



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

RESOLUCIÓN N° 2306

BUENOS AIRES, 01 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000240-09-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ORALMUV / LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150mg, aprobada por Certificado N° 47.689.

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

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2306

Que a fojas 169 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ORALMUV / LAMIVUDINA, aprobada por Certificado N° 47.689 y Disposición N° 0784/99, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., cuyos textos constan de fojas 121, 122, 144, 145, 167 y 168, para los rótulos y de fojas 100 a 120, 123 a 143 y 146 a 166, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0784/99 los rótulos autorizados por las fojas 121 y 122 y los prospectos autorizados por las fojas 100 a 120, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICION N° **2306**

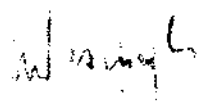
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.689 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000240-09-5

DISPOSICION N°

2306


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js





"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2306**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.689 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO LKM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ORALMUV / LAMIVUDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0784/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-014690-97-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 0784/99.-	Rótulos de fs. 121, 122, 144, 145, 167 y 168, corresponde desglosar de fs. 121 a 122. Prospectos de fs. 100 a 120, 123 a 143 y 146 a 166, corresponde desglosar de fs. 100 a 120.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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., Titular del Certificado de Autorización N° 47.689 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de **01 ABR 2011** de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-000240-09-5

DISPOSICIÓN N°

js

2306

Dr. Otto A. Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Absolutamente Confiable

2306



PROYECTO DE PROSPECTO

ORALMUV

LAMIVUDINA 150,0 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Oralmuv 150,0 mg cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	150,00	mg
Celulosa Microcristalina	128,5	mg
Almidón Glicolato de Sodio	15,00	mg
Estearato de Magnesio	6,2	mg
Opadry II HP 85 F 28751 c.s.p	8,0	mg
Dioxido de Silicio Coloidal	0,3	mg

CODIGO ATC

J05AF05

ACCION TERAPEUTICA

Antiviral.

INDICACIONES

ORALMUV es un análogo nucleósido indicado, en combinación con otros agentes antirretrovirales, para el tratamiento de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV-1).

Limitaciones de su uso: la dosificación de este producto es para el HIV-1 y no para el HBV.

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

Lamivudina es un agente antiviral

[Handwritten signature]
 LABORATORIO L.K.M. S.A
 DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
 APODERADA
 c.d

[Handwritten signature]
 LABORATORIO L.K.M. S.A
 FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
 CO-DIRECTOR TECNICO



Absolutamente Confiable

Farmacocinética

Farmacocinética en adultos: Se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de Lamivudina en pacientes adultos asintomáticos infectados por HIV-1 luego de la administración de dosis únicas intravenosas (IV) de 0,25 a 8,0 mg/kg, como también dosis orales únicas y múltiples (en régimen de dos veces diarias) en un rango de 0,25 a 10,0 mg/kg.

También se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de Lamivudina como dosis únicas y múltiples orales en un rango de 5,0 mg a 600,0 mg/día administradas a pacientes infectados por HBV.

Se evaluaron las propiedades farmacocinéticas en el estado estacionario de 300,0 mg de Lamivudina en comparación con el comprimido de 150,0 mg de Lamivudina en un estudio cruzado realizado sobre 60 voluntarios sanos.

Lamivudina 300 mg una vez/día dio como resultado exposiciones a la lamivudina similares al Lamivudina 150 mg dos veces/ día con respecto al $AUC_{24,SS}$ plasmático; no obstante, la $C_{max,SS}$ fue 66% mayor y el valor valle fue 53% menor, comparado con el régimen de 150 mg dos veces/ día.

Las exposiciones intracelulares al trifosfato de la Lamivudina en células sanguíneas mononucleares periféricas también fueron similares con respecto al $AUC_{24,SS}$ y la $C_{max,24,SS}$; no obstante, los valores valle fueron menores comparado con el régimen de 150 mg dos veces/ día.

La variabilidad entre los sujetos fue mayor para las concentraciones intracelulares del trifosfato de la Lamivudina versus las concentraciones valle plasmáticas de la Lamivudina. Se desconoce la importancia clínica de las diferencias observadas para las concentraciones plasmáticas de Lamivudina y las concentraciones intracelulares del trifosfato de la Lamivudina.

Absorción y biodisponibilidad: La Lamivudina se absorbió rápidamente luego de la administración oral en pacientes infectados por el HIV-1-. La biodisponibilidad absoluta en 12 pacientes adultos fue del $86,0\% \pm 16,0\%$ (promedio \pm desvío estándar) para el comprimido de 150,0 mg y $87,0\% \pm 13,0\%$ para la solución oral. Luego de la administración oral de 2,0 mg/kg en 9 adultos con HIV-1, la concentración máxima sérica de Lamivudina (C_{max}) fue de $1,5 \pm 0,5$ mcg/mL. El área bajo la concentración

2306





2308



Absolutamente Confiable

plasmática versus curva de tiempo (AUC) y la C_{max} aumentaron en proporción con la dosis oral en un rango de 0,25 a 10,0 mg/kg.

La relación de acumulación de Lamivudina en adultos HIV-1-positivos asintomáticos con función renal normal fue de 1,50 luego de 15 días de administración oral de 2,0 mg/kg.

Efectos de la comida sobre la absorción oral: Una forma de dosificación de 25,0 mg de Lamivudina se administró por vía oral a 12 pacientes asintomáticos, infectados por HIV-1 en 2 ocasiones, una vez en ayunas y otra vez con comida (1,099 kcal; 75 gramos de grasa, 34 gramos de proteína, 72 gramos de carbohidratos). La absorción de Lamivudina fué más lenta con las comidas (T_{max} : $3,2 \pm 1,3$ horas) comparado con el estado en ayunas (T_{max} : $0,9 \pm 0,3$ horas); tras las comidas, la C_{max} fue $40,0\% \pm 23,0\%$ menor que en los momentos de ayunas. No se registró una diferencia significativa en la exposición sistémica (AUC_{∞}) en los estados en ayunas o después de haber comido; por lo tanto, los comprimidos y solución oral de Lamivudina pueden administrarse con o sin las comidas.

Distribución: El volumen aparente de distribución luego de la administración intravenosa de Lamivudina en 20 pacientes fué de $1,3 \pm 0,4$ L/kg, lo que sugiere que Lamivudina se distribuye en espacios extravasculares.

El volumen de distribución fué independiente de la dosis y no se relacionó con el peso corporal.

La unión de Lamivudina a las proteínas plasmáticas humanas es baja ($< 36,0\%$). Estudios *in vitro* demostraron que en un rango de concentración de 0,1 a 100,0 mcg/mL, la cantidad de Lamivudina asociada con los eritrocitos fue de 53,0% a 57,0% y fue independiente de la concentración.

Metabolismo: El metabolismo de Lamivudina es una ruta de eliminación menor. En el hombre, el único metabolito conocido de Lamivudina es el metabolito trans-sulfoxido.

Dentro de las 12 horas después de una dosis oral única de Lamivudina en 6 adultos infectados por HIV-1, $5,2\% \pm 1,4\%$ de la dosis se excretó como metabolito trans-sulfoxido en la orina. No se han determinado las concentraciones séricas de este metabolito.

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO



Absolutamente Confiable

2306



Eliminación: La mayoría de Lamivudina se elimina sin cambios en la orina por medio de la secreción catiónica orgánica activa. En 9 pacientes sanos que recibieron una dosis oral única de 300,0 mg de Lamivudina, el clearance renal fue de $199,7 \pm 56,9$ mL/min.

En 20 pacientes infectados con el HIV-1 que recibieron una dosis única intravenosa, el clearance renal fue $280,4 \pm 75,2$ mL/min, lo que representa un $71,0\% \pm 16,0\%$ del total del clearance de Lamivudina.

En la mayoría de los estudios de dosis únicas en pacientes infectados por el HIV-1, pacientes infectados por el HBV o individuos sanos con muestras séricas durante 24 horas luego de la dosificación, la vida media de eliminación promedio observada ($t_{1/2}$) varió de 5 a 7 horas.

En pacientes infectados por el HIV-1, el clearance total fue de $398,5 \pm 69,1$ mL/min. El clearance oral y vida media de eliminación fueron independientes de la dosis y peso corporal en un rango de dosificación oral de 0,25 a 10,0 mg/kg.

Poblaciones especiales

Disfunción renal: Las propiedades farmacocinéticas de Lamivudina se han determinado dentro de un pequeño grupo de adultos infectados por HIV-1 con disfunción renal (Tabla 1).

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos (Promedio \pm desvío estándar) después de una dosis oral única de 300,0 mg de Lamivudina en 3 grupos de adultos con diferentes grados de la función renal

Parámetro	Criterios de clearance de creatinina (Número de sujetos)		
	> 60 mL/min (n = 6)	10-30 mL/min (n = 4)	< 10 mL/min (n = 6)
Clearance de creatinina (mL/min)	$111,0 \pm 14,0$	$28,0 \pm 8,0$	$6,0 \pm 2,0$
C_{max} (mcg/mL)	$2,06 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,8$	$5,8 \pm 1,2$
AUC;(mcg•hr/mL)	$11,00 \pm 1,7$	$48,0 \pm 19,0$	$157,0 \pm 74,0$
Cl/F (mL/min)	$464,0 \pm 76,0$	$114,0 \pm 34,0$	$36,0 \pm 11,0$



Absolutamente Confiable

23



El $AUC_{0-\infty}$, la C_{max} y la vida media aumentaron con la función renal decreciente (tal como se expresa por el clearance de creatinina). El clearance total oral aparente (Cl/F) de Lamivudina disminuyó a medida que el clearance de la creatinina se reducía. El T_{max} no resultó afectado significativamente por la función renal. En base a estas observaciones, se recomienda modificar la dosificación de Lamivudina en pacientes con disfunción renal.

En base a un estudio en sujetos con disfunción renal, la hemodiálisis aumentó el clearance de Lamivudina de un promedio de 64,0 a 88,0 mL/min; no obstante, la duración de la hemodiálisis (4 horas) no fue suficiente para alterar significativamente la exposición promedio de Lamivudina después de una dosis única. La diálisis peritoneal ambulatoria continua y diálisis peritoneal automatizada tienen efectos insignificantes sobre el clearance de Lamivudina. Por lo tanto, se recomienda, luego de corregir la dosis para el clearance de la creatinina, no modificar más la dosis después de la hemodiálisis de rutina o de la diálisis peritoneal.

Se desconoce si Lamivudina puede eliminarse a través de hemodiálisis continua (24 horas).

Se desconocen los efectos de la disfunción renal sobre la farmacocinética de Lamivudina en pacientes pediátricos.

Disfunción hepática: Las propiedades farmacocinéticas de Lamivudina se determinaron en adultos con disfunción hepática. Los parámetros farmacocinéticos no se alteraron al reducir la función hepática; por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis de Lamivudina en los pacientes con la función hepática dañada.

No se han establecido la seguridad y efectividad de Lamivudina en presencia de la enfermedad hepática descompensada.

Pacientes pediátricos: Las propiedades farmacocinéticas de Lamivudina se evaluaron en un subgrupo de 57 pacientes pediátricos infectados por el HIV-1 (rango de edad: 4,8 meses a 16 años, rango de peso: 5,0 a 66,0 kg) después de una administración oral e intravenosa de 1, 2, 4, 8, 12 y 20 mg/kg/día.

En los 9 lactantes y niños (rango: 5 meses a 12 años) que recibieron 4 mg/kg dos veces/día de solución oral (la dosis pediátrica habitual recomendada), la



2306



Absolutamente Confiable

biodisponibilidad absoluta fue de $66\% \pm 26\%$ (mean \pm SD), que fue menor a $86\% \pm 16\%$ (promedio \pm SD) observada en adultos.

Se desconoce el mecanismo para la biodisponibilidad absoluta reducida de Lamivudina en lactantes y niños.

El clearance sistémico disminuyó a medida que los pacientes pediátricos iban creciendo. Luego de la administración oral de 4 mg/kg dos veces/día de Lamivudina a 11 pacientes pediátricos de entre 4 meses y 14 años, la C_{max} fue de 1.1 ± 0.6 mcg/mL y la vida media fue de 2.0 ± 0.6 horas. (En adultos con muestras de sangre similar, la vida media fue de 3.7 ± 1 horas.) La exposición total a Lamivudina, como se refleja por los valores de ABC promedios, fue comparable entre pacientes pediátricos que recibieron una dosis de 8 mg/kg/día y en adultos que recibieron una dosis de 4 mg/kg/día.

La distribución de Lamivudina en el líquido cefalorraquídeo (CSF) se evaluó en 38 pacientes pediátricos después de una dosificación oral múltiple con Lamivudina. Las muestras con CSF se recolectaron entre 2 y 4 horas después de la dosis. En la dosis de 8 mg/kg/día, las concentraciones de CSF de Lamivudina en 8 pacientes tuvieron un rango de 5.6% a 30.9% (promedio + SD de $14.2\% \pm 7.9\%$) de la concentración en una muestra simultánea de suero con concentraciones de CSF de Lamivudina de 0.04 a 0.3 mcg/mL.

Se disponen de datos farmacocinéticos y de seguridad limitados, sin control de la administración de Lamivudina (y zidovudina) en 36 lactantes de hasta una semana de edad en 2 estudios en Sudáfrica. En estos estudios, el clearance de la Lamivudina se redujo substancialmente en neonatos de una semana, en relación a los pacientes pediátricos (> 3 meses) estudiados con anterioridad.

No se dispone de suficiente información para establecer el tiempo de los cambios en el clearance entre el período neonatal inmediato y los rangos de edades > 3 meses.

Pacientes geriátricos

La farmacocinética de la Lamivudina después de su administración en pacientes mayores de 65 años no se ha estudiado.

Género

No se registraron diferencias significativas de género en la farmacocinética de la Lamivudina.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

c.d

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO



Absolutamente Confiable

Raza

No se registraron diferencias significativas de razas en la farmacocinética de la Lamivudina.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Adultos y adolescentes (mayores a 16 años)

La dosis de ORALMUV recomendada para adultos y adolescentes es de 150,0 mg 2 veces por día, ó 300,0 mg una vez por día, administrada en combinación con otros antirretrovirales.

Si ORALMUV es administrado en pacientes infectados con HIV-1 y HBV, la dosis indicada para la terapia de HIV-1 debe ser utilizada como parte de un régimen de combinación apropiado.

Pacientes pediátricos

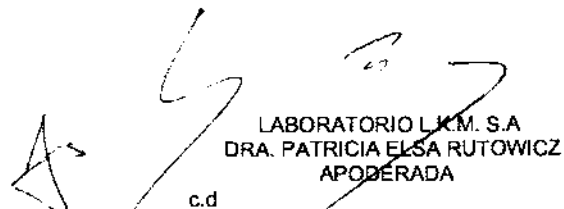
La dosis oral recomendada de Lamivudina en solución oral para pacientes pediátricos de 3 meses a 16 años de edad infectados con HIV-1, es 4,0 mg/kg dos veces al día (hasta un máximo de 150,0 mg dos veces al día), administrados en combinación con otros agentes antirretrovirales.

Lamivudina se encuentra disponible también para pacientes pediátricos que pesan mayor a 14,0 kg en comprimidos y para los que consideran que una forma de dosificación sólida es adecuada. Antes de prescribir ORALMUV en comprimidos debería evaluarse la capacidad del niño de tragar sin inconvenientes los comprimidos, en tal caso, se deberá prescribir la solución oral de ORALMUV

La dosis oral recomendada de ORALMUV en comprimidos para pacientes pediátricos infectados con HIV se describe en la siguiente tabla.

Tabla 1 Esquema de dosificación para pacientes pediátricos infectados con HIV

Peso en Kg	14 a 21	21 a 30	> 30
Dosis diaria total	150, mg	225,0 mg	300,0 mg


 LABORATORIO L.K.M. S.A
 DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
 APODERADA
 c.d


 LABORATORIO L.K.M. S.A
 FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUO
 CO-DIRECTOR TECNICO

230





Absolutamente Confiable

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis de ORALMUV deberá ajustarse según la función renal del paciente.

En la tabla 2 se describe el ajuste posológico.

TABLA 2 Esquema posológico recomendado teniendo en cuenta la depuración de creatinina

Depuración de creatinina (mL/min)	Dosis oral recomendada de Oralmuv
≥50	150 mg , 2 veces al día, o 300,0 mg una vez al día.
30 – 49	150 mg 1 vez al día
15-29	Primera dosis : 150 mg , luego 100 mg una vez al día
5 – 14	Primera dosis : 150 mg , luego 50 mg una vez al día
< 5	Primera dosis : 50 mg , luego 25 mg una vez al día

No será necesario administrar dosis adicionales de ORALMUV luego de hemodiálisis de rutina (4 horas) o diálisis peritoneal. Si bien no se dispone de información suficiente como para recomendar un ajuste específico en la dosis de ORALMUV en pacientes pediátricos con insuficiencia renal, deberá considerarse la reducción de la dosis y/o un aumento del intervalo entre dosis.

CONTRAINDICACIONES

Lamivudina se encuentra contraindicado para aquellos pacientes con hipersensibilidad a Lamivudina o a cualquier ingrediente de la preparación.

2306



LABORATORIO L.K.M. S.A
ORA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
c.d

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUNO
CO-DIRECTOR TECNICO



Absolutamente Confiable

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de acidosis láctica/ exacerbación de hepatitis B en pacientes co-infectados luego de discontinuar Oralmut

Se han reportado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales, con el uso de nucleósidos análogos solos o en combinación, incluyendo Lamivudina y otros antirretrovirales. Si se presentan evidencias clínicas o de laboratorio de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada el tratamiento debe ser suspendido. Se han informado exacerbaciones agudas graves de hepatitis B en pacientes co-infectados con el virus de la hepatitis B (HBV) y el HIV y que discontinuaron el consumo de Lamivudina. En estos pacientes, también deberá controlarse la función hepática con seguimientos clínicos y de laboratorio por varios meses. Si fuera conveniente, puede garantizarse iniciar un tratamiento anti-hepatitis B.

Los pacientes con infección por HIV-1 deben recibir solamente dosificaciones convenientes para el tratamiento del HIV-1.

El uso de Lamivudina y/o cualquier otro antirretroviral no impide la transmisión de la enfermedad (SIDA) por contactos sexuales, o por la contaminación con sangre. Se deberán tomar todas las medidas y los recaudos habituales para la prevención de la transmisión de la enfermedad.

Asimismo, la terapia sola o combinada con otros agentes no impide necesariamente la posible contracción de infecciones oportunistas, u otras complicaciones, con lo cual se aconseja que la atención de médicos especialistas en este tipo de tratamiento sea constante y cuidadosa.

En niños se desconocen los efectos del deterioro renal sobre la farmacocinética de la Lamivudina.

En niños con antecedentes de pancreatitis u otros factores de riesgo de importancia para el desarrollo de pancreatitis, la combinación de Lamivudina y Zidovudina deberá administrarse con suma cautela y solamente si no existe alguna terapia alternativa apropiada. El tratamiento con Lamivudina deberá interrumpirse inmediatamente si se presentan evidencias, síntomas clínicos o anomalías en las pruebas de laboratorio que sugieran la aparición de una pancreatitis.

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO



Absolutamente Confiable

Administrar con precaución en pacientes con hepatopatía debida a virus B (HBV), debido al riesgo de hepatitis de rebote a consecuencia del tratamiento con Lamivudina.

Pacientes co-infectados con el virus de HIV-1 y Hepatitis B

Exacerbaciones de la hepatitis Post- tratamiento: En ensayos clínicos en pacientes sin infección por VIH-1 bajo tratamiento con Lamivudina por cuadro de hepatitis B crónica, se han observado evidencias de exacerbaciones clínicas y de laboratorio de hepatitis después de la discontinuación de Lamivudina. Estas exacerbaciones se detectaron, principalmente, por las elevaciones séricas de ALT, además del resurgimiento del ADN del HBV. Si bien la mayoría de los eventos parecen haber sido auto-limitados, se han informado casos fatales en algunos casos. Se han reportado eventos similares a partir de la experiencia postmarketing después de los cambios de los regímenes para infección por HIV-1 de tratamiento con Lamivudina a regimenes que no contengan Lamivudina en pacientes infectados con la infección por VIH-1 y HBV. Se desconoce la relación causal de la discontinuación de Lamivudina. Se deberá seguir con especial atención a aquellos pacientes con seguimiento tanto clínico y de laboratorio por al menos algunos meses después de discontinuar el tratamiento.

No se dispone de evidencias suficientes para determinar si la re-iniciación de la Lamivudina altera el curso de exacerbaciones de hepatitis post-tratamiento.

Aparición de virus HBV resistente a la Lamivudina

Se han detectado aparición de virus HBV resistente a la Lamivudina en pacientes no infectados con el HIV-1 bajo tratamiento con Lamivudina para hepatitis B crónica, lo cual se lo ha asociado con una disminución de la respuesta al tratamiento. También se han informado la aparición de variantes del virus de la hepatitis B asociada con la resistencia a la Lamivudina en pacientes infectados por el HIV-1 que han recibido regimenes antirretrovirales con Lamivudina en presencia de infección concurrente con el virus de la hepatitis B.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

c.d

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO



2306



Absolutamente Confiable

Uso con otros productos que contengan Lamivudina y Emtricitabina

No deberá administrarse Lamivudina concomitantemente con otros productos que contengan Lamivudina, incluyendo los comprimidos Lamivudina-HBV, la solución Oral Lamivudina, los comprimidos con Lamivudina/Zidovudina, los comprimidos con Abacavir sulfato y Lamivudina, o Abacavir sulfato, Lamivudina y Zidovudina o productos que contengan Emtricitabina, incluyendo Efavirenz, Emtricitabina y Tenofovir, Emtricitabina, o Emtricitabina y Tenofovir.

Uso en regimenes en base a Interferon y Ribavirin

Estudios *in vitro* demostraron que la Ribavirin puede reducir la fosforilación de análogos nucleósidos de la pirimidina, tales como Lamivudina. Si bien no se observó evidencia de interacción farmacocinética o farmacodinámica (e.j., pérdida de supresión virológica de HIV-1/HCV) cuando se co-administró Ribavirina con Lamivudina en pacientes co-infectados con el HIV-1/HCV, ocurrieron casos de descompensación hepática (algunos fatales) en pacientes co-infectados con HIV-1/HCV que recibieron tratamiento antirretroviral combinado para HIV-1 e Interferón alfa con o sin Ribavirin. Se deberá seguir con precaución a los pacientes que recibieron interferón alfa con o sin Ribavirin y Lamivudina por toxicidades que puedan surgir asociadas con el tratamiento, especialmente descompensación hepática. Se deberá considerar discontinuar Lamivudina como lo indique el médico. También se deberá considerar reducir la dosis o discontinuar el interferón alfa, Ribavirin, o ambos si observa que las toxicidades clínicas empeoran, incluyendo descompensación hepática.

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

Con el uso de nucleósidos análogos solos ó en combinación incluyendo Lamivudina, Zidovudina y otros antirretrovirales se han reportado acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos fatales

La mayoría de estos casos se han presentado en mujeres. Obesidad y exposición prolongada a nucleósidos pueden ser factores de riesgos. Debe tenerse particular cuidado cuando se administra este medicamento a cualquier paciente con factores de riesgo conocidos por enfermedad hepática; de cualquier manera también se han reportado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos.


LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

c.d


LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO



2306



Absolutamente Confiable

El tratamiento debe ser suspendido si se desarrollan evidencias clínicas o de laboratorio de acidosis láctica o hepatotoxicidad pronunciada (la cual puede incluir hepatomegalia y esteatosis incluso en ausencia de marcadas elevaciones de transaminasas).

Pancreatitis

Se han reportado casos de pancreatitis en pacientes que recibían Lamivudina y Zidovudina, aunque no estaba claro si fue causada por la medicación o la misma infección por VIH. En estos casos se debe interrumpir el tratamiento.

Redistribución de grasa

En pacientes que reciben terapia antirretroviral se observó la redistribución/acumulación de grasa corporal que incluye obesidad central, agrandamiento de la grasa dorsocervical (joroba de búfalo), emaciación periférica, emaciación facial, agrandamiento de mamas y apariencia similar a la del síndrome de Cushing. Actualmente se conoce el mecanismo y las consecuencias a largo plazo de estos episodios. No se ha establecido una relación causal.

Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura una terapia antirretroviral combinada en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas por *Mycobacterium avium* y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) o tuberculosis. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario.

Carcinogénesis

Aún no se han completado estudios a largo plazo sobre carcinogénesis.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
c.d

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO



Absolutamente Confiable

Mutagénesis

Lamivudina no demostró mutagenicidad sobre microorganismos en un ensayo de transformación celular *in vitro* pero presentó una actividad mutagénica *in vitro* en un ensayo citogenético utilizando linfocitos humanos activados y en el ensayo de linfoma en ratones. No obstante, Lamivudina, no presentó evidencia de genotóxica *in vivo* en la rata con dosis orales de hasta 2 mg/kg (aproximadamente 65 veces la dosis humana recomendada basada en comparaciones de superficie corporal).

Fertilidad

En un estudio de reproducción, Lamivudina administrada a ratas en dosis de hasta 130 veces la dosis habitual para adultos, basadas en comparaciones de la superficie corporal, no reveló evidencias de deterioro de la fertilidad ni afecto alguno sobre la sobrevivencia, el crecimiento y el destete de la cría.

Embarazo Categoría C

Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos con la administración de Lamivudina a dosis orales de hasta aproximadamente 130 a 60 veces, respectivamente, la dosis habitual para adultos sin que se produjera evidencia de daño al feto. Se ha observado alguna evidencia de embriofetalidad temprana en conejos, al administrar dosis similares a la dosis usual para adultos, aunque no se halló en la rata con la administración de dosis orales de hasta 130 veces la dosis usual del adulto. Estudios realizados en ratas y conejas preñadas indicaron que la lamivudina pasa al feto a través de la placenta.

No se cuenta con estudios adecuados y bien controlados sobre mujeres embarazadas. Dado que los estudios de toxicidad reproductiva en animales no siempre predicen la respuesta humana, Lamivudina debe utilizarse durante el embarazo solamente si los beneficios potenciales superan a los riesgos.

Lactancia

Si bien no se conoce si Lamivudina es excretada en la leche materna, existe el riesgo potencial de toxicidad sobre los lactantes.

Por lo tanto, durante el tratamiento con Lamivudina se deberá interrumpir la lactancia. Esta recomendación está de acuerdo con los Centros de Control de Enfermedades,

LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA

LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

2306





230 F



Absolutamente Confiable

respecto a que las madres infectadas con HIV no deben amamantar a sus hijos, con el fin de evitar la transmisión postnatal de la infección por HIV.

Uso en pediatría

La farmacocinética de Lamivudina en niños en combinación aún no ha sido bien estudiada. En Lamivudina como monoterapia se ha valorado en 57 niños (de 4,8 a 16 años de edad)

El área bajo la curva de la concentración plasmática fue comparada con los que recibieron una dosis de 4 mg/kg por día.

No existen datos sobre el uso de Lamivudina en combinación con Zidovudina en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría

No hay información disponible sobre la relación de la edad con los efectos de Lamivudina en los pacientes geriátricos.

La farmacocinética de Lamivudina no ha sido bien estudiada en pacientes mayores de 65 años.

Interacciones medicamentosas

Debido a lo limitado del metabolismo, del enlace con las proteínas plasmáticas y a su casi completa depuración renal, las posibilidades de interacción con Lamivudina es escasa.

Existe probabilidad de interacción con otros fármacos cuando la principal vía de eliminación de estos sea precisamente la renal.

Debe evitarse la administración concomitante de Lamivudina con sustancias y medicamentos (como el alcohol y la Didanosina) que tienen como efecto adverso la pancreatitis

Debe evitarse la administración concomitante de Lamivudina con sustancias y medicamentos (como la Dapsona y la Didanosina) que tienen como efecto adverso la neuropatía periférica.

La combinación de sulfametoxazol y trimetoprima causa una elevación leve de los niveles plasmáticos de Lamivudina; sin embargo, no se requiere ajuste de dosis salvo en pacientes con función renal deteriorada.



Absolutamente Confiable

La administración concomitante de Lamivudina 150 mg por día e Indinavir 800 mg causa una disminución del 6% del ABC de la Lamivudina; sin embargo, no se requiere ajuste de dosis salvo en pacientes con función renal deteriorada.

Se ha investigado casos de combinación triple con Lamivudina, Didanosina y Zidovudina, sin que aparezcan datos clínicamente importantes.

La Lamivudina se elimina, principalmente por la orina a través de la secreción catiónica activa orgánica. se deberá considerar la posibilidad de interacciones con otras drogas administradas simultáneamente, en particular cuando la principal ruta de eliminación es la secreción renal activa vía el sistema de transporte catiónico orgánico (e.j., trimetoprima). No se disponen de datos en relación con interacciones con otras drogas que tengan mecanismos de clearance renal similares a los de la Lamivudina.

Regímenes en base al Interferón y la Ribavirin

Si bien no se registra evidencia de interacción farmacocinética o farmacodinámica (e.j., pérdida de supresión virológica de HIV-1 /HCV) cuando se co-administró Ribavirin con Lamivudina en pacientes co-infectados con HIV-1/HCV, se observaron casos de descompensación hepática (algunos fatales) en pacientes co-infectados con HIV-1/HCV que reciban terapia antirretroviral combinada para HIV-1 e interferón alfa con o sin Ribavirin.

Zalcitabina

La Lamivudina y la Zalcitabina pueden inhibir la fosforilación intracelular de cada una. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Lamivudina en combinación con Zalcitabina.

Trimetoprima/Sulfametoxazol (TMP/SMX)

No se recomienda cambiar la dosis de cualquier droga. No se dispone de información sobre el efecto de dosis mayores de TMP/SMX sobre la farmacocinética de la Lamivudina tales como aquellos utilizados para tratar PCP.



Absolutamente Confiable

8305



Drogas sin interacciones observadas con Lamivudina

Un estudio de interacción medicamentosa no demostró interacción clínicamente significativa entre Lamivudina y Zidovudina.

Alteración de los valores de laboratorio

Los siguientes valores de laboratorio pueden sufrir alteraciones:

- Alanina aminotransferasa y Aspartato aminotransferasa, pues puede haber un aumento de las transaminasas.
- Amilasa sérica (puede haber un aumento)
- Concentración de hemoglobina y recuento de neutrófilos (puede haber una disminución).



Monitoreo del paciente

Durante el tratamiento es necesario controlar los siguientes parámetros:

- Alanina aminotransferasa y Aspartato aminotransferasa, pues puede haber un aumento de las transaminasas.
- Amilasa sérica, lipasa sérica y triglicéridos séricos. La administración de Lamivudina puede estar asociada con la aparición de pancreatitis, de allí la importancia del control de estos parámetros.
- Valores de urea y creatinina en sangre.

Incompatibilidades

No se han descrito hasta el momento



LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
c.d


LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO



Absolutamente Confiable

REACCIONES ADVERSAS

En general es bien tolerada. Debido a que Lamivudina se usa generalmente asociada con Zidovudina, se han registrado los siguientes eventos adversos que pueden ser adjudicados a la asociación o al estado patológico subyacente: pancreatitis, neuropatía periférica, malestar, fatiga, dolor abdominal, parestesia, exantema, cefalca, náusea, vómito, fiebre, diarrea. Pueden presentarse otros eventos debidos exclusivamente al componente zidovudina en la administración asociada.

Adultos

En la tabla 3 se enumeran los efectos adversos informados con una frecuencia mayor o igual al 5% durante el tratamiento con Lamivudina, a dosis de 150 mg suministrada dos veces al día ó 300 mg suministrada una vez al día en asociación con 200 mg de Zidovudina administrada tres veces al día, en comparación con la monoterapia con Zidovudina.

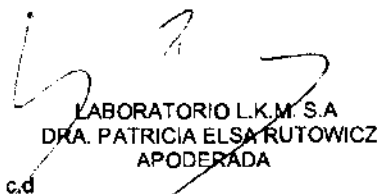
La aparición de pancreatitis fue reportada en 3 de 656 pacientes adultos (< 0,5 %) que recibieron Lamivudina en estudios clínicos controlados.

Anomalías de laboratorio

Las anomalías de Laboratorio observadas durante el tratamiento, se encuentran enumeradas en la tabla 4.

Las frecuencias de estas anomalías de laboratorio fueron más altas en pacientes con anomalías de laboratorio leves al comienzo del tratamiento.

Tabla 3 Efectos clínicos adversos seleccionados (frecuencia mayor o igual al 5%) en cuatro estudios clínicos controlados.


LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
c.d


LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO




2306



Absolutamente Confiable

Efecto adverso	lamivudina 150 mg 2 veces al día + Zidovudina % (n=251)	Zidovudina (n = 230)
Generales		
Cefalea	35 %	27 %
Decaimiento y astenia	27 %	23 %
Fiebre o escalofríos	10 %	12 %
Digestivos:		
Náuseas	33 %	29 %
Diarrea	18 %	22 %
Náuseas y vómitos	13 %	12 %
Anorexia y / o disminución del apetito	10 % 9 %	7 % 11 %
Dolor abdominal	6%	3 %
Cólicos abdominales	5 %	5 %
Dispepsia		
Nerviosos		
Neuropatía	12 %	10 %
Mareos	10 %	4 %
Insomnio y otros trastornos del sueño	11 % 9 %	7 % 4 %
Depresión		
Respiratorios		
Signos y síntomas nasales	20 %	11 %
Tos	18 %	13 %
Piel y anexos		
Erupciones cutáneas	9 %	6 %
Musculoesqueléticos		
Dolor musculoesquelético	12 %	10 %
Mialgia	8 %	6 %
Artralgia	5 %	5 %

 LABORATORIO L.K.M. S.A.
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
e.d


LABORATORIO L.K.M. S.A.
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO



Absolutamente Confiable

2308



Tabla 4, anomalías de laboratorio

Anomalía de Laboratorio	LAMIVUDINA 150 mg 2 veces al día + Zidovudina % (n)	Zidovudina % (n)
Neutropenia (RNA < 750 mm ³)	7,2 % (237)	5,4 % (222)
Ancmia (Hgb < 8,0 g/dl)	2,9 % (241)	1,8 % (218)
Trombocitopenia (plaquetas < 50.000 / mm ³)	0,4 % (240)	1,3 % (223)
ALT (> 5,0 x LSN)	3,7 % (241)	3,6 % (224)
AST (> 5,0 x LSN)	1,7 % (241)	1,8 % (223)
Bilirrubina (> 2,5 LSN)	0,8 % (241)	0,4 % (220)
Amilasa (> 2,0 LSN)	4,2 % (72)	1,5 % (113)
Referencias : LSN : Limite superior de la normalidad RNA : Recuento de neutrófilos absoluto n : Número de pacientes evaluados		

Se dispone de limitada información sobre la incidencia de efectos adversos en pacientes pediátricos que recibieron monoterapia con Lamivudina. Los datos provenientes de un estudio clínico no controlado sobre 97 pacientes pediátricos, 14 pacientes (14 %) presentaron pancreatitis durante la monoterapia con Lamivudina.

En otro estudio abierto en curso sobre 47 pacientes de 3 meses a 18 años de edad en tratamiento con Lamivudina/Didanosina, Lamivudina/Zidovudina o Lamivudina/Zidovudina/ Didanosina, 7 pacientes (15 %) presentaron pancreatitis.

Se registraron parestesias y neuropatía periférica en 13 pacientes (13 %) en uno de los estudios, requiriendo la interrupción del tratamiento en 3 de ellos.

Las anomalías de laboratorio determinadas durante el tratamiento con Lamivudina en niños se encuentran enumeradas en la tabla 5.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
c.d

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO



2306



Absolutamente Confiable

Tabla 5 Frecuencias de anomalías de laboratorio en un estudio clínico no controlado, de fase I/II de LAMIVUDINA, sobre 97 pacientes pediátricos.

Prueba de Laboratorio	Pacientes con valores basales normales % (n)	Pacientes con valores basales anormales % (n)
Neutropenia (RNA < 750 / mm ³)	22 % (55)	45 % (33)
Anemia (HGB < 8,0 g/dl)	2 % (50)	24 % (46)
Trombocitopenia (plaquetas < 40.000 / mm ³)	0 % (68)	25 % (12)
ALT (> 5,0 x LSN)	4 % (51)	29 % (42)
AST (> 5,0 x LSN)	0 % (29)	19 % (57)
Amilasa (> 2,0 LSN)	3 % (69)	23 % (13)
Referencias LSN : Límite superior dentro de lo normal RNA : Recuento neutrófilo absoluto n = Número de pacientes evaluados		

SOBREDOSIS

Se registró sólo un caso de sobredosificación por ingestión de 6 g de Lamivudina en un adulto, sin observarse signos o síntomas clínicos o alteraciones en las pruebas hematológicas.

Se desconoce si Lamivudina puede ser removida del organismo por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

No se conocen antidotos para la Lamivudina.

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

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

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

CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura menor a 30°C.

PRESENTACION

ORALMUV 150,0 mg comprimidos recubiertos envase de 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000. Siendo los dos últimos para uso Hospitalario exclusivo.

LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELBA RUTOWICZ
APODERADA

20

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO

c.d



Absolutamente Confiable

2306



“Este medicamento debe expenderse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta”

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

“Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.”

**“Especialidad medicinal autorizada por el ministerio
de salud Certificado N° 47.689**

LABORATORIO LKM S.A

Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dirección Técnica: Mario Malaspina - Farmacéutico.

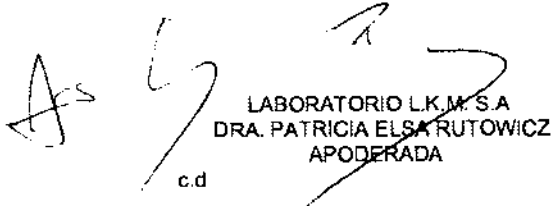
Elaborado en: Monroe 1378. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Lote:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

Fecha de última revisión:


LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
c.d


LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO



Absolutamente Confiable

2306



PROYECTO DE ROTULO

ORALMUV

LAMIVUDINA 150,0 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Oralmuv 150,0 mg cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	150,00	mg
Celulosa Microcristalina	128,5	mg
Almidón Glicolato de Sodio	15,00	mg
Estearato de Magnesio	6,2	mg
Opadry II HP 85 F 28751 c.s.p	8,0	mg
Dioxido de Silicio Coloidal	0,3	mg

CONTENIDO

*ORALMUV 150,0 mg comprimidos recubiertos de 20 unidades.

CONSERVACION

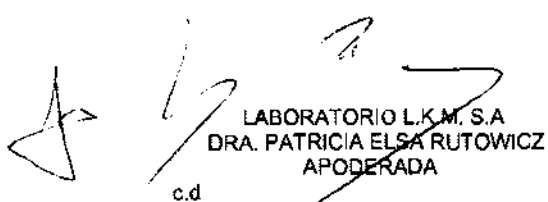
Conservar a temperatura menor a 30°C

“Este medicamento debe expenderse bajo receta médica, y no puede repetirse sin nueva receta”

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

“Mantener este y cualquier otro medicamento fuera del alcance de los niños.”

**“Especialidad medicinal autorizada por el ministerio
de salud Certificado N° 47.689**


LABORATORIO L.K.M. S.A
DRA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APODERADA
c.d


LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUD
CO-DIRECTOR TECNICO



Absolutamente Confiable

2306



LABORATORIO LKM S.A

Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dirección Técnica: Mario Malaspina - Farmacéutico.

Elaborado en: Monroe 1378. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Lote:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

*Mismo texto para en envases conteniendo 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 siendo estos dos últimos de uso Hospitalario exclusivo.

LABORATORIO L.K.M. S.A
ORA. PATRICIA ELSA RUTOWICZ
APOOERAQA

c.d

LABORATORIO L.K.M. S.A
FARMACEUTICO VEGIERSKI ZIGMUO
CO-DIRECTOR TÉCNICO