

LAMIVUDINA MICROSULES

LAMIVUDINA 300 mg

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina	300,0 mg
Celulosa microcristalina	277,5 mg
Opadry II HP 85 F 28751	20,0 mg
Almidón glicolato de sodio	18,0 mg
Estearato de magnesio	4,5 mg

Acción terapéutica

Antiviral.
Código ATC: J05A F05

Indicaciones

Lamivudina está indicada, en combinación con la Zidovudina, para el tratamiento de pacientes infectados por HIV con evidencia clínica y/o inmunológica de progresión de la enfermedad. Actualmente no se dispone de resultados del efecto del tratamiento combinado con Zidovudina sobre la progresión clínica de la infección por HIV, la incidencia de infecciones oportunistas o la sobrevida.

Acción farmacológica

Mecanismo de acción

Lamivudina es un agente antiviral con acción sobre el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) y sobre el HIV-2.

El mecanismo de acción de **Lamivudina** se basa en la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos. Una vez ingresada en la célula, la molécula de **Lamivudina** es transformada en Lamivudina-5'-trifosfato, cuya vida media intracelular es de 10,5 a 15,5 horas; este metabolito no afecta de manera significativa la actividad polimerizante de la transcriptasa reversa del HIV, por lo que puede ser incorporada por esta enzima a la cadena de genoma de HIV en formación. La Lamivudina-5'-trifosfato produce un extremo terminal carente del hidroxilo 3' necesario para agregar el siguiente nucleótido a la cadena, que resulta en la culminación prematura de la formación del genoma viral. La afinidad de la Lamivudina-5'-trifosfato por la transcriptasa reversa es mayor que por la DNA polimerasa celular normal, lo que le otorga una acción selectiva (dosis dependiente) sobre los fragmentos de ácidos nucleicos virales.

Lamivudina posee pocos efectos tóxicos sobre las líneas celulares semidiferenciadas de la médula ósea y sobre los linfocitos y macrófagos circulantes, por lo que posee un índice terapéutico elevado.

Farmacocinética

Absorción

Lamivudina se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad adulto 80-88%) y alcanza el pico máximo plasmático una hora después de la administración.

Vida media:

Intracelular como trifostato de **Lamivudina**: 11 a 15 horas.

Lamivudina (plasmática)

Adultos: 2 a 11 horas

Niños: (4 meses a 14 años de edad) 1,7 a 2 horas.

Eliminación:

El 80% de la dosis se elimina por vía renal (secreción tubular activa), y el 10% se metaboliza en el hígado. La mala función renal requiere que se ajuste la dosis de **Lamivudina**.

Se han realizado estudios en pacientes con compromiso hepático no in-

fectados con HIV, cuyo resultado demostró que **Lamivudina** es bien tolerado sin necesidad de ajuste de la dosis en este grupo de pacientes.

Unión a proteínas plasmáticas:

Aproximadamente 36 %.

Posología y modo de administración

Dosis sugeridas

Adultos y adolescentes (12 a 16 años)

La dosis de **Lamivudina** recomendada para adultos y adolescentes es de 150 mg 2 veces por día, ó 300 mg una vez por día, administradas en combinación con Zidovudina. Se deberá consultar la información completa de prescripción de la Zidovudina para la información de su dosificación y administración.

En adultos con bajo peso corporal (< 50 kg): la dosis oral recomendada de **Lamivudina** es de 2 mg/kg de peso corporal 2 veces por día administrados en combinación con Zidovudina. No se dispone de datos sobre la dosificación para adolescentes con bajo peso corporal (menos de 50 kg).

Niños de 3 meses hasta 12 años de edad:

La dosis oral de **Lamivudina** recomendada es de 4 mg /kg 2 veces por día hasta un máximo de 150 mg administrados en 2 tomas diarias. **Lamivudina** siempre debe ser administrado con Zidovudina. No es necesario ajustar la dosis cuando se administre con comida.

Ajuste de dosis:

En los pacientes mayores de 16 años la dosis de **Lamivudina** deberá ajustarse según la función renal.

Tabla 1

Esquema posológico recomendado teniendo en cuenta la depuración de creatinina:

Depuración de creatinina	Dosis oral recomendada de LAMIVUDINA
50	150 mg, 2 veces al día
30-49	150 mg 1 vez al día
15-29	1º dosis: 150 mg, luego 100 mg una vez al día
5-14	1º dosis: 150 mg, luego 50 mg una vez al día
<5	1º dosis: 50 mg, luego 25 mg una vez al día

No se dispone de suficiente información sobre la dosis recomendada de **Lamivudina** para pacientes en diálisis.

Pacientes con alteraciones renales

En pacientes pediátricos con compromiso renal se debe reducir proporcionalmente la dosis de **Lamivudina** de acuerdo con lo enunciado para adultos.

Pacientes con compromiso hepático

Debido a que la excreción de **Lamivudina** es casi exclusivamente por vía renal, no es necesario ajustar la dosis en esta clase de pacientes.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a **Lamivudina** o a cualquier ingrediente de la preparación. En la administración conjunta con Zidovudina deben observarse las contraindicaciones de ese fármaco, antes de iniciar la politerapia.

Historia de pancreatitis en pacientes pediátricos.

Historia de neuropatía periférica.

Precauciones y advertencias

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.

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**.

Carcinogénesis

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

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 genotóxica *in vivo* en ratas 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 efecto alguno sobre la sobrevivencia, el crecimiento y el destete de la cría.

Embarazo

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 embrioletalidad 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, 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.

Geriátricos

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.

– La terapia conjunta con Zidovudina produce un aumento de los niveles plasmáticos máximos del 28%. Este dato no se considera relevante.

– 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 han investigado casos de combinación triple con **Lamivudina**, Didanosina y Zidovudina, sin que aparezcan datos clínicamente importantes.

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.

También es necesario controlar los valores de urea y creatinina en sangre.

Incompatibilidades

No se han descrito hasta el momento.

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 es-

tado patológico subyacente: pancreatitis, neuropatía periférica, malestar, fatiga, dolor abdominal, parestesia, exantema, cefalea, náusea, vómito, fiebre, diarrea. Pueden presentarse otros eventos debidos exclusivamente al componente Zidovudina en la administración asociada (ver Zidovudina).

Si se observa cualquier otra reacción adversa no descrita anteriormente, comunicar de inmediato a su médico.

Adultos: En la tabla 2 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. Las anomalías de laboratorio, observadas durante el tratamiento, se encuentran enumeradas en la tabla 3.

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

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/Zido-**

Tabla 2
Efectos clínicos adversos seleccionados (frecuencia mayor o igual al 5%) en cuatro estudios clínicos controlados.

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%	7%
Dolor abdominal	9%	11%
Cólicos abdominales	6%	3%
Dispepsia	5%	5%
Nerviosos		
Neuropatía	12%	10%
Mareos	10%	4%
Insomnio y otros trastornos del sueño	11%	7%
Depresión	9%	4%
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%

Tabla 3
Frecuencias de las anomalías de laboratorio seleccionadas entre adultos de cuatro estudios clínicos controlados

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)
Anemia (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: Límite superior de la normalidad
RNA: Recuento de neutrófilos absoluto
n: Número de pacientes evaluados

Tabla 4
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

judina/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 4.

Sobredosificación

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 antídotos 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

Hospital Fernández (011) 4801-7767/4808-2655

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

“Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños.”

Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C, en un lugar seco y proteger de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.976

Director Técnico: Gabriel Saez, Farmacéutico.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, Victoria, Pcia. de Buenos Aires

Presentación: Envases con: 30 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: 7-11-06