

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lamivudina Accord 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de lamivudina.
Excipiente con efecto conocido: Isomalta (Isomaltitol) 522 mg.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color blanco, con forma de cápsula, biconvexos, con unas dimensiones de 19,10 x 8,90 mm, ranurados en ambas caras con el código "17" en una cara y "J" en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Lamivudina Accord está indicado en terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de adultos y niños infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) .

4.2. Posología y forma de administración

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

Lamivudina Accord puede tomarse con o sin alimentos.

Para asegurar la administración completa de la dosis, los comprimidos se deben tragar, preferiblemente, sin partir.

Lamivudina también está disponible en solución oral para niños mayores de 3 meses de edad y un peso inferior a 14 kg o para pacientes que no son capaces de tragar los comprimidos (ver sección 4.4).

Los pacientes que cambien entre la solución oral de lamivudina y los comprimidos deben seguir las recomendaciones de dosificación que son específicas para cada formulación (ver sección 5.2).

Alternativamente, para pacientes que no pueden tragar comprimidos, los comprimidos se pueden triturar y añadir a una pequeña cantidad de comida semisólida o de líquido y toda la mezcla se debe ingerir inmediatamente (ver sección 5.2)

Adultos, adolescentes y niños (de al menos 25 kg de peso):

La dosis recomendada de Lamivudina Accord es 300 mg al día. Esta dosis puede administrarse como 150 mg dos veces al día o como 300 mg una vez al día (ver sección 4.4).

El comprimido de 300 mg sólo es adecuado para el régimen de una vez un día.

Niños (con un peso menor de 25 kg)

Niños a partir de los tres meses de edad: Dado que no es posible conseguir una dosificación exacta con los comprimidos de 300 mg sin ranurar, en esta población de pacientes, se recomienda que se usen los comprimidos ranurados de lamivudina 150 mg, y seguir las correspondientes recomendaciones posológicas.

Niños menores de tres meses de edad: Los escasos datos disponibles son insuficientes para proponer recomendaciones posológicas específicas (ver sección 5.2).

Los pacientes que cambien su pauta posológica de dos veces al día a una vez al día deben tomar la dosis recomendada en una sola toma al día (como se describe anteriormente) aproximadamente 12 horas después de la última dosis tomada de la pauta posológica de dos veces al día, y luego continuar tomando la dosis recomendada una vez al día (como se describe anteriormente) aproximadamente cada 24 horas. Cuando se vuelve a la pauta posológica de dos veces al día, los pacientes deben tomar la dosis diaria recomendada en dos veces, aproximadamente 24 horas después de la última dosis tomada de la pauta posológica de una vez al día.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada: No se disponen de datos específicos; 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.

Insuficiencia renal: Las concentraciones de lamivudina aumentan en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, debido a una disminución del aclaramiento. Se debe, por tanto, ajustar la dosis, utilizando la presentación en forma de solución oral de Lamivudina Accord para pacientes cuyo aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min (ver tablas).

Recomendaciones de posología – Adultos, adolescentes y niños (de al menos 25kg de peso):

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Primera dosis	Dosis de mantenimiento
≥ 50	300 mg o 150 mg	300 mg una vez al día o 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		
15 a < 30	150 mg	100 mg una vez al día
5 a <15	150 mg	50 mg una vez al día
<5	50 mg	25 mg una vez al día

No se dispone de datos acerca del uso de lamivudina en niños con insuficiencia renal. Asumiendo que el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de lamivudina se correlacionan de forma parecida en niños y adultos, se recomienda que la posología para niños con insuficiencia renal sea reducida en función de su aclaramiento de creatinina en la misma proporción que en adultos. En pacientes pediátricos de al menos tres meses de edad y peso menor de 25 kg con insuficiencia renal, lamivudina en solución oral puede ser la formulación más apropiada para conseguir la dosis de mantenimiento recomendada.

Recomendaciones de posología - Niños de al menos 3 meses y que pesan menos de 25 kg:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Primera dosis	Dosis de mantenimiento
≥ 50	10 mg/kg	10 mg/kg dos veces al día

	o 5 mg/kg	5 mg/kg dos veces al día
30 a <50	5 mg/kg	5 mg/kg una vez al día
15 a <30	5 mg/kg	3,3 mg/kg una vez al día
5 a <15	5 mg/kg	1,6 mg/kg una vez al día
<5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg una vez al día

Insuficiencia hepática: Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia 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.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (ver sección 4.2). En pacientes con el mutante YMDD del VHB, se debe considerar el cambio a o la adición de un agente alternativo que no tenga resistencia cruzada a lamivudina en base a las guías terapéuticas (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 re-emergencia 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 posttratamiento asociadas a un aumento en la bilirrubina fue baja y similar en ambos brazos. Para más información referente a la frecuencia de elevaciones de ALT tras el tratamiento (ver Tabla 3 en la sección 5.1). Para los pacientes tratados con lamivudina, la mayoría de elevaciones de ALT posttratamiento 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 Accord, los pacientes deben controlarse periódicamente tanto desde el punto de vista clínico, como a través de la evaluación de las pruebas de la función hepática en suero (niveles de ALT y bilirrubina) durante al menos cuatro meses, y posteriormente según esté clínicamente indicado.

Exacerbaciones en pacientes con cirrosis descompensada: Los receptores de trasplante y los pacientes con cirrosis descompensada 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.

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 nucleósidos. Los principales acontecimientos adversos notificados son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia), trastornos metabólicos (hiperlipasemia). Se han notificado algunos trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertensión, 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.

Pacientes pediátricos

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).

Hepatitis Delta o hepatitis C

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

Tratamientos inmunodepresores

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.

Monitorización

Durante el tratamiento con Lamivudina Accord, 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.

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

Se dispone de información limitada 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.

Interacciones con otros medicamentos

Lamivudina Accord no debe ser tomado con cualquier otro medicamento que contenga lamivudina o medicamentos que contengan emtricitabina (ver sección 4.5).

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina (ver sección 4.5).

Excipientes:

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar/recibir este medicamento.

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 trimetoprima. 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 trimetoprima/sulfametoxazol 160 mg/800 mg incrementó la exposición a lamivudina en alrededor de un 40 %. Lamivudina no ejerció ningún efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima 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_{max} (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.

Emtricitabina: debido a sus similitudes, Lamivudina Accord no debe ser administrado de forma concomitante con otros análogos de citidina, como emtricitabina. Además, lamivudina no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina (ver sección 4.4)

Cladribina: lamivudina *in vitro* inhibe la fosforilación intracelular de cladribina dando lugar a un potencial riesgo de pérdida de eficacia de cladribina si se toma en combinación durante el manejo clínico. Algunos hallazgos clínicos también sugieren una posible interacción entre lamivudina y cladribina. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de lamivudina con cladribina (ver sección 4.4).

Sorbitol

La administración conjunta de una solución de sorbitol (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) con una sola dosis de 300 mg de lamivudina solución oral (dosis diaria de adultos para el VIH) resultó en disminuciones dosis dependientes de 14%, 32% y 36% en la exposición a lamivudina (AUC_{∞}) y 28%, 52% y 55% en la C_{max} de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, se debe evitar el uso crónico de lamivudina con medicamentos que contengan sorbitol u otros polialcoholes de acción osmótica o alcoholes monosacáridos (p.ej. xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Se debe considerar una monitorización de la carga viral del VHB de una forma más frecuente cuando no se pueda evitar la administración conjunta crónica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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 (ver sección 5.3). 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 coinfectados 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.

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).

Lactancia

Después de administrarse por vía oral, lamivudina se excretó en la leche materna en concentraciones similares a las halladas en suero. Basado en más de 200 parejas madre/hijo tratadas frente al VIH, se puede determinar que las concentraciones séricas de lamivudina en lactantes de madres tratadas frente al VIH son muy bajas (< 4% de las concentraciones séricas maternas) y éstas disminuyen progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alimentados con leche materna alcanzan las 24 semanas de edad. No hay datos disponibles sobre la seguridad de lamivudina cuando se administra a bebés menores de tres meses de edad. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos bajo ninguna circunstancia, con el fin de evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

Estudios en animales mostraron que lamivudina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad (ver sección 5.3)..

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. 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 consideradas al menos 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 $< 1/10$), 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 metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Acidosis láctica

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 hepato biliares

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.

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), 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 y hepatitis autoinmune) 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 (ver sección 4.4).

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 (ver sección 4.4).

Población pediátrica

En el ensayo ARROW (COL105677) se incluyeron 1.206 pacientes pediátricos infectados por el VIH de edades comprendidas entre los 3 meses y los 17 años de edad, 669 de ellos recibieron abacavir y

lamivudina tanto una como dos veces al día (ver sección 5.1). No se han identificado otros problemas de seguridad en sujetos pediátricos ya sean tratados una o dos veces al día, comparado con adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

En estudios de toxicidad aguda en animales, la administración de dosis muy elevadas de lamivudina no produjo toxicidad en ningún órgano. No se han identificado signos o síntomas específicos después de tal sobredosis con lamivudina, aparte de los enumerados como reacciones adversas.

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: Antivirales para uso sistémico, nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa reversa, código ATC: J05AF05.

Mecanismo de acción

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.

Eficacia clínica y seguridad 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 2 se resumen los últimos resultados del ensayo según el estado del mutante YMDD.

Tabla 2: Resultados de eficacia de 5 años según el estado de YMDD (Estudio asiático) NUCB3018

<i>Estado VHB mutante YMDD</i>	Pacientes, % (n°)			
	YMDD ¹		Non-YMDD ¹	
Seroconversión de HBeAg				
• Todos los pacientes	38	(15/40)	72	(13/18)
• ALT basal ≤ 1 x LSN ²	9	(1/11)	33	(2/6)
• ALT basal > 2 x LSN	60	(9/15)	100	(11/11)
ADN de VHB no detectable				
	5	(2/40)	6	(1/18)
• Basal ³	8	(2/25)	0	
• Semana 260 ⁴	92	(23/25)	100	(4/4)
negativo	0		0	
positivo < nivel basal				
positivo > nivel basal				
Normalización ALT				
	28	(11/40)	33	(6/18)
	73	(29/40)	67	(12/18)
• Basal normal por encima de lo normal	46	(13/28)	50	(2/4)
	21	(6/28)	0	
• Semana 260 normal por encima de lo	32	(9/28)	50	(2/4)

normal < nivel basal por encima de lo normal > nivel basal		
--	--	--

- 1 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
- 2 Límite normal superior
- 3 Ensayo de hibridación en solución Abbott Genostics (LLOD $< 1,6$ pg/ml)
- 4 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 3 se muestra una comparación de las elevaciones de ALT post-tratamiento 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 3: 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 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT \geq 2 x valor basal; y bilirubina >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. Dado el riesgo del mutante YMDD del VHB, el mantenimiento de la monoterapia con lamivudina no es apropiada en pacientes con niveles de ADN del VHB detectables a 24 semanas de tratamiento o menos (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 log₁₀ copias/ml en comparación con un aumento medio de 0,3 log₁₀ 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 log₁₀ 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_{max}) hasta las concentraciones séricas máximas (C_{max}) es de aproximadamente una hora. A dosis terapéuticas, es

decir, 100 mg una vez al día, la C_{max} es del orden de 1,1-1,5 $\mu\text{g/ml}$ siendo los niveles mínimos de 0,015-0,020 $\mu\text{g/ml}$.

La administración de lamivudina con alimentos dio lugar a un retraso de t_{max} y a una C_{max} 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.

Biotransformación

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 18 a 19 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 ancianos, 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. Con las dosis más altas, se observaron efectos menores sobre los indicadores de la función hepática y renal, junto a 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.

Un estudio de fertilidad realizado en ratas, ha mostrado que lamivudina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad de machos o hembras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Isomaltosa (E953)

Crospovidona A

Estearato de magnesio (E572)

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

Polisorbato 80 (E433)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Estuches conteniendo blísters de Alu/PVC-Alu-OPA– 30 comprimidos

Frasco de HDPE con cierre a prueba de niños – 30 comprimidos

Pueden no estar comercializados todos los tamaños de envases.

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 la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona-España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

78776

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

Mayo 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (<http://www.aemps.gob.es/>).