvenes. En general, la elección de la dosis para un paciente mayor deberá ser cautelosa y deberá reflejar la mayor frecuencia de disfunción hepática, renal y cardíaca o la presencia de enfermedades concomitantes u otros tratamientos con otras drogas.

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co. Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



Debido a que la lamivudina tiene eliminación renal, principalmente, y los pacientes mayores son más propensos a tener disminuida su función renal, se deberá monitorear la misma y hacer los ajustes de dosis de acuerdo a cada caso .

## **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

### **Adultos:**

La dosis oral de Lamivudina HBV recomendada en adultos para el tratamiento de la hepatitis B crónica es 100 mg una vez al día.

No se han establecido la seguridad y eficacia del tratamiento más allá de un año y se desconoce la duración óptima del tratamiento .

**La dosificación de lamivudina HBV no es adecuada para pacientes con coinfección HBV y VIH. Si se administra lamivudina a estos pacientes, se deberá utilizar la dosis más alta indicada para el tratamiento del VIH como parte de un régimen antirretroviral combinado adecuado.**

### **. Pacientes pediátricos:**

La dosis oral de Lamivudina HBV recomendada en pacientes pediátricos de 2 a 17 años con hepatitis B crónica es de 3mg/kg de lamivudina una vez al día hasta un máximo de 100 mg al día. No se han establecido la seguridad y eficacia del tratamiento más allá de un año y se desconoce la duración óptima del tratamiento .

En caso de necesitarse una fórmula líquida, Lamivudina HBV está disponible en solución oral de 5mg/ml .(Por favor, remítase a la información anterior en cuanto a las diferencias entre los varios productos que contienen lamivudina).

## **SOLUCIÓN ORAL 5mg/ml**

### **Adultos:**

La dosis oral de Lamivudina HBV recomendada en adultos para el tratamiento de la hepatitis B crónica es 100 mg equivalente a 20 ml de solución oral, una vez al día.

Cuando se administre Lamivudina 5mg/mL solución oral en una dosis única de 100 mg debe enarse la jeringa dosificadora al ras (10 mL) administrar y posteriormente repetir el mismo procedimiento.

No se han establecido la seguridad y eficacia del tratamiento más allá de un año y se desconoce la duración óptima del tratamiento .

**La dosificación de lamivudina HBV no es adecuada para pacientes con coinfección HBV y VIH. Si se administra lamivudina en estos pacientes, se deberá utilizar la dosis más alta indicada para el tratamiento del VIH como parte de un régimen antirretroviral adecuado.**

### **Pacientes pediátricos:**

La dosis oral de Lamivudina HBV recomendada en pacientes pediátricos de 2 a 17 años con hepatitis B crónica es de 3mg/kg de lamivudina , equivalente a 0,6 ml de solución oral ,una vez al día hasta un máximo de 100 mg al día , equivalente a 20 ml de solución oral. No se han establecido la seguridad y eficacia del tratamiento más allá de un año y se desconoce la duración óptima del tratamiento .

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apodada  
Laboratorio LKM S.A.



**Ajuste de la dosis:** Se recomienda que las dosis de lamivudina HBV se ajuste de acuerdo a la función renal .

#### **Ajuste de dosis de la Lamivudina en adultos de acuerdo al Clearance de Creatinina**

<b>Clearance de creatinina (ml/min)</b>	<b>Dosis Recomendada de Lamivudina HBV</b>
≥ 50	100 mg una vez al día
30-49	100 mg 1ra dosis, luego 50 mg una vez al día
15-29	100 mg 1ra dosis, luego 25 mg una vez al día
5-14	35 mg 1ra dosis, luego 15 mg una vez al día
< 5	35 mg 1ra dosis, luego 10 mg una vez al día

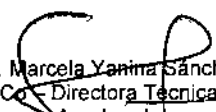
Si bien no hay suficientes datos que recomienden un ajuste específico de dosis de Lamivudina HBV en pacientes pediátricos con daño renal, se deberá considerar una reducción de la dosis.

No se necesita una dosis adicional de Lamivudina HBV después de la hemodiálisis rutinaria (de 4 horas). No se dispone de datos suficientes que avalen una posología de lamivudina HBV en pacientes bajo diálisis peritoneal .

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Varias reacciones adversas graves informadas con el uso de la lamivudina también se describen en ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES: acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, exacerbaciones luego del tratamiento de la hepatitis B, pancreatitis y aparición de mutantes virales asociados con susceptibilidad a la droga reducida y disminución de la respuesta al tratamiento.

**Ensayos clínicos en Hepatitis B crónica: Adultos:** Las reacciones adversas clínicas seleccionadas observadas con una frecuencia  $\geq 5\%$  durante el tratamiento con Lamivudina HBV en comparación con placebo están indicadas en la Tabla 1. Las frecuencias de anormalidades de laboratorio especificadas durante el tratamiento con Lamivudina HBV en comparación con placebo están indicadas en la Tabla 2.

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co. Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



**Tabla 1: Reacciones adversas clínicas seleccionadas (observadas con una frecuencia  $\geq 5\%$ ) en 3 ensayos clínicos controlados con placebo en adultos durante el tratamiento (\*)**

Reacción adversa	Lamivudina HBV (n = 332)	Placebo (n= 200)
<b>Generales</b>		
Malestar y fatiga	24%	28%
Fiebre o escalofríos	7%	9%
<b>Oído, nariz y garganta</b>		
Infecciones de oído, nariz y garganta	25%	21%
Dolor de garganta	13%	8%
<b>Gastrointestinal</b>		
Náuseas y vómitos	15%	17%
Malestar y dolor abdominal	16%	17%
Diarrea	14%	12%
<b>Musculoesquelético</b>		
Mialgia	14%	17%
Artralgia	7%	5%
<b>Neurológico</b>		
Cefalea	21%	21%
<b>Dermatológico</b>		
Rash	5%	5%

(\*) Incluye pacientes bajo tratamiento por 52 a 68 semanas.

**Tabla 2: Frecuencias de anomalías de laboratorio específicas en 3 ensayos controlados con placebo en adultos durante el tratamiento\***

Ensayo (Nivel anormal)	Pacientes con anomalía/ Pacientes con observaciones	
	Lamivudina HBV	Placebo
ALT > 3 X línea basal	37/331 (11%)	26/199 (13%)
Albúmina < 2.5g/dL	0/331 (0%)	2/199 (1%)
Amilasa > 3 X línea basal	2/259 (< 1%)	4/167 (2%)
Lipasa sérica $\geq 2,5$ LSN	19/189 (10%)	9/127 (7%)
CPK $\geq 7$ X línea basal	31/329 (9%)	9/198 (5%)
Neutrófilos < 750/ mm <sup>3</sup>	0/331 (0%)	1/199 (< 1%)
Plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup>	10/272 (4%)	5/168 (3%)

LSN = Límite Superior del Normal

**Lamivudina en pacientes con VIH:** En pacientes infectados con VIH, la información de seguridad refleja una dosis más alta de lamivudina (150mg dos veces al día) que la dosis usada para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes VIH negativos. En ensayos clínicos que utilizaron lamivudina como parte de un régimen combinado para el tratamiento de la infección por VIH, ocurrieron varios eventos adversos clínicos con más frecuencia en los grupos de tratamiento con lamivudina HBV que en los grupos comparadores.

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



Estos eventos incluyeron: signos y síntomas nasales (20% vs 11%), mareos (10% vs 4%), trastornos de depresión (9% vs 4%). Se observó pancreatitis en 9 de los 2.613 pacientes adultos (<0,5%) que recibieron Lamivudina en ensayos clínicos controlados. Las anomalías de laboratorio se informaron con más frecuencia en los grupos bajo tratamiento con lamivudina e incluyeron: neutropenia y aumentos de los tests de la función hepática y aumentos en las amilasas.

#### **Pacientes pediátricos con Hepatitis B:**

Los eventos adversos observados con mayor frecuencia en pacientes pediátricos fueron similares a aquellos observados en los pacientes adultos. Además se registraron síntomas respiratorios (tos, bronquitis e infecciones respiratorias virales) en pacientes que recibieron lamivudina HBV y en el grupo placebo. Se observaron aumento de transaminasas en algunos pacientes luego de finalizado el tratamiento con lamivudina HBV.

#### **Pacientes pediátricos con infección VIH:**

En estudios abiertos de lamivudina en niños con VIH se informaron neuropatía periférica y neutropenia. La ocurrencia de pancreatitis se informó en 14% a 15% de los pacientes.

**Observados durante la práctica clínica:** los siguientes eventos se identificaron en la práctica clínica durante el uso de la lamivudina HBV luego de su aprobación. Debido a que se informan de manera voluntaria y que provienen de una población de tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia. Estos eventos han sido elegidos para su inclusión debido a su gravedad, frecuencia de informes, conexión causal potencial con la lamivudina HBV o una combinación de estos factores. Por lo general, la experiencia con la lamivudina después de la comercialización está limitada a su utilización en pacientes infectados con el VIH.

**Digestivos:** Estomatitis

**Endócrinos y metabólicos:** Hiperglucemia.

**Generales:** Debilidad.

**Hematológicos:** Anemia (incluyendo anemia aplásica y casos graves de anemia progresiva durante el tratamiento), linfadenopatía, esplenomegalia.

**Hepático y pancreático:** Acidosis láctica y esteatosis hepática, pancreatitis, exacerbación de la hepatitis posterior al tratamiento.

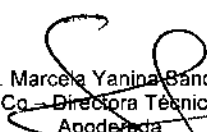
**Hipersensibilidad:** Anafilaxis, urticaria.

**Músculoesquelético:** rabdomiólisis.

**Nervioso:** parestesias, neuropatía periférica

**Respiratorio:** rales y sibilancias

**Dermatológicos:** Alopecia, prurito, urticaria.

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



## **SOBREDOSIS**

No existe un antídoto para la Lamivudina. Se reportó el caso de un adulto que ingirió 6 g de Lamivudina: no se evidenciaron signos ni síntomas clínicos y los exámenes hematológicos fueron normales. No se conoce si la Lamivudina puede ser extraída por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

En caso de una sobredosis, se deberá seguir al paciente por medio de monitoreo y ofrecerle tratamiento estándar de apoyo de acuerdo con las necesidades particulares.

## **CONSERVACIÓN**

Mantener a temperatura ambiente entre 15°C y 30° C. Mantener los comprimidos recubiertos y la solución oral en el envase original.

## **PRESENTACIÓN**

Oralmuv HBV Comprimido recubierto 100 mg : envases conteniendo 30, 60, 90, 100, 120, 150, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos. Los tres últimos para venta hospitalaria.

Oralmuv HBV Solución oral 5 mg/ml : envase por 60, 100, 120, 150, 180, 200, 240, 500 y 1000 ml. Los dos últimos para venta hospitalaria.

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

## **INFORMACION PARA EL PACIENTE**

### **Qué es lamivudina HBV**

La lamivudina es un medicamento antiviral que impide que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o hepatitis B virus de las células se multipliquen en su cuerpo.

Lamivudina HBV no es una cura para el VIH o el SIDA.

Lamivudina HBV es para el tratamiento de la hepatitis B ,no debe utilizarse en personas que están infectadas con hepatitis B y VIH.

### **Información más importante que debe saber sobre Lamivudina HBV**

Usted no debe tomar lamivudina si usted es alérgico a ella.

Lamivudina HBV (para el tratamiento de la hepatitis B) no debe tomarse junto con cualquier otro medicamento que contiene lamivudina,

Antes de tomar Lamivudina HBV dígame a su médico si usted tiene enfermedad renal, enfermedad hepática, antecedentes de pancreatitis, o si usted ha usado un medicamento similar a la lamivudina en el pasado, tales como abacavir, didanosina , emtricitabina,, estavudina , tenofovir , zalcitabina , o zidovudina .

Algunas personas desarrollan acidosis láctica mientras esté tomando lamivudine. Los primeros síntomas pueden empeorar con el tiempo y esta condición puede ser fatal.

Busque atención médica de emergencia si usted tiene aunque sea síntomas leves como: dolor muscular o debilidad, entumecimiento o sensación de frío en los brazos y las piernas, dificultad para respirar, dolor de estómago, náuseas con vómito, latido cardíaco rápido o desigual, mareo o sensación de mucha debilidad o cansado.

Si usted tiene hepatitis B, usted puede desarrollar síntomas del hígado después de dejar de tomar este medicamento, hasta meses después de la parada.

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

Su médico puede querer evaluar la función del hígado por varios meses después de dejar de usar lamivudine. Visite a su médico con regularidad.

Lamivudina también pueden causar efectos graves o potencialmente mortales en el hígado o el páncreas. Llame a su médico de inmediato si usted tiene alguno de estos síntomas mientras toma este medicamento: dolor intenso en el estómago que se extiende a su espalda, náusea y vómito, paso cardíaco rápido, picazon, pérdida de apetito, orina oscura, heces de color arcilla, o ictericia (coloración amarillenta de la piel u ojos).

Embarazo y lactancia: Si cree que puede estar embarazada, consulte a su médico, tendrá que discutir los beneficios y riesgos del uso de Lamivudina HBV durante el embarazo. Lamivudina HBV se encuentra en la leche materna.

No amamante cuando esté tomando Lamivudina HBV

#### Cómo debe tomar Lamivudina HBV

Tomar exactamente según lo prescrito por su médico. No tome en cantidades mayores o menores, o por más tiempo del recomendado. Siga las instrucciones en la etiqueta del medicamento. Usted no debe tomar Lamivudina junto con Lamivudina HBV (para el tratamiento de la hepatitis B).

Lamivudina HBV puede tomarse con o sin alimentos.

Mida la medicina líquida con una medición de dosis especial , y no con una cuchara de mesa. Si usted no tiene un dispositivo para medir dosis, pregunte a su farmacéutico.

VIH / SIDA generalmente se trata con una combinación de fármacos. Use todos los medicamentos según las indicaciones de su médico.

Lea la guía del medicamento o instrucciones para el paciente con cada medicamento. No cambie sus dosis o horario de medicinas sin consultar a su médico. Todas las personas con VIH o SIDA deben mantenerse bajo el cuidado de un médico.

#### ¿Qué sucede si dejo de tomar una dosis?

Tome la dosis que olvidó tan pronto como se acuerde. No tome la dosis olvidada si es casi la hora para su próxima dosis. No tome más medicina para alcanzar la dosis pasada.

#### ¿Qué sucede si tomo una sobredosis?

Busque atención médica de emergencia

#### ¿Qué debo evitar mientras tomo Lamivudina HBV?

Si toma este medicamento no evitará que le pase el VIH a otras personas. Evite tener relaciones sexuales sin protección o compartir cuchillas de afeitar o cepillos de dientes. Hable con su médico acerca de métodos seguros para prevenir la transmisión del VIH durante las relaciones sexuales.

#### Lamivudina HBV , efectos secundarios

Busque atención médica de emergencia si usted tiene cualquiera de estos síntomas de una reacción alérgica: ronchas, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, labios, lengua, o garganta. Este medicamento puede causar acidosis láctica (acumulación de ácido láctico en el cuerpo, que puede ser fatal). La acidosis láctica puede empezar lentamente y empeorar con el tiempo. Busque atención médica de emergencia si usted tiene aunque sea síntomas leves de acidosis láctica, como: dolor muscular o debilidad, entumecimiento o sensación de frío en los brazos y las piernas, dificultad para respirar, dolor de estómago, náuseas con vómito, latido cardíaco rápido o desigual, mareo, o se siente muy débil o cansado. Deje de usar lamivudina y llame a su médico de inmediato si usted tiene un efecto secundario grave como:

6381



- Signos de una nueva infección, como fiebre, escalofríos, dolor de garganta, síntomas de la gripe, sangrado o moretones con facilidad inusual, pérdida de apetito, llagas en la boca;
- Dolor agudo en la parte superior del estómago se extiende a su espalda, náusea y vómito, paso cardíaco rápido;
- Náuseas, dolor de estómago superior, picor, pérdida de apetito, orina oscura, heces de color arcilla, ictericia (coloración amarillenta de la piel u ojos);
- Aumento de la sudoración, temblores en las manos, ansiedad, sentirse irritable, problemas para dormir (insomnio);
- Diarrea, pérdida inexplicable de peso, alteraciones menstruales, impotencia, pérdida de interés en el sexo;
- alteraciones de la marcha, la respiración, el habla, la deglución, o los movimientos oculares
- dolor lumbar intenso,
- pérdida del control de esfínteres-

Efectos secundarios de menor gravedad pueden incluir:

- Tos;
- Dolor de cabeza;
- Sensación de cansancio es leve;
- Secreción o congestión nasal;
- Leve diarrea;
- Cambios en la forma o la ubicación de la grasa corporal (especialmente en sus brazos, piernas, cara, cuello, pecho, y tronco).

Esto no es una lista completa de efectos secundarios y otros pueden ocurrir. Llame a su médico por asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.


Certificado N°:

**LABORATORIO LKM S.A.**  
Artilleros 2438 (C1428AUN)  
**Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico**  
Elaborado en: Santa Rosa 3676 – Victoria  
Monroe 1378 - Capital Federal.  
Virgilio 844 – Capital Federal.  
Tomkinson 2054 – San Isidro

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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

CODIGO ATC: J05A B10

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co – Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



6381



**ORALMUV HBV  
LAMIVUDINA 100 mg  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS  
LAMIVUDINA 5 mg/ml  
SOLUCIÓN ORAL**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

***Oralmuv HBV Comprimidos Recubiertos 100 mg:***

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina.....	100,00 mg
Celulosa microcristalina.....	85,70 mg
Almidón glicolato de sodio.....	10,00 mg
Óxido de silicio coloidal.....	0,20 mg
_stearato de magnesio.....	4,10 mg
Opadry HP II 85F28751.....	4,95 mg
Oxido hierro negro.....	0,05 mg

***Oralmuv HBV Solución oral 5 mg/ml:***


Cada ml de Solución contiene:

Lamivudina.....	5,00 mg
Sacarosa .....	200,00 mg
Metilparabeno sodico.....	1,50 mg
Propilparabeno sodico.....	0,18 mg
Esencia de frutilla artificial.....	0,80 mg
Esencia de plátano artificial.....	0,60 mg
Ácido cítrico anhidro.....	1,00 mg
Citrato de sodio dihidrato.....	11,00 mg
Propilenglicol .....	20,00 mg
Agua purificada csp.....	1,00 ml

Acción terapéutica : antiviral

**INDICACIONES Y USO**

Lamivudina HBV está indicada para el tratamiento de la hepatitis B crónica asociada con pruebas de replicación viral de hepatitis B e inflamación hepática activa. Esta indicación se basa en las respuestas histológicas y serológicas en pacientes adultos con hepatitis B crónica compensada y en más información limitada proveniente de un estudio en pacientes pediátricos de 2 a 17 años .

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



## ACCION FARMACOLOGICA

**Farmacocinética en adultos:** se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de la lamivudina en dosis orales únicas y múltiples desde 5 a 600mg por día administrada en pacientes con HBV.

Las propiedades farmacocinéticas de lamivudina también se han estudiado en pacientes adultos asintomáticos infectados con VIH, luego de la administración de una dosis intravenosa única de 0.25 a 8mg/kg, así como dosis orales únicas y múltiples (régimen de dos tomas diarias) de 0.25 a 10mg/kg.

**Absorción y Biodisponibilidad:** la lamivudina se absorbió rápidamente después de su administración oral en pacientes infectados con el HBV y en individuos sanos. Luego de dosis orales únicas de 100mg, la concentración pico sérica de lamivudina ( $C_{max}$ ) en pacientes infectados con HBV (a estado constante) y en individuos sanos (dosis única) fue de  $1.28 \pm 0.56$  mcg/mL y  $1.05 \pm 0.32$  mcg/mL (media  $\pm$  SD), respectivamente los cuales ocurrieron entre 0.5 y 2 horas después de la administración.

El área bajo la concentración plasmática versus la curva de tiempo (ABC [0-24hr]), luego de la administración de 100mg de dosis únicas orales de lamivudina que se repitieron diariamente a estados constantes fue de  $4.3 \pm 1.4$  (media  $\pm$  SD) y  $4.7 \pm 1.7$  mcg \* hr/mL, respectivamente.

Luego se demostró la biodisponibilidad relativa del comprimido y de la solución en individuos sanos.

Si bien la solución demostró una concentración pico sérica levemente mayor ( $C_{max}$ ), no se registró una diferencia importante en la exposición sistémica ( $ABC_{0-\infty}$ ) entre la solución y el comprimido. Por lo tanto, la solución y el comprimido pueden utilizarse de manera intercambiable.

Después de la administración oral de lamivudina una vez por día en pacientes infectados por el HBV, el ABC y  $C_{max}$ , aumentaron en proporción con la dosis sobre un rango de 5mg a 600 mg una vez por día. Se administró el comprimido de 100mg en dosis orales en 24 individuos sanos en 2 ocasiones: una en el ayuno y la otra con las comidas. No se registró una diferencia significativa en la exposición sistémica ( $ABC_{0-\infty}$ ) en los estados de ayuno y luego de las comidas, por lo tanto, Lamivudina Comprimidos y Solución Oral pueden administrarse con o sin comidas.

La lamivudina se absorbió rápidamente después de la administración oral en pacientes con VIH. La biodisponibilidad absoluta en 12 pacientes adultos fue de  $86\% \pm 16\%$  (media  $\pm$  SD) para los comprimidos de 150mg  $87\% \pm 13\%$  para la solución oral de 10mg/mL.

**Distribución:** El volumen de distribución aparente después de una administración intravenosa de lamivudina en 20 pacientes asintomáticos y con VIH fue de  $1,3 \pm 0,4$  l/kg, lo que sugiere que la lamivudina se distribuye en los espacios extravasculares. El volumen de distribución fue independiente de la dosis y no tuvo relación con el peso corporal.

La unión de lamivudina a las proteínas plasmáticas humanas es baja (<36%) e independiente de la dosis. Estudios in vitro demostraron que sobre el valor de concentración de 0,1 a 100 mcg/ml, la cantidad de lamivudina asociada con eritrocitos fue del 53 a 57% y fue independiente de la concentración.

**Metabolismo:** El metabolismo de la lamivudina es una ruta menor de eliminación. El único metabolito conocido en humanos es el metabolito trans-sulfoxidado. En 9 individuos sanos que recibieron 300 mg de lamivudina en dosis orales únicas, un total de 4.2% (de 1.5% a 7.5%) de la dosis se excretó como el metabolito trans-sulfoxidado en la orina, la mayoría de la cual se excretó en las primeras 12 horas.

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

No han sido determinadas las concentraciones séricas de este metabolito.

**Eliminación:** La mayor parte de la lamivudina se elimina sin cambios en la orina por medio de la secreción orgánica catiónica activa. En 9 individuos sanos que recibieron 300 mg de lamivudina en dosis orales únicas, la depuración renal fue de  $199.7\% \pm 56.9 \text{ mL/min}$  (media  $\pm$  SD).

En 20 pacientes infectados con VIH que recibieron una única dosis intravenosa la depuración renal fue de  $280.4 \pm 75.2 \text{ mL/min}$  (media  $\pm$  S.D.), representando el  $71 \pm 16\%$  (media  $\pm$  S.D.) de la depuración total de lamivudina.

En la mayoría de los estudios de dosis única en pacientes con VIH o HBV o en individuos sanos con muestras de suero durante 24 horas luego de la dosis, la vida media promedio de eliminación observada ( $t_{1/2}$ ) fue de 5 a 7 h oras. En los pacientes infectados con VIH, la depuración total fue de  $398.5 \pm 69.1 \text{ mL/min}$  (media  $\pm$  S.D.) La depuración oral y la vida media de eliminación fueron independientes de la dosis y el peso corporal a lo largo de un rango desde 0.25 a 10mg/kg.

**Grupos especiales. Adultos con la función renal dañada:** se han determinado las propiedades farmacocinéticas de la lamivudina en individuos sanos y en individuos con la función renal dañada, con o sin hemodiálisis. (Véase la siguiente tabla).

**Parámetros farmacocinéticos (media  $\pm$  S.D.) luego de la administración de una única dosis oral de 100 mg de Lamivudina en pacientes con grados variables de función renal.**

Parámetros	Criterios para la Depuración de la Creatinina (Números de Sujetos)		
	$\geq 80 \text{ ml/min}$ (9)	20-59 ml/min (8)	$< 20 \text{ ml/min}$ (6)
Depuración de la Creatinina (ml/min)	97 (de 82 a 117)	39 (de 25 a 49)	15 (de 13 a 19)
$C_{\text{max}}$ (mg/ml)	$1.31 \pm 0.35$	$1.85 \pm 0.40$	$1.55 \pm 0.31$
$ABC_{\infty}$ (mcg* h/ml)	$5.28 \pm 1.01$	$14.67 \pm 3.74$	$27.33 \pm 6.56$
Cl/F (ml/min)	$326.4 \pm 63.8$	$120.1 \pm 29.5$	$64.5 \pm 18.3$

La exposición ( $ABC_{\infty}$ ), la  $C_{\text{max}}$  y la vida media aumentaron con la reducción de la función renal (tal como está expresado por la depuración de la creatinina). La aparente depuración total de la lamivudina (Cl/F) disminuyó a medida que disminuyó la depuración de la creatinina.

El  $T_{\text{max}}$  no se vio afectado significativamente por la función renal. Basado en estas observaciones, se recomienda modificar la dosis de Lamivudina en pacientes con disfunción renal.

La hemodiálisis aumenta la depuración de la creatinina de un promedio de 64 a 88 ml/min; no obstante, la duración del tiempo de la hemodiálisis (4 horas) fue insuficiente como para alterar significativamente la exposición promedio de la lamivudina después de la administración de una dosis única. Por lo tanto, luego de la corrección de la dosis para la depuración de la creatinina, se recomienda que no se modifique ninguna dosis adicional después de la rutina de la hemodiálisis.

Se desconoce si la lamivudina puede eliminarse a través de diálisis peritoneal o hemodiálisis continua (24hs).

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

Se desconoce el efecto del daño renal sobre la farmacocinética de la lamivudina en los pacientes pediátricos con hepatitis B crónica.

**Adultos con función hepática alterada:** se han determinado las propiedades farmacocinéticas de la lamivudina en pacientes adultos con la función hepática dañada. Los pacientes se dividieron de acuerdo al daño hepático funcional (Ver cuadro).

Los parámetros farmacocinéticos no se vieron alterados por la disminución de la función hepática. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis para la lamivudina en los pacientes con la función hepática dañada. No se han establecido la seguridad y la eficacia de lamivudina en presencia de la enfermedad hepática descompensada.

**Parámetros farmacocinéticos (media  $\pm$  S.D.) después de la administración de una única dosis oral de 100 mg de Lamivudina en 3 grupos de pacientes con la función hepática normal o dañada.**

Parámetros	Insuficiencia (*)		
	Normal (8)	Moderado (8)	Grave (8)
$C_{max}$ (mg/ml)	$0.92 \pm 0.31$	$1.06 \pm 0.58$	$1.08 \pm 0.27$
$ABC_{0\infty}$ (mcg* h/ml)	$3.96 \pm 0.58$	$3.97 \pm 1.36$	$4.30 \pm 0.63$
$T_{max}$ (hr)	$1.3 \pm 0.8$	$1.4 \pm 0.8$	$1.4 \pm 1.2$
Cl/F (ml/min)	$424.7 \pm 61.9$	$456.9 \pm 129.8$	$395.2 \pm 51.8$
Clr (ml/min)	$279.2 \pm 79.2$	$323.5 \pm 100.9$	$216.1 \pm 58.0$

(\*) Daño hepático evaluado por el test de aliento de aminoprina.

**Transplante post-hepático:** Catorce pacientes infectados con HBV recibieron transplante hepático luego del tratamiento con lamivudina y completaron las evaluaciones farmacocinéticas al momento de inscribirse, 2 semanas después de la única dosis diaria de 100mg (antes del transplante) y 3 meses luego del transplante; no se registraron diferencias significantes en los parámetros farmacocinéticos. La exposición general de la lamivudina se ve afectada, principalmente, por la disfunción renal. Por consiguiente, los pacientes transplantados con la función renal reducida tuvieron, generalmente, una exposición mayor que los pacientes con función renal normal. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lamivudina en esta población en particular.

**Pacientes pediátricos:** según estudios publicados, se evaluó la farmacocinética de la lamivudina en un estudio de 28 días en 53 pacientes pediátricos con hepatitis B crónica. Los pacientes tenían entre 2 y 12 años y se eligieron aleatoriamente para recibir 0.35mg/kg de lamivudina dos veces por día, 3mg/ kg una vez por día, 1.5 mg/kg dos veces por día o 4 mg/kg dos veces por día. Los pacientes entre 13 y 17 años recibieron 100mg de lamivudina una vez por día. La lamivudina se absorbió rápidamente ( $T_{max}$  0.5 a 1 hora). En general, tanto la  $C_{max}$  como la exposición (ABC) fue proporcional a la dosis en el rango de dosificación estudiado.

La depuración oral ajustada según peso fue mayor en el grupo de 2 años, y se redujo desde los 2 a los 12 años, alcanzando allí valores similares a los observados en los adultos. Una dosis de 3mg/kg administrada una vez por día produjo un ABC de lamivudina similar al alcanzado con una dosis de 100mg/ día en adultos.



**Sexo:** No se registran diferencias importantes en la farmacocinética de la lamivudina, según género

**Raza:** La raza no condiciona diferencias importantes en la farmacocinética de la lamivudina

**Interacciones medicamentosas:** Se coadministraron dosis múltiples de lamivudina y una única dosis de interferón en 19 pacientes masculinos sanos en un estudio farmacocinético. Los resultados indicaron una pequeña reducción (10%) en el ABC de la lamivudina pero no se registraron cambios en los parámetros farmacocinéticos del interferón cuando se administraron las 2 drogas en forma concomitante.

Todos los demás parámetros farmacocinéticos ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$  y  $t_{1/2}$ ) no mostraron cambios.

No se registró una interacción farmacocinética importante entre la lamivudina y el interferón alfa en este estudio.

Se administraron conjuntamente lamivudina y zidovudina a 12 pacientes adultos con infección por VIH asintomática en un estudio randomizado y abierto.


No se observaron diferencias importantes en el  $ABC_{\infty}$  o en la depuración total para la lamivudina o zidovudina cuando las dos drogas se administraron conjuntamente. La administración conjunta de lamivudina y zidovudina resultó en un aumento del  $39\% \pm 62\%$  (Promedio  $\pm$  SD) en la  $C_{max}$  de la zidovudina.

La Lamivudina y la Trimetoprima/Sulfametoxazol (TMP/ SMX) se administraron conjuntamente en un estudio abierto y randomizado a 14 pacientes VIH positivos.

Cada paciente recibió una única dosis de 300 mg de Lamivudina y 160 mg de TMP, 800 mg de SMX, una vez por día durante cinco días con la administración concomitante de 300 mg de Lamivudina con la quinta dosis en un diseño cruzado. La administración conjunta de TMP/ SMX con Lamivudina resultó en un aumento del  $44 \pm 23\%$  de la  $ABC_{\infty}$  de la Lamivudina, una disminución del  $29 \pm 13\%$  de la depuración oral de la lamivudina y una disminución del  $30 \pm 36\%$  de la depuración renal de la lamivudina. Las propiedades farmacocinéticas de TMP y SMX no se alteraron por la administración conjunta con Lamivudina (Ver PRECAUCIONES: Interacciones medicamentosas).

## CONTRAINDICACIONES

El uso de Lamivudina está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Oralmuv HBV Comprimidos recubiertos y Solución oral

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

## ADVERTENCIAS

### **Acidosis Láctica / hepatomegalia grave con esteatosis:**

Se han informado casos de hepatomegalia severa con esteatosis y acidosis láctica, incluyendo casos fatales, con el uso de análogos nucleósidos solos o en combinación, incluyendo la Lamivudina y otros antirretrovirales. La mayoría de estos casos han sido comunicados en mujeres.

La obesidad y la exposición prolongada podrían ser factores de riesgo. La mayoría de estos reportes ocurrieron en pacientes VIH positivos que recibían análogos nucleósidos como parte de su tratamiento antirretroviral pero también se han registrado casos de acidosis láctica en pacientes que recibieron lamivudina para el tratamiento de la hepatitis B.

La Lamivudina debe entonces ser administrada con precaución a todos los pacientes que deban recibirla y particularmente a aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. No obstante, también se registraron casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos.

El tratamiento con Lamivudina debe ser suspendido en aquellos pacientes que desarrollen cualquier evidencia clínica o de laboratorio que sugieran acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (que puede incluir hepatomegalia y esteatosis aún en ausencia de aumento marcados de transaminasas).

### **Diferencias importantes entre los productos que contienen lamivudina, el test de VIH y Riesgo de aparición de cepas VIH resistentes:**

Lamivudina HBV comprimidos y Solución Oral contienen una dosis menor del mismo ingrediente activo (lamivudina) que los comprimidos de lamivudina/ zidovudina / abacavir/ y de lamivudina / zidovudina. La fórmula y dosificación de lamivudina HBV en estos productos no está adecuada para los pacientes coinfectados con VIH y HBV. Si se decide administrar lamivudina a estos pacientes, la dosificación más alta indicada para el tratamiento de VIH deberá utilizarse como parte de un régimen de combinación adecuado y se deberá consultar la "Información para el Paciente" en el prospecto de las otras drogas.

Se deberá aconsejar a los pacientes acerca del VIH y se les deberá ofrecer la posibilidad de hacerse la prueba antes de empezar el tratamiento con Lamivudina HBV y de forma periódica durante el tratamiento debido al riesgo de aparición repentina de casos de VIH resistente y límites en las opciones de tratamiento en caso de prescribirse Lamivudina HBV para el tratamiento de la hepatitis B en un paciente que tenga infección por VIH que no se haya reconocido o no haya recibido tratamiento o adquiera la infección durante el tratamiento.

**Exacerbaciones de Hepatitis luego del tratamiento:** Se observó exacerbación de la hepatitis tanto clínica como de laboratorio luego de la discontinuación de Lamivudina HBV.

Pese a que la mayoría de los casos parecen haber sido auto-limitados, se han registrado muertes en algunos casos. Se desconoce la relación causal a la discontinuación del tratamiento con lamivudina HBV. Se deberá monitorear a los pacientes, desde el punto de vista clínico y de laboratorio hasta varios meses después de haber interrumpido el tratamiento. No existe evidencia suficiente para determinar si la re-iniciación del tratamiento altera el curso de las exacerbaciones de la hepatitis luego del tratamiento.

**Pancreatitis:** se ha informado casos de pancreatitis en pacientes que recibieron lamivudina, en particular en pacientes pediátricos infectados con VIH con exposición previa a nucleósidos.

Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co - Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



## PRECAUCIONES

**General:** Un profesional con experiencia en el manejo de hepatitis crónica B deberá evaluar a los pacientes antes de empezar el tratamiento con Lamivudina.

**Aparición de mutaciones de HBV relacionadas con resistencia:** según estudios publicados, en ensayos clínicos controlados se detectaron mutantes YMDD - HBV en pacientes bajo tratamiento con lamivudina con reaparición de DNA HBV, luego de una reducción inicial por debajo del límite de detección del ensayo de la solución de hibridación. Estas mutaciones pueden detectarse por medio de ensayos de investigación y se han relacionado con una reducción en la susceptibilidad a la lamivudina in vitro. Los pacientes (adultos y pediátricos) tratados con lamivudina con YMDD-HBV mutantes en la semana 52 demostraron reducción en las respuestas al tratamiento, en comparación con los pacientes tratados con lamivudina sin evidencia de mutaciones YMDD, incluyendo menor frecuencia de seroconversión HB Ag e y pérdida del HB Ag e (sin ser mayor a la de los que reciben placebo). También demostraron mayor frecuencia de detección de HBV DNA por medio de solución de hibridación o el ensayo de cadena ramificada, como así también aumentos de ALT más frecuentes.

En los ensayos controlados, cuando los pacientes desarrollaron YMDD-HBV mutantes presentaron un aumento en el ADN HBV y ALT en relación a sus propios niveles pre tratamiento. La progresión de la hepatitis B, que incluyó casos fatales, fue reportada en algunos pacientes con el virus mutante YMDD del HBV, incluyendo pacientes trasplantados y pacientes provenientes de otros ensayos clínicos. Se desconoce la importancia clínica a largo plazo de las variantes YMDD- HBV. El aumento del monitoreo clínico y de laboratorio pueden ser útiles para decidir modificaciones en el tratamiento en caso de sospechar aparición de mutantes virales.

**Limitaciones de las poblaciones estudiadas:** No se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de la Lamivudina en pacientes con enfermedad hepática descompensada o con transplante de órganos, pacientes pediátricos menores a dos años, pacientes coinfectados con HBV y HCV, hepatitis delta o VIH u otras poblaciones que no estén incluidas en los principales estudios controlados de fase III. No se realizaron ensayos en embarazadas ni hay datos en cuanto a los efectos sobre la transmisión vertical. Asimismo, se deberá inmunizar correctamente a los infantes para prevenir la adquisición neonatal del HBV.

**Evaluación de pacientes durante el tratamiento:** Los pacientes deberán ser monitoreados a intervalos regulares por un profesional con experiencia en el tratamiento de la HBV. No se ha establecido la seguridad y la eficacia del tratamiento con Lamivudina HBV después de un año de administración.

Durante el tratamiento, eventos tales como elevación persistente de ALT, aumento de HBV DNA luego de haber logrado la reducción por debajo de los límites de detección, progresión de signos o síntomas de enfermedad hepática y/ o agravamiento de procesos hepáticos necroinflamatorios pueden considerarse como reflejo de pérdida de la respuesta terapéutica. Tales observaciones deberán tenerse en cuenta al determinar la conveniencia de continuar el tratamiento con Lamivudina HBV.

Se desconoce la duración óptima del tratamiento, la duración de las seroconversiones del HBeAg que ocurran durante el tratamiento y la relación entre la respuesta al tratamiento y los resultados a largo plazo tal como carcinoma hepatocelular o cirrosis descompensada.

**Pacientes con disfunción renal:** Se recomienda reducir la dosis de Lamivudina en pacientes con función renal alterada.

  
Farm. Marcela Yagüta Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



**Información para pacientes:** El paciente dispone de un prospecto en el cual encontrará información sobre el producto

Los pacientes deben estar bajo la observación de un médico mientras reciban el tratamiento con Lamivudina HBV. Deberán discutir con su médico acerca de cualquier signo nuevo o medicación concomitante.

Se les deberá advertir a los pacientes que este medicamento no constituye una cura para la hepatitis B, que los beneficios a largo plazo del tratamiento con Lamivudina HBV se desconocen por el momento y que, en particular, se desconoce la relación de la respuesta inicial al tratamiento con los resultados, tales como carcinoma hepatocelular y cirrosis descompensada. Asimismo, se les debe advertir sobre el riesgo de empeoramiento de la enfermedad hepática luego de la suspensión del tratamiento. Los pacientes deberán discutir cualquier cambio en el régimen con su médico

Se deberá advertir a los pacientes sobre la posibilidad de la aparición de virus resistente y del agravamiento de la enfermedad durante el tratamiento. Deberán avisar de inmediato a su médico en caso de aparición de cualquier síntoma nuevo.

Se deberá aconsejar a los pacientes acerca de la importancia de realizar la prueba del VIH para evitar un tratamiento inadecuado y el desarrollo del VIH resistente y se les deberá ofrecer realizar la prueba antes de empezar el tratamiento con lamivudina y de forma periódica durante el tratamiento. Se les deberá avisar que los comprimidos y Solución Oral de Lamivudina HBV contienen una dosis menor del mismo ingrediente activo (lamivudina) que los comprimidos de lamivudina/ zidovudina y de abacavir/ lamivudina / zidovudina. Lamivudina no deberá administrarse concomitantemente con comprimidos de lamivudina/ zidovudina y de abacavir/ lamivudina / zidovudina.

Los pacientes coinfectados con los virus HBV y VIH que planeen cambiar el régimen del tratamiento del VIH a uno que no contenga lamivudina/ zidovudina o abacavir/ lamivudina / zidovudina deberán discutir la continuidad del tratamiento de la HBV con su médico.

Se deberá advertir a los pacientes que el tratamiento con Lamivudina HBV no reduce el riesgo de transmisión del virus HBV a otras personas por contacto sexual o contagio sanguíneo (Ver Embarazo).

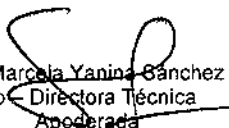
**Interacción con otras drogas:** La lamivudina se elimina mayoritariamente en la orina a través de la secreción orgánica catiónica activa. Se deberá considerar la posibilidad de interacciones con otras drogas que se administren concomitantemente, en particular cuando su principal vía de eliminación es la secreción renal activa a través del sistema de transporte orgánico catiónico (ej: trimetoprima).

La administración de TMP 160 mg/SMX 800 mg una vez al día, demostró aumentar la exposición a la lamivudina (ABC) en un 44% (Ver Farmacología Clínica). No se recomienda ningún cambio en las dosis de cualquiera de las drogas.

No ha sido investigado el efecto de dosis mayores de TMP/SMX en la farmacocinética de Lamivudina. No se dispone de datos en cuanto a interacciones con otras drogas que tengan mecanismos de depuración renal similares a los de la lamivudina.

La lamivudina y la zalcitabina pueden inhibir la fosforilación intracelular de cada una. Por lo tanto, no se recomienda el uso de lamivudina con zalcitabina.

**Carcinogénesis, Mutagénesis y Daño en la fertilidad:** Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo de Lamivudina en ratas y ratones no demostraron evidencias de potencial carcinogénico con exposiciones de hasta 34 veces (en ratones) y 200 veces (en ratas) más que en las observadas en humanos en las dosis terapéuticas recomendadas para la hepatitis B crónica.

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



La Lamivudina no demostró actividad en un estudio de mutagenicidad microbiana, ni en un ensayo de transformación celular in vitro, pero sí demostró una débil actividad mutagénica en un ensayo citogenético en el cual se utilizó un cultivo de linfocitos humanos y en un ensayo realizado sobre un linfoma de ratón. No obstante, la Lamivudina no evidenció actividad genotóxica in vivo en la rata con dosis orales de hasta 2.000 mg/kg lo que produjo niveles plasmáticos de 60 a 70 veces los niveles en humanos en las dosis recomendadas para la hepatitis B crónica.

En un estudio de rendimiento reproductor, la lamivudina administrada en ratas en dosis de hasta 4.000 mg/kg/día produjo niveles plasmáticos de 80 a 120 veces los niveles en humanos, no evidenció daño en la fertilidad y tampoco efectos en la sobrevivencia, crecimiento y desarrollo al destete de la cría.

**Embarazo: Embarazo Categoría C:** Los estudios de reproducción se llevaron a cabo en ratas y conejos mediante la administración de dosis orales de hasta 4.000 mg/kg/día y 1.000 mg/kg/día, respectivamente, lo que produjo niveles plasmáticos de hasta aproximadamente 60 veces la dosis utilizada en adultos con HBV

No se observó evidencia de teratogenicidad asociada a la lamivudina.

Se observaron algunos casos de letalidad embrionaria temprana en los conejos con niveles de exposición similares a los observados en humanos, pero no se registró este efecto en la rata en exposiciones de hasta 60 veces los niveles en humanos.

Los estudios publicados en ratas y conejas preñadas demostraron que la Lamivudina atraviesa la placenta.

No se realizaron estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de toxicidad reproductora en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, la Lamivudina debe ser usada durante el embarazo, solo si los beneficios potenciales superan los riesgos.

**Lactancia:** Un estudio realizado en ratas durante el periodo de lactancia a las cuales se les administró 45 mg/kg de Lamivudina demostró que las concentraciones de Lamivudina en la leche fueron levemente mayores que las plasmáticas.

Las muestras obtenidas de la leche materna de 20 madres bajo monoterapia con lamivudina (300mg dos veces por día) o un tratamiento combinado (150mg de lamivudina dos veces por día y 300mg de zidovudina dos veces por día) tuvieron concentraciones detectables de lamivudina.

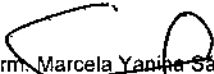
Debido al potencial de reacciones adversas graves en niños lactantes, **se deberá instruir a las madres respecto de discontinuar la lactancia si están recibiendo Lamivudina.**

**Uso Pediátrico: HBV** La seguridad y eficacia de la lamivudina HBV para el tratamiento de la hepatitis B crónica en niños se estudió en pacientes pediátricos de 2 a 17 años en ensayos controlados.

No se estableció la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de dos años.

**VIH:** Vea la información completa del folleto para los comprimidos y Solución Oral de Lamivudina HBV para mayor información acerca de la farmacocinética de la lamivudina en pacientes pediátricos infectados con VIH.

**Uso geriátrico:** Los estudios clínicos con Lamivudina HBV no incluyeron un número suficiente de sujetos mayores de 65 años a fin de determinar si responden de manera diferente que los sujetos más jóvenes. En general, la elección de la dosis para un paciente mayor deberá ser cautelosa y deberá reflejar la mayor frecuencia de disfunción hepática, renal y cardíaca o la presencia de enfermedades concomitantes u otros tratamientos con otras drogas.

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Directora Técnica...  
ApoDERADA  
Laboratorio LKM S.A.

Debido a que la lamivudina tiene eliminación renal, principalmente, y los pacientes mayores son más propensos a tener disminuida su función renal, se deberá monitorear la misma y hacer los ajustes de dosis de acuerdo a cada caso .

## **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

### **Adultos:**

La dosis oral de Lamivudina HBV recomendada en adultos para el tratamiento de la hepatitis B crónica es 100 mg una vez al día.

No se han establecido la seguridad y eficacia del tratamiento más allá de un año y se desconoce la duración óptima del tratamiento .

**La dosificación de lamivudina HBV no es adecuada para pacientes con coinfección HBV y VIH. Si se administra lamivudina a estos pacientes, se deberá utilizar la dosis más alta indicada para el tratamiento del VIH como parte de un régimen antirretroviral combinado adecuado.**

### **Pacientes pediátricos:**

La dosis oral de Lamivudina HBV recomendada en pacientes pediátricos de 2 a 17 años con hepatitis B crónica es de 3mg/kg de lamivudina una vez al día hasta un máximo de 100 mg al día. No se han establecido la seguridad y eficacia del tratamiento más allá de un año y se desconoce la duración óptima del tratamiento .

En caso de necesitarse una fórmula líquida, Lamivudina HBV está disponible en solución oral de 5mg/ml .(Por favor, remítase a la información anterior en cuanto a las diferencias entre los varios productos que contienen lamivudina).

## **SOLUCIÓN ORAL 5mg/ml**

### **Adultos:**

La dosis oral de Lamivudina HBV recomendada en adultos para el tratamiento de la hepatitis B crónica es 100 mg equivalente a 20 ml de solución oral, una vez al día.

Cuando se administre Lamivudina 5mg/mL solución oral en una dosis única de 100 mg debe llenarse la jeringa dosificadora al ras (10 mL) administrar y posteriormente repetir el mismo procedimiento.

No se han establecido la seguridad y eficacia del tratamiento más allá de un año y se desconoce la duración óptima del tratamiento .

**La dosificación de lamivudina HBV no es adecuada para pacientes con coinfección HBV y VIH. Si se administra lamivudina en estos pacientes, se deberá utilizar la dosis más alta indicada para el tratamiento del VIH como parte de un régimen antirretroviral adecuado.**

### **Pacientes pediátricos:**

La dosis oral de Lamivudina HBV recomendada en pacientes pediátricos de 2 a 17 años con hepatitis B crónica es de 3mg/kg de lamivudina , equivalente a 0,6 ml de solución oral ,una vez al día hasta un máximo de 100 mg al día , equivalente a 20 ml de solución oral. No se han establecido la seguridad y eficacia del tratamiento más allá de un año y se desconoce la duración óptima del tratamiento .

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co. Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



**Ajuste de la dosis:** Se recomienda que las dosis de lamivudina HBV se ajuste de acuerdo a la función renal .

#### **Ajuste de dosis de la Lamivudina en adultos de acuerdo al Clearance de Creatinina**

<b>Clearance de creatinina (ml/min)</b>	<b>Dosis Recomendada de Lamivudina HBV</b>
≥ 50	100 mg una vez al día
30-49	100 mg 1ra dosis, luego 50 mg una vez al día
15-29	100 mg 1ra dosis, luego 25 mg una vez al día
5-14	35 mg 1ra dosis, luego 15 mg una vez al día
< 5	35 mg 1ra dosis, luego 10 mg una vez al día

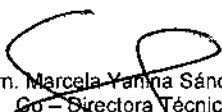
Si bien no hay suficientes datos que recomienden un ajuste específico de dosis de Lamivudina HBV en pacientes pediátricos con daño renal, se deberá considerar una reducción de la dosis.

No se necesita una dosis adicional de Lamivudina HBV después de la hemodiálisis rutinaria (de 4 horas). No se dispone de datos suficientes que avalen una posología de lamivudina HBV en pacientes bajo diálisis peritoneal .

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Varias reacciones adversas graves informadas con el uso de la lamivudina también se describen en ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES: acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis, exacerbaciones luego del tratamiento de la hepatitis B, pancreatitis y aparición de mutantes virales asociados con susceptibilidad a la droga reducida y disminución de la respuesta al tratamiento.

**Ensayos clínicos en Hepatitis B crónica: Adultos:** Las reacciones adversas clínicas seleccionadas observadas con una frecuencia  $\geq 5\%$  durante el tratamiento con Lamivudina HBV en comparación con placebo están indicadas en la Tabla 1. Las frecuencias de anomalías de laboratorio especificadas durante el tratamiento con Lamivudina HBV en comparación con placebo están indicadas en la Tabla 2.

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

**Tabla 1: Reacciones adversas clínicas seleccionadas (observadas con una frecuencia  $\geq 5\%$ ) en 3 ensayos clínicos controlados con placebo en adultos durante el tratamiento (\*)**

Reacción adversa	Lamivudina HBV (n = 332)	Placebo (n = 200)
<b>Generales</b>		
Malestar y fatiga	24%	28%
Fiebre o escalofríos	7%	9%
<b>Oído, nariz y garganta</b>		
Infecciones de oído, nariz y garganta	25%	21%
Dolor de garganta	13%	8%
<b>Gastrointestinal</b>		
Náuseas y vómitos	15%	17%
Malestar y dolor abdominal	16%	17%
Diarrea	14%	12%
<b>Musculoesquelético</b>		
Mialgia	14%	17%
Artralgia	7%	5%
<b>Neurológico</b>		
Cefalea	21%	21%
<b>Dermatológico</b>		
Rash	5%	5%

(\*) Incluye pacientes bajo tratamiento por 52 a 68 semanas.

**Tabla 2: Frecuencias de anomalías de laboratorio específicas en 3 ensayos controlados con placebo en adultos durante el tratamiento\***

Ensayo (Nivel anormal)	Pacientes con anomalía/ Pacientes con observaciones	
	Lamivudina HBV	Placebo
ALT > 3 X línea basal	37/331 (11%)	26/199 (13%)
Albúmina < 2.5g/dL	0/331 (0%)	2/199 (1%)
Amilasa > 3 X línea basal	2/259 (< 1%)	4/167 (2%)
Lipasa sérica $\geq 2,5$ LSN	19/189 (10%)	9/127 (7%)
CPK $\geq 7$ X línea basal	31/329 (9%)	9/198 (5%)
Neutrófilos < 750/ mm <sup>3</sup>	0/331 (0%)	1/199 (< 1%)
Plaquetas < 50.000/mm <sup>3</sup>	10/272 (4%)	5/168 (3%)

LSN = Límite Superior del Normal

**Lamivudina en pacientes con VIH:** En pacientes infectados con VIH, la información de seguridad refleja una dosis más alta de lamivudina (150mg dos veces al día) que la dosis usada para el tratamiento de la hepatitis B crónica en pacientes VIH negativos. En ensayos clínicos que utilizaron lamivudina como parte de un régimen combinado para el tratamiento de la infección por VIH, ocurrieron varios eventos adversos clínicos con más frecuencia en los grupos de tratamiento con lamivudina HBV que en los grupos comparadores.

Estos eventos incluyeron: signos y síntomas nasales (20% vs 11%), mareos (10% vs 4%), trastornos de depresión (9% vs 4%). Se observó pancreatitis en 9 de los 2.613 pacientes adultos (<0,5%) que recibieron Lamivudina en ensayos clínicos controlados. Las anomalías de laboratorio se informaron con más frecuencia en los grupos bajo tratamiento con lamivudina e incluyeron: neutropenia y aumentos de los tests de la función hepática y aumentos en las amilasas.

#### **Pacientes pediátricos con Hepatitis B:**

Los eventos adversos observados con mayor frecuencia en pacientes pediátricos fueron similares a aquellos observados en los pacientes adultos. Además se registraron síntomas respiratorios (tos, bronquitis e infecciones respiratorias virales) en pacientes que recibieron lamivudina HBV y en el grupo placebo. Se observaron aumento de transaminasas en algunos pacientes luego de finalizado el tratamiento con lamivudina HBV.

#### **Pacientes pediátricos con infección VIH:**

En estudios abiertos de lamivudina en niños con VIH se informaron neuropatía periférica y neutropenia. La ocurrencia de pancreatitis se informó en 14% a 15% de los pacientes.

**Observados durante la práctica clínica:** los siguientes eventos se identificaron en la práctica clínica durante el uso de la lamivudina HBV luego de su aprobación. Debido a que se informan de manera voluntaria y que provienen de una población de tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones de frecuencia. Estos eventos han sido elegidos para su inclusión debido a su gravedad, frecuencia de informes, conexión causal potencial con la lamivudina HBV o una combinación de estos factores. Por lo general, la experiencia con la lamivudina después de la comercialización está limitada a su utilización en pacientes infectados con el VIH.

**Digestivos:** Estomatitis

**Endócrinos y metabólicos:** Hiperglucemia.

**Generales:** Debilidad.

**Hematológicos:** Anemia (incluyendo anemia aplásica y casos graves de anemia progresiva durante el tratamiento), linfadenopatía, esplenomegalia.

**Hepático y pancreático:** Acidosis láctica y esteatosis hepática, pancreatitis, exacerbación de la hepatitis posterior al tratamiento.

**Hipersensibilidad:** Anafilaxis, urticaria.

**Músculoesquelético:** rabdomiólisis.

**Nervioso:** parestesias, neuropatía periférica

**Respiratorio:** rales y sibilancias

**Dermatológicos:** Alopecia, prurito, urticaria.



## **SOBREDOSIS**

No existe un antídoto para la Lamivudina. Se reportó el caso de un adulto que ingirió 6 g de Lamivudina: no se evidenciaron signos ni síntomas clínicos y los exámenes hematológicos fueron normales. No se conoce si la Lamivudina puede ser extraída por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

En caso de una sobredosis, de deberá seguir al paciente por medio de monitoreo y ofrecerle tratamiento estándar de apoyo de acuerdo con las necesidades particulares.

## **CONSERVACIÓN**

Mantener a temperatura ambiente entre 15°C y 30° C. Mantener los comprimidos recubiertos y la solución oral en el envase original.

## **PRESENTACIÓN**

Oralmuv HBV Comprimido recubierto 100 mg : envases conteniendo 30, 60, 90, 100, 120, 150, 200, 500 y 1000 comprimidos recubiertos. Los tres últimos para venta hospitalaria.

Oralmuv HBV Solución oral 5 mg/ml : envase por 60, 100, 120, 150, 180, 200, 240, 500 y 1000 ml. Los dos últimos para venta hospitalaria.

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

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

## **INFORMACION PARA EL PACIENTE**

### **Qué es lamivudina HBV**

La lamivudina es un medicamento antiviral que impide que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o hepatitis B virus de las células se multipliquen en su cuerpo.

Lamivudina HBV no es una cura para el VIH o el SIDA.

Lamivudina HBV es para el tratamiento de la hepatitis B ,no debe utilizarse en personas que están infectadas con hepatitis B y VIH.

### **Información más importante que debe saber sobre Lamivudina HBV**

Usted no debe tomar lamivudina si usted es alérgico a ella.

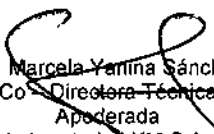
Lamivudina HBV (para el tratamiento de la hepatitis B) no debe tomarse junto con cualquier otro medicamento que contiene lamivudina,

Antes de tomar Lamivudina HBV dígame a su médico si usted tiene enfermedad renal, enfermedad hepática, antecedentes de pancreatitis, o si usted ha usado un medicamento similar a la lamivudina en el pasado, tales como abacavir, didanosina , emtricitabina,, estavudina , tenofovir , zalcitabina , o zidovudina .

Algunas personas desarrollan acidosis láctica mientras esté tomando lamivudine. Los primeros síntomas pueden empeorar con el tiempo y esta condición puede ser fatal.

Busque atención médica de emergencia si usted tiene aunque sea síntomas leves como: dolor muscular o debilidad, entumecimiento o sensación de frío en los brazos y las piernas, dificultad para respirar, dolor de estómago, náuseas con vómito, latido cardíaco rápido o desigual, mareo o sensación de mucha debilidad o cansado.

Si usted tiene hepatitis B, usted puede desarrollar síntomas del hígado después de dejar de tomar este medicamento, hasta meses después de la parada.

Farm.   
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.



Su médico puede querer evaluar la función del hígado por varios meses después de dejar de usar lamivudine. Visite a su médico con regularidad.

Lamivudina también pueden causar efectos graves o potencialmente mortales en el hígado o el páncreas. Llame a su médico de inmediato si usted tiene alguno de estos síntomas mientras toma este medicamento: dolor intenso en el estómago que se extiende a su espalda, náusea y vómito, paso cardíaco rápido, picazon, pérdida de apetito, orina oscura, heces de color arcilla, o ictericia (coloración amarillenta de la piel u ojos).

Embarazo y lactancia: Si cree que puede estar embarazada, consulte a su médico, tendrá que discutir los beneficios y riesgos del uso de Lamivudina HBV durante el embarazo. Lamivudina HBV se encuentra en la leche materna.

No amamante cuando esté tomando Lamivudina HBV

#### Cómo debe tomar Lamivudina HBV

Tomar exactamente según lo prescrito por su médico. No tome en cantidades mayores o menores, o por más tiempo del recomendado. Siga las instrucciones en la etiqueta del medicamento. Usted no debe tomar Lamivudina junto con Lamivudina HBV (para el tratamiento de la hepatitis B).

Lamivudina HBV puede tomarse con o sin alimentos.

Mida la medicina líquida con una medición de dosis especial, y no con una cuchara de mesa. Si usted no tiene un dispositivo para medir dosis, pregunte a su farmacéutico.

VIH / SIDA generalmente se trata con una combinación de fármacos. Use todos los medicamentos según las indicaciones de su médico.

Lea la guía del medicamento o instrucciones para el paciente con cada medicamento. No cambie sus dosis o horario de medicinas sin consultar a su médico. Todas las personas con VIH o SIDA deben mantenerse bajo el cuidado de un médico.

#### ¿Qué sucede si dejo de tomar una dosis?

Tome la dosis que olvidó tan pronto como se acuerde. No tome la dosis olvidada si es casi la hora para su próxima dosis. No tome más medicina para alcanzar la dosis pasada.

#### ¿Qué sucede si tomo una sobredosis?


Busque atención médica de emergencia

#### ¿Qué debo evitar mientras tomo Lamivudina HBV?

Si toma este medicamento no evitará que le pase el VIH a otras personas. Evite tener relaciones sexuales sin protección o compartir cuchillas de afeitar o cepillos de dientes. Hable con su médico acerca de métodos seguros para prevenir la transmisión del VIH durante las relaciones sexuales.

#### Lamivudina HBV, efectos secundarios

Busque atención médica de emergencia si usted tiene cualquiera de estos síntomas de una reacción alérgica: ronchas, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, labios, lengua, o garganta. Este medicamento puede causar acidosis láctica (acumulación de ácido láctico en el cuerpo, que puede ser fatal). La acidosis láctica puede empezar lentamente y empeorar con el tiempo. Busque atención médica de emergencia si usted tiene aunque sea síntomas leves de acidosis láctica, como: dolor muscular o debilidad, entumecimiento o sensación de frío en los brazos y las piernas, dificultad para respirar, dolor de estómago, náuseas con vómito, latido cardíaco rápido o desigual, mareo, o se siente muy débil o cansado. Deje de usar lamivudina y llame a su médico de inmediato si usted tiene un efecto secundario grave como:

  
Farm. Marcela Yanina Sánchez  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

6381



- Signos de una nueva infección, como fiebre, escalofríos, dolor de garganta, síntomas de la gripe, sangrado o moretones con facilidad inusual, pérdida de apetito, llagas en la boca;
- Dolor agudo en la parte superior del estómago se extiende a su espalda, náusea y vómito, paso cardíaco rápido;
- Náuseas, dolor de estómago superior, picor, pérdida de apetito, orina oscura, heces de color arcilla, ictericia (coloración amarillenta de la piel u ojos);
- Aumento de la sudoración, temblores en las manos, ansiedad, sentirse irritable, problemas para dormir (insomnio);
- Diarrea, pérdida inexplicable de peso, alteraciones menstruales, impotencia, pérdida de interés en el sexo;
- alteraciones de la marcha, la respiración, el habla, la deglución, o los movimientos oculares
- dolor lumbar intenso,
- pérdida del control de esfínteres-

Efectos secundarios de menor gravedad pueden incluir:

- Tos;
- Dolor de cabeza;
- Sensación de cansancio es leve;
- Secreción o congestión nasal;
- Leve diarrea;
- Cambios en la forma o la ubicación de la grasa corporal (especialmente en sus brazos, piernas, cara, cuello, pecho, y tronco).

Esto no es una lista completa de efectos secundarios y otros pueden ocurrir. Llame a su médico por asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

Certificado N°:

**LABORATORIO LKM S.A.**  
Artilleros 2438 (C1428AUN)  
**Dirección Técnica: Dr. Mario Malaspina- Farmacéutico**  
Elaborado en: Santa Rosa 3676 – Victoria  
Monroe 1378 - Capital Federal.  
Virgilio 844 – Capital Federal.  
Tomkinson 2054 – San Isidro

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

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

CODIGO ATC: J05A B10

  
Farm. Marcela Yanina Sanchez  
Co – Directora Técnica  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.