

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lamivudina Normon 100 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lamivudina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos de color naranja, alargados y biconvexos.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Lamivudina Normon está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos con:

- enfermedad hepática compensada con evidencia de replicación viral activa, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica elevados de forma persistente y evidencia histológica de inflamación hepática activa y/o fibrosis. Sólo se debe considerar el comienzo del tratamiento con lamivudina cuando no está disponible o no sea apropiado el uso de un agente antiviral alternativo con una barrera genética más alta a resistencia (ver sección 5.1).
- Enfermedad hepática descompensada en combinación con un segundo agente sin resistencia cruzada a lamivudina (ver sección 4.2).

#### 4.2. Posología y forma de administración

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

##### *Adultos:*

La dosis recomendada de Lamivudina Normon es de 100 mg una vez al día. Lamivudina Normon puede administrarse con o sin alimentos.

En pacientes con enfermedad hepática descompensada, lamivudina se debe usar siempre en combinación con un segundo agente, sin resistencia cruzada a lamivudina, para reducir el riesgo de resistencia y conseguir una supresión viral rápida.

Duración del tratamiento: Se desconoce la duración óptima del tratamiento.

- En pacientes con hepatitis B crónica (HBC) HBeAg positivos, sin cirrosis, debe administrarse el

tratamiento durante al menos 6-12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBeAg (pérdida de HBeAg y ADN del VHB con detección de HBeAc) con el fin de reducir el riesgo de recaída virológica, o continuar hasta que tenga lugar la seroconversión de HBsAg o haya pérdida de eficacia (ver sección 4.4). El ALT sérico y los niveles del ADN del VHB deben ser controlados regularmente después de la discontinuación de tratamiento para percatarse de cualquier recaída virológica tardía.

- En pacientes con HBC HBeAg negativos (mutante pre-core), sin cirrosis, el tratamiento debe ser administrado por lo menos hasta la seroconversión de HBs o haya evidencia de pérdida de eficacia. Con tratamiento prolongado, se recomienda un control regular para confirmar que la continuación de la terapia seleccionada sigue siendo apropiada para el paciente.
- No se recomienda la interrupción del tratamiento en pacientes con enfermedad hepática descompensada o cirrosis y en receptores de trasplante hepático (ver sección 5.1).

Si se interrumpe el tratamiento con Lamivudina Normon los pacientes deben ser controlados periódicamente para comprobar la existencia de una hepatitis recurrente (ver sección 4.4).

#### *Resistencia clínica*

En pacientes con HBC tanto HBeAg positivos como HBeAg negativos, el desarrollo del mutante YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato) del VHB puede dar lugar a una menor respuesta terapéutica a lamivudina, indicada por un aumento del ADN del VHB y de ALT con respecto a los niveles anteriores durante el tratamiento. Con el fin de reducir el riesgo de resistencia en pacientes que reciben lamivudina en monoterapia, se debe tener en cuenta la modificación del tratamiento si el ADN del VHB continúa siendo detectable en suero a las 24 semanas de tratamiento o más. En pacientes con el mutante YMDD del VHB, debe considerarse la adición de un agente alternativo sin resistencia cruzada a lamivudina (ver sección 5.1).

#### Poblaciones especiales

##### *Población pediátrica*

Lamivudina Normon no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2).

##### *Insuficiencia renal*

Las concentraciones séricas de lamivudina (AUC) aumentan en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, debido a una disminución del aclaramiento renal. Por lo tanto, debe reducirse la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/minuto. Cuando se requieran dosis inferiores a 100 mg, deberá utilizarse la solución oral de lamivudina.

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

##### *Insuficiencia hepática*

Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos con enfermedad hepática en fase terminal a la espera de trasplante, 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 insuficiencia hepática, a menos que esté acompañada de insuficiencia renal.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Lamivudina no debe tomarse con cualquier otro medicamento que contenga lamivudina o con medicamentos que contengan emtricitabina.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha administrado lamivudina a niños (de 2 años y mayores) y adolescentes con hepatitis B crónica compensada. Sin embargo, debido a las limitaciones de los datos, la administración de lamivudina en esta población de pacientes no está recomendada actualmente (ver sección 5.1).

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

Los datos en relación al empleo de lamivudina en pacientes HBeAg negativos (mutante pre-core) y en aquellos que reciben tratamientos inmunodepresores concurrentes, incluyendo quimioterapia en cáncer son limitados. Lamivudina debe ser usada con precaución en estos pacientes.

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

##### *Exacerbaciones de la hepatitis*

##### *Exacerbaciones en el tratamiento*

Las exacerbaciones espontáneas en hepatitis B crónica son relativamente comunes y se caracterizan por aumentos transitorios de ALT sérica. Después de iniciar el tratamiento antiviral, en algunos pacientes puede aumentar la ALT sérica, mientras los valores séricos del ADN del VHB disminuyen. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos aumentos de ALT sérica normalmente no iban acompañados de un aumento en las concentraciones de bilirrubina sérica ni de signos de descompensación hepática.

Con el tratamiento prolongado, se han identificado subpoblaciones virales del VHB con una sensibilidad reducida a lamivudina (mutante YMDD del VHB). En algunos pacientes el desarrollo del mutante YMDD del VHB puede dar lugar a exacerbación de la hepatitis, detectada principalmente por elevaciones de ALT sérica y re-emergencia del ADN del VHB. En pacientes con el mutante YMDD del VHB, se debe considerar la adición de un segundo agente que no tenga resistencia cruzada a lamivudina (ver sección 5.1).

##### *Exacerbaciones tras la interrupción del tratamiento*

Se ha observado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes que han interrumpido el tratamiento para la hepatitis B y normalmente se detecta por elevaciones de ALT sérica y reemergencia del ADN del VHB. En los ensayos fase III controlados con seguimiento sin tratamiento activo, la incidencia de elevaciones de ALT tras el tratamiento (más de 3 veces la línea basal) fue mayor en los pacientes tratados con lamivudina (21%) comparada con los que recibieron placebo (8%). Sin embargo, la proporción de pacientes que tuvieron elevaciones postratamiento asociadas a un aumento en la bilirrubina fue baja y similar en ambos brazos. Para más información referente a la frecuencia de elevaciones de ATL tras el tratamiento ver Tabla 3 en la sección 5.1. Para los pacientes tratados con lamivudina, la mayoría de elevaciones de ALT postratamiento tuvieron lugar entre las semanas 8 y 12 tras el tratamiento. La mayoría de los acontecimientos han sido autolimitados, aunque se produjeron algunas muertes. Si se interrumpe el tratamiento con Lamivudina Normon, los pacientes deben controlarse periódicamente tanto desde el punto de vista clínico, como a través de las pruebas de la función hepática en suero (niveles de ALT y bilirrubina) durante al menos 4 meses, y posteriormente según esté clínicamente indicado.

##### *Exacerbaciones en pacientes con cirrosis descompensada:*

Los receptores de trasplante y los pacientes con enfermedad hepática avanzada presentan un mayor riesgo de replicación viral activa. Debido a la reducción de la función hepática en estos pacientes, la reactivación de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina o la pérdida de eficacia durante el tratamiento puede inducir una descompensación grave e incluso mortal. En estos pacientes se debería controlar los parámetros clínicos, virológicos y serológicos asociados a la hepatitis B, funciones renal y hepática y respuesta antiviral durante el tratamiento (al menos cada mes) y, si se interrumpe el tratamiento por alguna razón, durante al menos 6 meses después del tratamiento. Los parámetros de laboratorio a controlar

deberían incluir (como mínimo) ALT en suero, bilirrubina, albúmina, nitrógeno ureico en sangre, creatinina y carga viral: antígeno/anticuerpo VHB y, si es posible, concentraciones séricas de ADN del VHB. Los pacientes que experimenten signos de insuficiencia hepática durante o después del tratamiento deben ser controlados con más frecuencia cuando sea conveniente.

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

### *Co-infección con VIH*

Para el tratamiento de pacientes co-infectados con el VIH y que estén recibiendo o esté previsto que reciban tratamiento con lamivudina o con la combinación lamivudina/zidovudina, debe mantenerse la dosis de lamivudina prescrita para la infección por VIH (normalmente 150 mg/dos veces al día en combinación con otros antirretrovirales). En los pacientes co-infectados con el VIH que no precisen tratamiento antirretroviral, existe un riesgo de mutación del VIH al utilizar sólo lamivudina para el tratamiento de la hepatitis B crónica.

### *Transmisión de hepatitis B*

No se dispone de información sobre la transmisión materno fetal del virus de la hepatitis B en mujeres embarazadas que estén en tratamiento con lamivudina. Se deben seguir los procedimientos estándar recomendados de inmunización frente al virus de la hepatitis B en niños.

Debe informarse a los pacientes de que el tratamiento con lamivudina no ha demostrado reducir el riesgo de transmisión del virus de la hepatitis B a otras personas, por lo que deben tomarse las precauciones adecuadas.

### *Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis*

Con el uso de análogos de nucleósidos se ha comunicado la aparición de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), a veces mortal, habitualmente asociada a hepatomegalia grave y esteatosis hepática. Dado que Lamivudina Normon es un análogo de nucleósido, este riesgo no puede excluirse. El tratamiento con análogos de nucleósido debe interrumpirse si aparece una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida.

Síntomas digestivos benignos, como náuseas, vómitos y dolor abdominal, pueden ser indicativos del desarrollo de una acidosis láctica. Los casos graves, a veces con resultado de muerte, fueron asociados con pancreatitis, insuficiencia hepática/esteatosis hepática, insuficiencia renal y altos niveles de lactato en suero. Se deberá tener precaución cuando se administren análogos de nucleósidos a pacientes (en especial mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo ciertos medicamentos y el alcohol). Los pacientes coinfectados con hepatitis C y tratados con interferón alfa y ribavirina puede constituir un riesgo especial. Estos pacientes deben estar sujetos a una estrecha vigilancia.

### *Disfunción mitocondrial*

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleósido y de nucleótido causan un grado variable de daño mitocondrial. Se han notificado casos de disfunción de mitocondrial en niños expuestos en el útero y/o post-parto a los análogos de nucleósido. Los principales acontecimientos adversos informados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlactemia, hiperlipasemia). Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Los trastornos neurológicos pueden ser transitorios o permanentes. Cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleósido o de nucleótido, debe ser sometido a un seguimiento clínico y de laboratorio y en caso de signos o síntomas relevantes, debe ser minuciosamente investigada una posible disfunción mitocondrial.

### *Síndrome de reactivación inmune*

En los pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y provocar trastornos clínicos 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 son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar tratamiento cuando sea necesario. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el contexto de una reactivación inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

Lamivudina Normon no debe ser tomado con cualquier otro medicamento que contenga lamivudina o medicamentos que contengan emtricitabina.

#### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

La probabilidad de interacciones metabólicas es baja debido a un metabolismo y unión a proteínas plasmáticas limitado y a la casi completa eliminación renal de la sustancia inalterada.

La lamivudina se elimina predominantemente por secreción catiónica orgánica activa. Debe considerarse la posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados al mismo tiempo, especialmente cuando su principal vía de eliminación sea la secreción renal activa por el sistema de transporte catiónico, por ejemplo trimetoprim. Otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan sólo en parte por este mecanismo y demostraron no interactuar con lamivudina.

No es probable que sustancias que hayan demostrado excretarse principalmente bien por la vía aniónica orgánica activa o por filtración glomerular, den lugar a interacciones clínicamente significativas con lamivudina. La administración de trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg incrementó la exposición a lamivudina en alrededor de un 40 %. Lamivudina no ejerció ningún efecto sobre la farmacocinética de trimetoprim o sulfametoxazol. No obstante, a menos que el paciente presente insuficiencia renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina.

Se observó un modesto incremento en el valor de C<sub>max</sub> (28 %) para zidovudina al administrarse con lamivudina, aunque la exposición general (AUC) no se alteró de forma significativa. Zidovudina carece de efecto sobre la farmacocinética de lamivudina (ver sección 5.2.).

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

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### *Embarazo*

Una gran cantidad de datos obtenidos en mujeres embarazadas (resultados de más 1.000 mujeres expuestas) indica que no hay toxicidad malformativa. Si es clínicamente necesario Lamivudina Normon puede usarse durante el embarazo.

En pacientes que están siendo tratadas con lamivudina y posteriormente se quedan embarazadas se debe considerar la posibilidad de una reaparición de la hepatitis al discontinuar el tratamiento con lamivudina.

#### *Lactancia*

Basándose en más de 130 parejas madre/hijo tratadas para el VIH, las concentraciones séricas de lamivudina en niños lactantes de madres tratadas para el VIH es muy baja (en torno a un 0,06 a un 4% de las concentraciones de suero materno) y disminuye progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alcanzan las 24 semanas de edad. La cantidad total de lamivudina ingerida por un lactante es muy baja y por tanto es probable que dé lugar a exposiciones con un efecto antiviral sub-óptimo. La hepatitis B materna no es una contraindicación para la lactancia si se controla la prevención de la infección por hepatitis B por parte del recién nacido en el nacimiento y no hay evidencia de que las bajas concentraciones de lamivudina en leche materna puedan producir efectos adversos en lactantes.

Por tanto, la lactancia se puede considerar en madres tratadas con lamivudina para VHB teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. Cuando hay transmisión materna de VHB, a pesar de una adecuada profilaxis, se debe considerar interrumpir la lactancia para reducir el riesgo de que aparezcan mutantes resistentes a lamivudina en el niño.

#### *Fertilidad*

No hay datos disponibles

Disfunción mitocondrial:

Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que los análogos de nucleósidos y nucleótidos causan daño mitocondrial de grado variable. Se han notificado casos de disfunción mitocondrial en niños expuestos en el útero y/o post-parto a análogos de nucleósidos (ver sección 4.4).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8. Reacciones adversas**

La incidencia de reacciones adversas y anormalidades de laboratorio (a excepción de los incrementos de ALT y CPK, ver a continuación) fue similar entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con lamivudina. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron malestar y fatiga, infecciones del tracto respiratorio, molestias en la garganta y amígdalas, cefalea, dolor y molestias abdominales, náuseas, vómitos y diarrea.

A continuación se presentan las reacciones adversas clasificadas por órganos, sistemas y frecuencias. Las categorías de frecuencia se asignan únicamente a aquellas reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con lamivudina. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las categorías de frecuencias asignadas a las reacciones adversas se basan principalmente en la experiencia de los ensayos clínicos que incluyeron un total de 1.171 pacientes con hepatitis B crónica que recibieron 100 mg de lamivudina

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Desconocida	Trombocitopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Raras	Angioedema
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Muy frecuentes	Incrementos de ALT (ver sección 4.4)
Durante el tratamiento y tras la retirada de lamivudina se han notificado exacerbaciones de la hepatitis,	

detectadas principalmente por aumento en las concentraciones de ALT en suero. La mayoría han remitido, aunque muy raramente se han observado muertes (ver sección 4.4).	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes	Erupción, prurito
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Incrementos de CPK Trastornos musculares, incluyendo mialgias y calambres*.
Desconocida	Rabdomiolisis

\* En los ensayos de fase III la frecuencia observada en el grupo tratado con lamivudina no fue mayor que la observada en el grupo placebo.

En pacientes con infección por VIH, se han comunicado casos de pancreatitis y neuropatía periférica (o parestesia) En pacientes con hepatitis B crónica no se observaron diferencias en la incidencia de estos eventos entre los pacientes tratados con placebo y los tratados con lamivudina.

Se han comunicado casos de acidosis láctica, a veces mortales, normalmente asociados con hepatomegalia grave y esteatosis hepática, con el uso de terapia de combinación de análogos de nucleósidos en pacientes con VIH. Raramente se han comunicado casos de acidosis láctica en pacientes que recibían lamivudina para el tratamiento de hepatitis B.

En pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el TARC, puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

#### 4.9. Sobredosis

En estudios de toxicidad aguda en animales, la administración de dosis muy elevadas de lamivudina no produjo toxicidad en ningún órgano. Se dispone de datos limitados sobre las consecuencias de la ingestión de sobredosis agudas en humanos. No hubo fallecimientos y todos los pacientes se recuperaron. No se han identificado signos o síntomas específicos después de tal sobredosis.

En caso de sobredosis, se vigilará al paciente y se aplicará el tratamiento de apoyo estándar que sea necesario. Dado que lamivudina es dializable, puede emplearse una hemodiálisis continua para el tratamiento de la sobredosificación, aunque ello no se ha estudiado.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa reversa, código ATC: J05AF05.

Lamivudina es un agente antiviral muy activo frente al virus de la hepatitis B en todas las líneas celulares estudiadas y en animales infectados experimentalmente.

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

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

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

En los estudios relativos a los potenciales efectos de la sustancia sobre la estructura mitocondrial y sobre el contenido y función del ADN, se vio que lamivudina carecía de efectos tóxicos apreciables. Presenta un potencial muy bajo para disminuir el contenido de ADN mitocondrial, no se incorpora de forma permanente al ADN mitocondrial y no actúa como inhibidor de la ADN gamma polimerasa mitocondrial.

### Experiencia clínica

*Experiencia en pacientes con HBC HBeAg positivos y enfermedad hepática compensada:* en estudios controlados, el tratamiento durante 1 año con lamivudina suprimió de forma significativa la replicación del ADN del VHB [ 34-57 % de los pacientes estaban por debajo de los límites de detección (ensayo de hibridación en solución de Abbott Genostics, LLOD < 1,6pg/ml)], normalizó el nivel de ALT (40-72 % de los pacientes), indujo la seroconversión del HBeAg (pérdida de HBeAg y detección de HBeAc con pérdida de ADN del VHB [por ensayo convencional], 16-18 % de pacientes), mejoró la histología (38-52 % de los pacientes tuvieron un descenso  $\geq$  a 2 puntos en el Índice de Actividad Histológica de Knodell [IAH]), y redujo la progresión de la fibrosis (en 3-17 % de los pacientes) y la progresión a cirrosis.

El tratamiento continuo con lamivudina durante 2 años más en pacientes que no lograron una seroconversión de HBeAg en el primer año de los estudios controlados, dio lugar a una mejoría añadida de la fibrosis en puente. En pacientes con el mutante YMDD del VHB, 41/82 (50%) pacientes mejoraron en la inflamación hepática y 40/56 (71%) pacientes sin el mutante YMDD del VHB mejoraron. La mejoría en la fibrosis en puente se produjo en 19/30 (63%) pacientes sin el mutante YMDD y en 22/44 (50%) pacientes con el mutante. El 5% de los pacientes (3/56) sin el mutante YMDD y el 13% (11/82) pacientes con el mutante YMDD mostraron empeoramiento en la inflamación hepática con respecto a los niveles pre tratamiento. La progresión a cirrosis se produjo en 4/68 (6%) de los pacientes con el mutante YMDD, mientras que ningún paciente sin el mutante progresó a cirrosis.

En un estudio de tratamiento prolongado en pacientes asiáticos (NUCB3018) la tasa de seroconversión de HBeAg y la velocidad de normalización de ALT al final del periodo de tratamiento de 5 años, fueron de 48 % (28/58) y 47% (15/32), respectivamente. La seroconversión de HBeAg aumentó en pacientes con niveles elevados de ALT; seroconvirtieron el 77% (20/26) de los pacientes con niveles de ALT previos al tratamiento  $>2x$  LSN. Al final de los 5 años, todos los pacientes tuvieron niveles de ADN del VHB indetectables o menores que los niveles previos al tratamiento.

En la Tabla 1 se resumen los últimos resultados del ensayo según el estado del mutante YMDD.

**Tabla 1: Resultados de eficacia de 5 años según el estado de YMDD (Estudio asiático) NUCB3018**

<b>Estado VHB mutante YMDD</b>	<b>Pacientes, % (n°.)</b>	
	YMDD <sup>1</sup>	No-YMDD <sup>1</sup>
<b>Seroconversión de HBeAg</b>		
- Todos los pacientes	38 (15/40)	72 (13/18)
- ALT basal $\leq$ 1 x LSN <sup>2</sup>	9 (1/11)	33 (2/6)
- ALT basal $>$ 2 x LSN	60 (9/15)	100 (11/11)
<b>ADN de VHB no detectable</b>		
- Basal <sup>3</sup>	5 (2/40)	6 (1/18)
- Semana 260 <sup>4</sup> negativo	8 (2/25)	0



positivo < nivel basal	92	(23/25)	100	(4/4)
positivo > nivel basal	0		0	
<b>Normalización ALT</b>				
- Basal				
normal	28	(11/40)	33	(6/18)
por encima de lo normal	73	(29/40)	67	(12/18)
- Semana 260				
normal	46	(13/28)	50	(2/4)
por encima de lo normal < nivel basal	21	(6/28)	0	
por encima de lo normal > nivel basal	32	(9/28)	50	(2/4)

<sup>1</sup> Los pacientes categorizados como mutante YMDD fueron aquellos con  $\geq 5\%$  de mutante YMDD del VHB en cualquier instante del año durante un período de 5 años. Los pacientes categorizados como no mutante – YMDD fueron aquellos con  $> 95\%$  de tipo salvaje de VHB para cualquier momento del año durante el periodo de 5 años del estudio

<sup>2</sup> Límite normal superior

<sup>3</sup> Ensayo de hibridación en solución Abbott Genostics (LLOD < 1,6 pg/ml)

<sup>4</sup> Ensayo Chiron Quantiplex (LLOD 0,7 Meq/ml)

También se dispone de datos comparativos según el status YMDD para su evaluación histológica, pero sólo hasta 3 años. En pacientes con el mutante YMDD del VHB, 18/39 (46%) hubo mejoría en la actividad necroinflamatoria y en 9/39 (23%) un empeoramiento. En los pacientes sin el mutante, 20/27 (74%) hubo mejoría en la actividad necroinflamatoria, y en 2/27 (7%) un empeoramiento.

Después de la seroconversión del HBeAg, la respuesta serológica y la remisión clínica son generalmente duraderas tras interrumpir el tratamiento con lamivudina. Sin embargo, pueden ocurrir recaídas tras la seroconversión. En un estudio a largo plazo de seguimiento de pacientes que tuvieron seroconversión e interrumpieron el tratamiento con lamivudina, la recaída virológica posterior ocurrió en un 39% de los sujetos. Por tanto, tras la seroconversión de HBeAg, los pacientes deben ser controlados periódicamente para determinar si las respuestas serológica y clínica se mantienen. En pacientes que no mantengan una respuesta serológica constante, debería considerarse un retratamiento, o bien con lamivudina, o bien con un agente antiviral alternativo para la reanudación del control clínico del VHB.

En pacientes bajo seguimiento hasta 16 semanas tras la interrupción del tratamiento un año después de iniciarlo, se han observado con mayor frecuencia elevaciones de ALT post tratamiento en pacientes que habían recibido lamivudina que en pacientes que habían recibido placebo. En la Tabla 2 se muestra una comparación de las elevaciones de ALT posttratamiento entre las semanas 52 y 68 en pacientes que interrumpieron el tratamiento con lamivudina en la semana 52 y pacientes en los mismos estudios que recibieron placebo a lo largo del período de tratamiento. La proporción de pacientes que tuvieron elevaciones de ALT post-tratamiento junto con un aumento de los niveles de bilirrubina fue baja y similar en pacientes que recibieron tanto lamivudina como placebo.

**Tabla 2: Elevaciones de ALT post-tratamiento en 2 estudios controlados con placebo en adultos**

Valor Anormal	Pacientes con Elevación de ALT/ Pacientes con Observaciones*	
	Lamivudina	Placebo
ALT $\geq 2$ x valor basal	37/137 (27%)	22/116 (19%)
ALT $\geq 3$ x valor basal †	29/137 (21%)	9/116 (8%)
ALT $\geq 2$ x valor basal y ALT absoluta > 500 UI/l	21/137 (15%)	8/116 (7%)
ALT $\geq 2$ x valor basal; y bilirrubina > 2 x LSN y $\geq 2$ x valor basal	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

\* Cada paciente puede estar representado en una o más categorías.

† Comparable a Toxicidad de Grado 3 de acuerdo al criterio modificado de la OMS.

LSN = Límite superior de normalidad.

*Experiencia en pacientes con HBC HBeAg negativos:* los datos iniciales indican que la eficacia de lamivudina en pacientes con HBC HBeAg negativos es similar a la de pacientes con HBC HBeAg positivos, obteniendo el 71% de los pacientes una supresión de ADN del VHB por debajo del límite de detección del ensayo; el 67% normalización de ALT; y el 38%, una mejoría del IAH tras un año de tratamiento. Cuando se interrumpió el tratamiento con lamivudina, la mayoría de los pacientes (70%) volvieron a presentar replicación viral. Se dispone de datos procedentes de un estudio de tratamiento prolongado en pacientes HBeAg negativos, tratados con lamivudina (NUCAB3017). Tras dos años de tratamiento en este estudio, se observó la normalización de los niveles de ALT y no se detectó ADN del VHB en 30/69 (43%) y 32/68 (47%) pacientes, respectivamente, así como una mejoría en el grado de necroinflamación en 18/49 (37%) pacientes. En pacientes sin el mutante YMDD del VHB, 14/22 (64%) mostraron mejoría en el grado de necroinflamación y 1/22 (5%) empeoraron con respecto a los niveles pre-tratamiento. En pacientes con el mutante, 4/26 (15%) mostraron mejoría en el grado de necroinflamación, y 8/26 (31%) empeoraron con respecto a los niveles pre-tratamiento. Ningún paciente en ninguno de los grupos progresó a cirrosis.

*Frecuencia de aparición del mutante YMDD del VHB e impacto en la respuesta al tratamiento:* la monoterapia con lamivudina da lugar a la aparición del mutante YMDD del VHB en aproximadamente el 24% de los pacientes tras un año de terapia, aumentando hasta el 69% tras 5 años de terapia. El desarrollo del mutante YMDD del VHB está asociado con una reducción en la respuesta al tratamiento en algunos pacientes, lo cual se evidencia por un aumento de los niveles de ADN del VHB y por elevación de los niveles de ALT respecto a los niveles previos durante la terapia, progresión de signos y síntomas de enfermedad hepática y/o empeoramiento de hallazgos necroinflamatorios hepáticos. Todavía no se ha establecido el manejo terapéutico óptimo de los pacientes con el mutante YMDD del VHB (ver sección 4.4).

En un estudio doble ciego en pacientes con HBC con el mutante YMDD del VHB y enfermedad hepática compensada (NUC20904), con una respuesta virológica y bioquímica reducida a lamivudina (n=95), la adición de 10 mg de adefovir dipivoxilo una vez al día al tratamiento con 100 mg de lamivudina durante 52 semanas, dio lugar a una disminución media del ADN del VHB de 4,6 log<sub>10</sub> copias/ml en comparación con un aumento medio de 0,3 log<sub>10</sub> copias/ml en aquellos pacientes que recibieron lamivudina en monoterapia. La normalización de los niveles de ALT se produjo en un 31% (14/45) de los pacientes que recibieron terapia combinada, frente a un 6% (3/47) que recibieron lamivudina sola. Se mantuvo la supresión viral (estudio de seguimiento NUC20917) con terapia combinada durante el segundo año de tratamiento hasta la semana 104 con pacientes que continuaron mejorando en las respuestas virológica y bioquímica.

En un estudio retrospectivo para determinar los factores asociados con la evolución del ADN del VHB se trataron con lamivudina 159 HBeAg pacientes positivos asiáticos y se siguieron durante un periodo cuya mediana fue de casi 30 meses. Aquellos con niveles ADN del VHB mayores de 200 copias/ml a los 6 meses (24 semanas) de tratamiento con lamivudina tuvieron un 60% de posibilidad de desarrollar el mutante YMDD en comparación con un 8% de aquellos con un ADN del VHB menores de 200 copias/ml a las 24 semanas de tratamiento con lamivudina. El riesgo de desarrollar el mutante YMDD fue de 63% versus el 13% con un corte de 1000 copias/ml (NUCB3009 y NUCB3018).

*Experiencia en pacientes con enfermedad hepática descompensada:* en pacientes con descompensación hepática no se han realizado estudios controlados con placebo por considerarse inapropiados. En estudios no controlados, en los que se administró lamivudina antes y durante el trasplante, se demostró la supresión eficaz del ADN del VHB y la normalización de los valores de ALT. Cuando se continuaba administrando lamivudina después del trasplante, la reinfección del injerto por el VHB era

menor, tenía lugar una mayor pérdida del HBsAg y la tasa de supervivencia al cabo de 1 año era del 76-100%.

Como era de esperar, debido a la inmunodepresión concomitante, la tasa de aparición del mutante YMDD del VHB, al cabo de 52 semanas de tratamiento, fue superior (36% - 64%) en la población con trasplante de hígado que en los pacientes inmunocompetentes con HBC (14% - 32%).

Se incluyeron en un brazo abierto del estudio NUC20904 cuarenta pacientes (HBeAg negativos o HBeAg positivos), bien con enfermedad hepática descompensada o con VHB recurrente tras un trasplante hepático, y con el mutante YMDD. La adición de 10 mg de adefovir dipivoxilo una vez al día al tratamiento en curso con 100 mg de lamivudina durante 52 semanas dio lugar a un descenso medio en el ADN del VHB de 4,6 log<sub>10</sub> copias/ml. También se observó una mejoría en la función hepática tras un año de tratamiento. Este grado de supresión viral se mantuvo (estudio de seguimiento NUC20917) con terapia combinada durante el segundo año de tratamiento hasta la semana 104 y la mayoría de pacientes mejoraron en cuanto a los marcadores de función hepática y continuaron hacia un beneficio clínico.

*Experiencia en pacientes con HBC con fibrosis avanzada o cirrosis:* en un estudio controlado con placebo en 651 pacientes con hepatitis B crónica clínicamente compensada y fibrosis o cirrosis confirmadas histológicamente, el tratamiento con lamivudina (32 meses de duración media) redujo significativamente la tasa de progresión global de la enfermedad (34/436, 7,8% para lamivudina, frente a 38/215, 17,7% para placebo,  $p=0,001$ ), demostrado por un reducción significativa en el porcentaje de pacientes que experimentaron un aumento en la puntuación de Child-Pugh (15/436, 3,4% frente a 19/215, 8,8%,  $p=0,023$ ), o bien un desarrollo de carcinoma hepatocelular (17/436, 3,9% frente a 16/215, 7,4%,  $p=0,047$ ). La tasa de progresión global de la enfermedad en el grupo tratado con lamivudina fue mayor en aquellos pacientes en los que se detectó el mutante YMDD del ADN del VHB (23/209, 11%), en comparación con aquellos en los que no se detectó el mutante (11/221, 5%). Sin embargo, la progresión de la enfermedad en pacientes con YMDD en el grupo tratado con lamivudina fue menor que la progresión de la enfermedad en el grupo tratado con placebo (23/209, 11%, frente a 38/214, 18% respectivamente). La seroconversión de HBeAg tuvo lugar en el 47% (118/252) de los pacientes tratados con lamivudina, y el 93% (320/345) de los pacientes que recibieron lamivudina se convirtieron en ADN del VHB negativos durante el estudio (VERSANT [versión 1], ensayo bDNA, LLOD < 0,7 mEq/ml).

*Experiencia en niños y adolescentes:* se ha administrado lamivudina a niños y adolescentes con HBC compensada en un estudio controlado con placebo en 286 pacientes de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. La población estaba compuesta principalmente por niños con hepatitis B de grado mínimo. Se empleó una dosis de 3mg/kg una vez al día (hasta un máximo de 100 mg diarios) en niños de edades comprendidas entre 2 y 11 años y una dosis de 100 mg una vez al día en adolescentes de 12 años y mayores. Se necesita conocer más datos acerca de esta dosis. La diferencia en los índices de seroconversión de HBeAg (pérdida de HBeAg y ADN del VHB con detección de HBeAc) entre placebo y lamivudina no fue estadísticamente significativa en esta población (los índices después de un año fueron del 13% (12/95) para placebo frente al 22% (42/191) para lamivudina;  $p=0,057$ ). La incidencia del mutante YMDD del VHB fue similar a la observada en adultos, variando del 19% en la semana 52 hasta el 45% en pacientes tratados de forma continuada durante 24 meses.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

**Absorción:** Lamivudina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y la biodisponibilidad de lamivudina por vía oral en adultos está normalmente entre el 80-85 %. Tras la administración por vía oral, el tiempo medio (t<sub>max</sub>) hasta las concentraciones séricas máximas (C<sub>max</sub>) es de aproximadamente una hora. A dosis

terapéuticas, es decir, 100 mg una vez al día, la Cmax es del orden de 1,1-1,5 µg/ml siendo los niveles mínimos de 0,015-0,020 µg/ml.

La administración de lamivudina con alimentos dio lugar a un retraso de tmax y a una Cmax inferior (reducida en un 47 %). No obstante, la cantidad de lamivudina absorbida (en función del AUC) no se vio afectada, por lo que lamivudina se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución: Según los estudios realizados con lamivudina por vía intravenosa, el volumen medio de distribución es de 1,3 l/kg. Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y su unión a la proteína plasmática albúmina es baja.

Los datos limitados de que se dispone muestran que lamivudina penetra en el sistema nervioso central y que alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR). El valor medio del ratio LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2-4 horas de la administración por vía oral fue, aproximadamente, de 0,12.

Metabolismo: Lamivudina se elimina principalmente por excreción renal de la sustancia inalterada. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otras sustancias es baja, debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5-10%) y a la escasa unión a proteínas plasmáticas.

Eliminación: El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es de, aproximadamente, 0,3 l/h/kg. La semivida de eliminación observada es de 5 a 7 horas. Lamivudina se excreta en su mayor parte inalterada en orina por filtración glomerular y secreción activa (sistema de transporte catiónico orgánico). El aclaramiento renal representa aproximadamente el 70 % de la eliminación de lamivudina.

#### *Poblaciones especiales*

Los estudios en pacientes con insuficiencia renal, demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Es necesario reducir la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min (ver sección 4.2).

La farmacocinética de lamivudina no se ve afectada por la insuficiencia hepática. Los datos limitados de que se dispone en pacientes sometidos a trasplante hepático, demuestran que la insuficiencia en la función hepática no tiene un impacto significativo sobre la farmacocinética de lamivudina a menos que esté acompañada de disfunción renal.

En pacientes de edad avanzada, el perfil farmacocinético de lamivudina indica que un envejecimiento normal con la disminución de la función renal que lo acompaña, carece de efecto clínicamente significativo sobre la exposición a lamivudina, excepto en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min (ver sección 4.2).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

La administración de lamivudina en los estudios de toxicidad con animales a dosis elevadas no se asoció con toxicidad en ningún órgano principal. A las dosis más altas se observaron efectos menores sobre los indicadores de las funciones hepática y renal, junto a reducciones ocasionales en el peso del hígado. Los efectos clínicamente importantes apreciados fueron una reducción en el recuento de eritrocitos y neutropenia. Estos efectos se observaron con poca frecuencia en los estudios clínicos.

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 de ratón. Lamivudina no fue genotóxica *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas aproximadamente 60-70 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 representa un riesgo de aparición de genotoxicidad en pacientes sometidos a tratamiento.

Los estudios sobre la reproducción en animales no han mostrado evidencia de teratogenicidad y tampoco han mostrado efectos sobre la fertilidad en machos o hembras. Lamivudina induce embrioletalidad temprana cuando se administra a conejos preñados a niveles de exposición comparables a los alcanzados en el hombre, pero no en la rata incluso a exposiciones sistémicas muy altas.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### ***Núcleo del comprimido:***

Celulosa microcristalina

Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)

Estearato de magnesio.

#### ***Recubrimiento del comprimido:***

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E-171)

Macrogol 6000

Óxido de hierro rojo (E-172)

Óxido de hierro amarillo (E-172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Estuches conteniendo 28 comprimidos recubiertos con película en blister de PVC/Aluminio.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (España)

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Mayo de 2012.

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2022