

# VUCLODIR®

## LAMIVUDINA 300 mg

### Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina    Venta Bajo Receta Archivada

#### FORMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina.....300 mg  
Excipientes: Talco, Povidona, Almidón de maíz, Croscarmelosa sódica, Celulosa microcristalina PH 102, Estearato de magnesio, Alcohol etílico 96%, Hidroxipropilmetil celulosa, Polietilenglicol 8000, Dióxido de titanio, Lactosa monohidrato microzizada, Laca amarilla oca E 110 c.s.

#### ACCION TERAPÉUTICA

Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa reversa.  
Código ATC: J05AF05

#### INDICACIONES

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

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

##### Mecanismo de acción

Lamivudina es un análogo de nucleósidos que tiene actividad frente al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Virus de la Hepatitis B (VHB). Se metaboliza intracelularmente a su fracción activa lamivudina-5'-trifosfato.

Su principal mecanismo de acción es como terminador de cadena de la transcripción inversa viral. El trifosfato presenta actividad inhibitoria selectiva frente a la replicación del VIH-1 y VIH-2 *in vitro*, también es activo frente a aislados clínicos de VIH resistentes a zidovudina. Lamivudina en combinación con zidovudina presenta actividad sinérgica anti-VIH frente a aislados clínicos en cultivo celular.

#### FARMACODINAMIA

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de un cambio de un aminoácido M184V cerca del centro activo de la transcriptasa inversa viral (TI). Esta variante se produce tanto *in vitro* como en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con un tratamiento antirretroviral que incluya lamivudina. Los mutantes M184V presentan una sensibilidad muy reducida a lamivudina y una capacidad replicativa viral disminuida *in vitro*. Estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a zidovudina pueden convertirse en sensibles a zidovudina cuando adquieren resistencia a lamivudina simultáneamente. Sin embargo, la relevancia clínica de dichos hallazgos sigue sin estar bien definida.

Los datos *in vitro* disponibles sugieren que a pesar del desarrollo de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina como parte del tratamiento antirretroviral puede proporcionar actividad antirretroviral residual (probablemente debido a alteración de la replicación viral). No se ha establecido la relevancia clínica de estos hallazgos. De hecho, los datos clínicos disponibles son muy limitados y no permiten obtener conclusiones fiables al respecto.

En cualquier caso, es preferible una estrategia de inicio de tratamiento con INTI activos que mantener el tratamiento con lamivudina. Por tanto, en el caso de aparición de la mutación M184V, la continuación del tratamiento con lamivudina, sólo debe considerarse en los casos en que no se disponga de otros INTI activos.

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

Las pruebas de sensibilidad *in vitro* no han sido estandarizadas y los resultados pueden variar dependiendo de factores metodológicos.

Lamivudina manifiesta baja citotoxicidad hacia linfocitos de sangre periférica, líneas celulares concoides de linfocitos y monocitos-macrófagos, y hacia una gran variedad de células progenitoras de médula ósea *in vitro*.

#### FARMACOCINÉTICA

##### Absorción

Lamivudina se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal y la biodisponibilidad de lamivudina por vía oral en adultos está normalmente entre 80% y 85%. Tras la administración por vía oral, el tiempo medio ( $t_{max}$ ) hasta las concentraciones séricas máximas ( $C_{max}$ ) es de aproximadamente una hora.

Según los datos derivados de un estudio en voluntarios sanos, a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día, la  $C_{max}$  y la  $C_{min}$  medias (CV) en el estado de equilibrio de lamivudina en plasma son de 1,2 µg/ml (24%) y 0,09 µg/ml (27%), respectivamente.

El AUC medio (CV) durante un intervalo de dosificación de 12 horas es de 4,7 µg·h/ml (18%). A una dosis terapéutica de 300 mg una vez al día, la  $C_{max}$  y la  $C_{min}$  medias (CV) en el estado de equilibrio y el AUC a las 24 horas son de 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) y 8,9 µg·h/ml (21%), respectivamente.

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

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

No se considera que la administración de comprimidos triturados junto con una pequeña cantidad de comida semi-sólida o de líquido afecte a la eficacia farmacéutica, por lo que no se espera que pueda alterar la eficacia clínica.

Esta conclusión se basa en los datos farmacocinéticos y farmacocinéticos, y siempre y cuando el paciente ingiera inmediatamente el 100% del comprimido triturado. La coadministración de zidovudina da lugar a un aumento del 13% de la exposición de zidovudina y a un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos. Se considera que esto carece de significación para la seguridad del paciente y, por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis.

##### Distribución

Según los estudios realizados por vía intravenosa, el volumen medio de distribución es 1,3 l/kg. La semivida de eliminación observada es 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (>70%) a través del sistema de transporte catiónico orgánico.

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

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

##### Biotransformación

La fracción activa, lamivudina trifostato intracelular, presenta una semivida terminal prolongada en la célula (de 16 a 19 horas) comparada con la semivida plasmática de lamivudina (de 5 a 7 horas). Se ha demostrado que 300 mg de lamivudina administrados una vez al día, en estado estacionario, son farmacocinéticamente equivalentes, a 150 mg de lamivudina administrados dos veces al día en lo que respecta a la AUC<sub>24</sub> y  $C_{max}$  del trifostato intracelular.

El aclaramiento de lamivudina inalterada tiene lugar predominantemente por excreción renal. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros medicamentos es baja, debido al bajo grado de metabolismo hepático (5-10%) y a la baja unión a proteínas plasmáticas.

##### Eliminación

Los estudios realizados con pacientes con alteración renal muestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal.

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

#### POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Lamivudina puede administrarse con o sin alimentos.

Para asegurar la administración completa de la dosis, los comprimidos deben tragarse sin partir. Para aquellos pacientes con dificultades para tragar los comprimidos enteros, hay disponible una solución oral de lamivudina.

##### -Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad

La dosis recomendada de Lamivudina es de 300 mg al día. Esta dosis puede administrarse como 150 mg dos veces al día o como 300 mg una vez al día. El comprimido de 300 mg solo es adecuado para la pauta de una vez al día.

Los pacientes que se cambian a la pauta de una vez al día deberían tomar 150 mg dos veces al día y cambiar a 300 mg una vez al día a la mañana siguiente.

En caso de que se prefiera tomar la pauta de una vez al día por la noche, se deberá tomar 150 mg de Lamivudina sólo en la primera mañana, seguido de 300 mg por la noche.

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

##### -Alteración renal

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

Tabla 1 - Recomendaciones de posología - Adultos y adolescentes mayores de 12 años

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

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### ADVERTENCIAS

No se recomienda el uso de Lamivudina como monoterapia.

##### Terapia triple con nucleósidos

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

##### Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben Lamivudina o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH y, por tanto, deberán permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

##### Pancreatitis

Raramente han aparecido casos de pancreatitis. Sin embargo, no está claro si estos casos se debieron al tratamiento antirretroviral o a la enfermedad por VIH subyacente.

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

##### Acidosis láctica:

Con el uso de análogos de nucleósidos se ha comunicado la aparición de acidosis láctica generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática. Los síntomas iniciales (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora). La acidosis láctica es causa de una elevada mortalidad y puede estar asociada a pancreatitis, fallo hepático o fallo renal. La acidosis láctica generalmente aparece después de unos pocos o varios meses de tratamiento.

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

Deberá tenerse precaución cuando se administran análogos de nucleósidos a pacientes (especial, mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes con hepatitis C concomitante y tratados con Interferón alfa y Ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial. Los pacientes que tienen un riesgo mayor deberán ser vigilados estrechamente.

#### Disfunción mitocondrial

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleótido y de nucleósido causan un grado variable de daño mitocondrial. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos in utero y/o post-parto a análogos de nucleósido.

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

Actualmente se desconoce si los trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleótido o de nucleósido, incluso los niños VIH negativo, debe someterse a un seguimiento clínico y de laboratorio, y en caso de signos o síntomas relevantes debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial.

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

##### Lipodistrofia

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

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

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

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

## Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se instaure un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas.

Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC.

Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía por *Pneumocystis carinii*. Cuando sea necesario se debe evaluar cualquier sintoma inflamatorio y establecer un tratamiento.

También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

## Osteonecrosis

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

## PRECAUCIONES

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

## Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

La probabilidad de aparición de interacciones metabólicas es baja, debido al limitado metabolismo, la baja unión a proteínas plasmáticas y al casi total aclaramiento renal de la sustancia inalterada.

La administración de 160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol da lugar a un aumento en un 40% de la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprima; el componente sulfametoxazol no interacciona. No obstante, a menos que el paciente tenga una alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina. Lamivudina carece de efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante está justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente.

Debe evitarse la administración de lamivudina con dosis elevadas de cotrimoxazol para el tratamiento de neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) y toxoplasmosis. Deberá considerarse la posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados simultáneamente, en especial cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa a través del sistema de transporte catiónico orgánico, por ej. Trimetoprima.

Otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan parcialmente por este mecanismo, no mostrando interacción con lamivudina. Los análogos de los nucleósidos (por ej. didanosina) como zidovudina, no se eliminan por este mecanismo, por lo que es improbable que interaccionen con lamivudina.

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

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

## Emcitabina

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

## Cladribina

La lamivudina *in vitro* inhibe la fosforilación intracelular de la cladribina conllevando un potencial riesgo de pérdida de eficacia de la cladribina en caso de que se combinen en el ámbito clínico. Algunos resultados clínicos también apoyan una posible interacción entre la lamivudina y la cladribina. Por lo tanto, se desaconseja el uso concomitante de lamivudina con cladribina.

## Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

La administración de lamivudina en los estudios de toxicidad con animales a dosis elevadas no se asoció con toxicidad en ningún órgano principal.

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

Lamivudina no fue mutagénica en los ensayos con bacterias pero, como muchos análogos de nucleósidos, mostró actividad en un ensayo citogenético *in vitro* y en el ensayo de linfoma en ratón.

Lamivudina no fue genotóxica *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas de alrededor de 40-50 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos previstos.

Como la actividad mutagénica *in vitro* de lamivudina no pudo confirmarse en las pruebas *in vivo*, se concluye que lamivudina no constituirá un riesgo de aparición de genotoxicidad en pacientes sometidos a tratamiento.

En un estudio de genotoxicidad transplacentaria realizado en monos se comparó zidovudina administrada sola con zidovudina combinada con lamivudina, con exposiciones equivalentes a las humanas. El estudio demostró que los fetos expuestos *in utero* a la combinación mantuvieron un nivel más elevado de incorporación del análogo de nucleósido al ADN en múltiples órganos fetales, y mostró evidencias de un mayor acortamiento de los telómeros que aquellos expuestos a la zidovudina sola. No está clara la significación clínica de estos hallazgos.

Los resultados de los estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados con ratas y ratones mostraron la ausencia de potencial carcinogénico relevante para el hombre.

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

## Embarazo

Como norma general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y en consecuencia para reducir el riesgo de la transmisión vertical del VIH al recién nacido, se deben tener en cuenta tanto los datos en animales como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales con lamivudina mostraron un aumento en las muertes embrionarias tempranas en conejos, pero no en ratas. Se ha demostrado que ocurre transferencia placentaria de lamivudina en los seres humanos.

Más de 1.000 casos de mujeres embarazadas expuestas durante el primer trimestre y más de 1.000 casos durante el segundo y tercer trimestre, indican que no hay toxicidad malformativa fetal/neonatal.

Lamivudina se puede utilizar durante el embarazo si es clínicamente necesario. En base a esos datos, el riesgo malformativo es poco probable en los seres humanos. En pacientes coinfectadas con hepatitis, que están siendo tratadas con lamivudina y que posteriormente se quedan embarazadas, se debe considerar la posibilidad de una reaparición de la hepatitis al discontinuar el tratamiento con lamivudina.

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

## Lactancia

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

Las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas para el VIH son muy bajas (< 4% de las concentraciones séricas maternas) y disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan 24 semanas de edad.

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

Como lamivudina y el virus pasan a la leche materna, se recomienda que las madres que toman lamivudina no den el pecho a sus niños. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus niños bajo ninguna circunstancia, a fin de evitar la transmisión del VIH.

## Insuficiencia renal

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

## Insuficiencia hepática

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

## Pacientes geriátricos

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

## Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

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

## REACCIONES ADVERSAS

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

A continuación se presentan las reacciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento, clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/100$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

## Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

**Muy raras:** Aplasia eritrocitaria pura.

## Trastornos del sistema nervioso

**Frecuentes:** Dolor de cabeza, insomnio.

**Muy raras:** Neuropatía periférica (o parestesia).

## Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

**Frecuentes:** Tos, síntomas nasales.

## Trastornos gastrointestinales

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

**Raras:** Pancreatitis, aumento de la amilasa en suero.

## Trastornos hepatobiliares

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

**Raras:** Hepatitis.

## Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

**Frecuentes:** Erupción cutánea, alopecia.

**Raras:** Angioedema.

## Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

**Poco frecuentes:** Artralgia, alteraciones musculares.

**Raras:** Rabdomiolisis.

## Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

**Frecuentes:** Fatiga, malestar general, fiebre.

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

El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo). El tratamiento antirretroviral combinado se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperlipidemia e hiperlactacidemia.

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado, en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmunitaria grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas.

También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo de inicio notificado es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

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

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

## SOBREDOSIFICACION

La administración de dosis muy elevadas de lamivudina, en estudios de toxicidad aguda con animales, no causó toxicidad en ningún órgano.

Se dispone de datos limitados sobre las consecuencias de la ingestión de sobredosis agudas en humanos. No hubo fallecimientos y los pacientes se recuperaron. No se han identificado síntomas o signos específicos después de dichas sobredosis. En caso de sobredosis, se vigilará al paciente y se aplicará el tratamiento de soporte estándar que se requiera.

Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque esto no se ha estudiado.

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

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

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

## PRESENTACION

30 comprimidos recubiertos

## CONSERVACION

Conservar hasta una temperatura ambiente de 30 °C.

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

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

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

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47. 107

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.,  
Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires.  
Director Técnico: Pablo Da Pos - Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 16/10/15



Laboratorios  
RICHMOND



Este Medicamento  
es Libre de Gluten