

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epivir 150 mg comprimidos recubiertos con película

Epivir 300 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Epivir 150 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de lamivudina.

Epivir 300 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de lamivudina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Epivir 150 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película.

Comprimido blanco, con forma de rombo, ranurado, grabado en las dos caras con “GX CJ7”.

Epivir 300 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película.

Comprimido gris, con forma de rombo y grabado en una cara con “GX EJ7”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Epivir está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado para el tratamiento de adultos y niños infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar por un médico con experiencia en el manejo de la infección por el VIH.

Epivir se puede administrar con o sin alimentos.

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

Epivir 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).

Alternativamente, para pacientes que no pueden tragar comprimidos, los comprimidos pueden triturarse y añadirse a una pequeña cantidad de comida semi-sólida 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 Epivir es de 300 mg al día. Esta dosis puede ser administrada 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)

Se recomienda ajustar la dosis de Epivir comprimidos de acuerdo a las franjas de peso.

Niños entre un peso mayor o igual a 20 kg y menos de 25 kg: La dosis recomendada es de 225 mg al día. Puede administrarse como 75 mg (medio comprimido de 150 mg) tomado por la mañana y 150 mg (un comprimido entero de 150 mg) tomado por la noche ó 225 mg (un comprimido y medio de 150 mg) una vez al día.

Niños entre un peso de 14 kg y menos de 20 kg: La dosis recomendada es de 150 mg al día. Se puede administrar como 75 mg (medio comprimido de 150 mg) tomado dos veces al día o directamente 150 mg (un comprimido entero de 150 mg) tomado una vez al día.

Los 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 Epivir 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 de moderada a grave, debido al descenso del aclaramiento. Por ello, en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min se debe ajustar la dosis usando la presentación de solución oral de Epivir (ver tablas).

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

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Primera dosis	Dosis de mantenimiento
≥50	300 mg o 150 mg	300 mg una vez al día 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 hay datos disponibles sobre el uso de lamivudina en niños con insuficiencia renal. Basándonos en la asunción de que el aclaramiento de creatinina y lamivudina están correlacionados de forma similar tanto en los niños como en los adultos, se recomienda que la dosis en niños con insuficiencia renal se reduzca de acuerdo a su aclaramiento de creatinina en la misma proporción que en adultos. En pacientes pediátricos con insuficiencia renal, Epivir 10 mg/ml solución oral puede ser la formulación más apropiada para conseguir la dosis de mantenimiento recomendada.

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

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Primera dosis	Dosis de mantenimiento
≥50	8 mg/kg o 4 mg/kg	8 mg/kg una vez al día 4 mg/kg dos veces al día
30 a <50	4 mg/kg	4 mg/kg una vez al día
15 a <30	4 mg/kg	2,6 mg/kg una vez al día
5 a <15	4 mg/kg	1,3 mg/kg una vez al día
<5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg una vez al día

Insuficiencia hepática: Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave muestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada significativamente por la disfunción hepática. De acuerdo a estos datos, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, si no va acompañada de una insuficiencia 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

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.

No se recomienda el uso de Epivir como monoterapia.

Alteración 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 (ver sección 4.2).

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 Epivir o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el 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 el VIH subyacente. El tratamiento con Eпивir deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anormalidades de laboratorio indicativos de pancreatitis.

Disfunción mitocondrial tras la exposición in utero: Los análogos de nucleósidos y nucleótidos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Peso y parámetros metabólicos: Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por el 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 síntoma 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.

Enfermedad hepática: Si se utiliza lamivudina concomitantemente para el tratamiento del VIH y de la hepatitis B, se dispone de información adicional relacionada con el empleo de lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B en la ficha técnica de Zeffix.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con un tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la correspondiente información de producto para estos fármacos.

Si se interrumpe el tratamiento con Eпивir en pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB, ya que la retirada del tratamiento con lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis (véase la ficha técnica de Zeffix).

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anormalidades de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si

existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento (ver sección 4.8).

Población pediátrica: en un estudio realizado en pacientes pediátricos (ver sección 5.1 ensayo ARROW), se notificaron tasas más bajas de supresión virológica y mayor frecuencia de resistencia viral en los niños que recibieron la solución oral de Epivir en comparación con los que recibieron la formulación en comprimidos. Siempre que sea posible se recomienda que los niños tomen preferiblemente la formulación de Epivir en comprimidos.

Osteonecrosis: Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, 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.

Interacciones medicamentosas: Epivir no se debe tomar con ningún 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).

4.5 Interacción 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.

La administración de 160 mg de trimetoprim/800 mg de sulfametoxazol da lugar a un aumento en un 40 % de la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprim; el componente sulfametoxazol no interaccionó. No obstante, a menos que el paciente tenga una alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina (ver sección 4.2). Lamivudina carece de efecto sobre la farmacocinética de trimetoprim 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. trimetoprim. Otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan parcialmente por este mecanismo, no mostrando interaccionar 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 $C_{\text{máx}}$ (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 (ver sección 5.2).

Debido a similitudes, Epivir no se debe administrar de forma concomitante con otros análogos de citidina, como emtricitabina. Por otro lado, Epivir no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina (ver sección 4.4).

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 (ver sección 4.4).

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

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. Epivir 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.

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 lactantes 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 el VIH con Epivir.

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 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) 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 el 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 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: análogo de nucleósido, código ATC: J05A F05.

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 inhibidora 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. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina y zidovudina).

Resistencia

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 escasos 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 mutante 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 conocidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y hacia una gran variedad de células progenitoras de médula ósea *in vitro*.

Eficacia clínica y seguridad

En ensayos clínicos, lamivudina en combinación con zidovudina ha demostrado una reducción en la carga viral VIH-1 e incrementos en el recuento de células CD4. Los datos correspondientes a los parámetros de eficacia indican que lamivudina en combinación con zidovudina da lugar a una reducción significativa del riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad.

Los estudios clínicos evidencian que lamivudina más zidovudina retrasa la aparición de aislados resistentes a zidovudina en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo.

Lamivudina ha sido extensamente empleada como parte del tratamiento antirretroviral combinado junto a otros agentes antirretrovirales de la misma clase (INTI) o de diferentes clases (IPs, no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa).

La evidencia clínica de un ensayo en pacientes pediátricos que recibieron lamivudina con otros medicamentos antirretrovirales (abacavir, nevirapina/efavirenz o zidovudina) ha demostrado que el perfil de resistencia observado en pacientes pediátricos es similar al observado en adultos, en cuanto a las sustituciones genotípicas detectadas y su frecuencia relativa.

Los niños que recibieron lamivudina en solución oral junto con otras soluciones orales de antirretrovirales en los ensayos clínicos desarrollaron resistencia viral con más frecuencia que los niños que recibieron comprimidos (ver la descripción de la experiencia clínica en población pediátrica (ensayo ARROW) y sección 5.2).

El tratamiento antirretroviral múltiple que incluye lamivudina ha sido eficaz en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve) así como en pacientes que presentan virus con la mutación M184V.

Continúa investigándose la relación entre la sensibilidad *in vitro* del VIH a lamivudina y su respuesta clínica al tratamiento que contienen lamivudina.

Lamivudina a dosis de 100 mg una vez al día también se ha mostrado eficaz para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el VHB (para detalles de los estudios clínicos, véase la ficha técnica de Zeffix). Sin embargo, para el tratamiento de la infección por el VIH únicamente ha mostrado eficacia una dosis diaria de lamivudina de 300 mg (en combinación con otros agentes antirretrovirales).

No se ha estudiado específicamente lamivudina en pacientes VIH co-infectados con VHB.

Administración una vez al día (300 mg una vez al día): un estudio clínico ha demostrado no-inferioridad entre las pautas de Epivir una vez al día y Epivir dos veces al día. Estos resultados se obtuvieron en una población tratada por primera vez, que constaba principalmente de pacientes infectados por el VIH asintomáticos (estadío A según el CDC).

Población pediátrica

Dentro de un ensayo aleatorio, controlado, multicéntrico de pacientes pediátricos infectados por el VIH se llevó a cabo una comparación aleatoria de un régimen posológico que incluía una toma al día frente dos tomas al día de abacavir y lamivudina. En el ensayo ARROW (COL105677) participaron 1.206 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 3 meses y los 17 años de edad, a los que se les administró una pauta posológica en base a su peso, tal y como recomiendan las pautas de tratamiento de la Organización Mundial de la Salud (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*).

Después de 36 semanas en un régimen que incluía lamivudina y abacavir dos veces al día, 669 sujetos elegibles fueron asignados al azar para continuar bien con un régimen de dos tomas al día o bien para cambiar a un régimen de abacavir y lamivudina de una vez al día durante por lo menos 96 semanas. Cabe destacar, que en este estudio no existen datos clínicos disponibles en niños menores de un año de edad. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Respuesta virológica basada en menos de 80 copias/ml de ARN VIH-1 plasmático en la semana 48 y en la semana 96 del régimen de una vez al día frente al régimen aleatorizado de abacavir + lamivudina dos veces al día de ARROW (observado en análisis)

	Dos veces al día N (%)	Una vez al día N (%)
Semana 0 (Después ≥ 36 semanas de tratamiento)		
ARN VIH-1 en plasma <80 c/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-4,8% (IC 95% -11,5% a +1,9%); p=0,16	
Semana 48		
ARN VIH-1 en plasma <80 c/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-1,6% (IC 95% -8,4% a +5,2%); p=0,65	
Semana 96		
ARN VIH-1 en plasma <80 c/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-2,3% (IC 95% -9,3% a +4,7%); p=0,52	

En un estudio farmacocinético (PENTA 15) cuatro sujetos menores de 12 meses de edad virológicamente controlados cambiaron la pauta posológica de abacavir y lamivudina solución oral de dos veces al día a una vez al día. Tres sujetos tuvieron una carga viral indetectable y uno tuvo 900 copias/ml de ARN-VIH en la semana 48. No se observaron problemas de seguridad en estos sujetos.

El grupo que recibió abacavir y lamivudina una vez al día demostró ser no inferior al grupo que recibió abacavir y lamivudina dos veces al día de acuerdo al margen de no inferioridad especificado previamente de -12%, para la variable principal de menos de 80 c/mL en la semana 48, así como en la semana 96 (variable secundaria) y todos los demás umbrales probados (<200c/mL, <400c/mL, <1.000c/mL), los cuales cayeron todos dentro de este margen de no inferioridad. Las pruebas de heterogeneidad de una vez frente a dos veces al día de los análisis de subgrupos, demostraron un efecto no significativo de sexo, edad o carga viral en la asignación al azar. Las conclusiones apoyaron la no inferioridad independientemente del método de análisis.

En el momento de la aleatorización de la posología de una vez al día vs dos veces al día (Semana 0), aquellos pacientes que habían recibido formulaciones en comprimidos tuvieron una mayor tasa de

supresión de carga viral que los que recibieron cualquier formulación en solución oral en cualquier momento. Estas diferencias se observaron en cada uno de los diferentes grupos de edad estudiados. Esta diferencia en las tasas de supresión entre comprimidos y soluciones se prolongó hasta la Semana 96 con la dosificación de una vez al día.

Proporciones de sujetos en la asignación aleatoria de Abacavir + Lamivudina una vez al día versus dos veces al día de ARROW con ARN VIH-1 plasmático < 80 copias/ml: Análisis de subgrupos por formulación

	Dos veces al día ARN VIH-1 plasmático <80 c/ml: n/N (%)	Una vez al día ARN VIH-1 plasmático <80 c/ml: n/N (%)
Semana 0 (después de 36 semanas de tratamiento)		
Cualquier pauta posológica en solución en cualquier momento	14/26 (54)	15/30 (50)
Toda pauta posológica basada únicamente en comprimidos	236/305 (77)	222/305 (73)
Semana 96		
Cualquier pauta posológica en solución en cualquier momento	13/26 (50)	17/30 (57)
Toda pauta posológica basada únicamente en comprimidos	221/300 (74)	213/301 (71)

Se realizaron análisis de resistencia genotípica en muestras con ARN VIH-1 plasmático > 1.000 copias/ml. Se detectaron más casos de resistencia entre pacientes que habían recibido lamivudina en solución, en combinación con otras soluciones de antirretrovirales, en comparación con aquellos que recibieron dosis similares de formulación en comprimidos. Esto es consistente con las menores tasas de supresión antiviral observadas en estos pacientes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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 ($t_{m\acute{a}x}$) hasta las concentraciones séricas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ 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_{∞} , $C_{m\acute{a}x}$, y $t_{m\acute{a}x}$. La administración de Eпивir comprimidos es bioequivalente a Eпивir solución oral en adultos respecto al AUC_{∞} y $C_{m\acute{a}x}$. Se han observado diferencias en la absorción entre adultos y poblaciones pediátricas (ver Poblaciones especiales).

La administración de lamivudina con alimentos da lugar a un retraso de la $t_{m\acute{a}x}$ y a una menor $C_{m\acute{a}x}$ (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 calidad farmacéutica, por lo que no se espera que pueda

alterar la eficacia clínica. Esta conclusión se basa en los datos físicoquímicos 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 escasos 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 Epivir administrados una vez al día, en estado estacionario, son farmacocinéticamente equivalentes, a 150 mg de Epivir administrados dos veces al día en lo que respecta a la AUC₂₄ y C_{max} del trifostato intracelular, en 60 voluntarios sanos adultos.

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. El régimen posológico recomendado para pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min se indica en la sección de posología (ver sección 4.2).

Una interacción con trimetoprim, 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 (ver secciones 4.5 y 4.2). La administración de cotrimoxazol con lamivudina a pacientes con alteración renal deberá evaluarse cuidadosamente.

Poblaciones especiales

Niños: La biodisponibilidad absoluta de lamivudina (aproximadamente 58-66%) se redujo en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. En niños, la administración de comprimidos administrados de forma concomitante con otros antirretrovirales en comprimidos provoca mayores AUC_∞ y C_{max} de lamivudina en plasma que cuando se administra la solución oral de forma concomitante con otros antirretrovirales en solución oral.

Los niños que reciben la solución oral de lamivudina de acuerdo a la pauta posológica recomendada logran una exposición plasmática a lamivudina dentro del rango de valores observado en adultos. Los niños que reciben comprimidos orales de lamivudina de acuerdo a la pauta posológica recomendada

logran una mayor exposición plasmática a lamivudina que los niños que reciben la solución oral, debido a que con los comprimidos se administran mayores dosis mg/kg y la formulación en comprimidos tiene una mayor biodisponibilidad (ver sección 4.2). Los estudios farmacocinéticos en pediatría han demostrado, tanto con la solución oral como con los comprimidos, que la dosis administrada una vez al día y la dosis administrada dos veces al día proporcionan un AUC₀₋₂₄ equivalente, para una misma dosis total diaria.

Existen escasos datos farmacocinéticos para pacientes menores de tres meses de edad. En neonatos de una semana de edad, el aclaramiento de lamivudina oral se redujo en comparación con pacientes pediátricos, y probablemente sea debido a que tienen una función renal inmadura y una absorción variable. Por ello, para lograr una exposición similar que en adultos y en pacientes pediátricos, una dosis apropiada para neonatos es de 4mg/kg/día.

Los valores de filtración glomerular sugieren que para lograr una exposición similar que en adultos y en pacientes pediátricos, una dosis apropiada para niños de seis semanas de edad y mayores podría ser 8 mg/kg/día.

Los datos farmacocinéticos derivados de 3 estudios farmacocinéticos (PENTA 13, PENTA 15 y subestudio ARROW PK) incluyeron niños menores de 12 años de edad. Los datos se muestran en la tabla siguiente:

Resumen del AUC (0-24) (µg.h/mL) de lamivudina en plasma en estado de estacionario y las comparaciones estadísticas para administraciones orales de una vez y dos veces al día a través de estudios

Estudio	Grupo de edad	Media geométrica de un régimen de lamivudina de 8 mg/kg una vez al día (IC 95%)	Media geométrica de un régimen de lamivudina de 4 mg/kg dos veces al día (IC 95%)	Ratio Medio GLS comparando una vez frente dos veces al día (IC 90%)
Parte 1 Subestudio ARROW PK	De 3 a 12 años (N=35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	De 2 a 12 años (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	De 3 a 36 meses (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

En el estudio PENTA 15, las medias geométricas del AUC (0-24) (IC 95%) de lamivudina en plasma de los 4 sujetos menores de 12 meses de edad que cambiaron de un régimen posológico de dos veces al día a una vez al día (ver sección 5.1) fueron 10,31 (6,26; 17,0) µg.h/mL en el régimen de una vez al día y 9,24 (4,66; 18,3) µg.h/mL en el régimen de dos veces al día.

Embarazo: Tras la administración oral, la farmacocinética de lamivudina en mujeres que están al final del embarazo es parecida a mujeres que no están embarazadas.

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 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.

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

Epivir 150 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina (E460),
Carboximetilalmidón sódico,
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular del comprimido:

Hipromelosa (E464),
Dióxido de titanio (E171),
Macrogol,
Polisorbato 80

Epivir 300 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina (E460),
Carboximetilalmidón sódico,
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular del comprimido:

Hipromelosa (E464),
Dióxido de titanio (E171),
Óxido de hierro negro (E172),
Macrogol,
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

Epivir 150 mg comprimidos recubiertos con película

Frascos de PEAD (polietileno de alta densidad): 5 años

Blíster PVC/lámina de aluminio: 2 años

Epivir 300 mg comprimidos recubiertos con película

Frascos de PEAD (polietileno de alta densidad): 3 años

Blíster PVC/lámina de aluminio: 2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Epivir 150 mg comprimidos recubiertos con película

Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con un cierre a prueba de niños o blísteres de PVC/lámina de aluminio, ambos conteniendo 60 comprimidos.

Epivir 300 mg comprimidos recubiertos con película

Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con un cierre a prueba de niños o blísteres de PVC/lámina de aluminio, ambos conteniendo 30 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Epivir 150 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/96/015/001 (Frasco)

EU/1/96/015/004 (Blíster)

Epivir 300 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/96/015/003 (Frasco)

EU/1/96/015/005 (Blíster)

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

Epivir 150 mg comprimidos recubiertos con película

Fecha de la primera autorización: 8 de agosto 1996

Fecha de la revalidación: 28 julio 2006

Epivir 300 mg comprimidos recubiertos con película

Fecha de la primera autorización: 15 de noviembre 2001

Fecha de la revalidación: 28 julio 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la pagina web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epivir 10 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución oral contiene 10 mg de lamivudina.

Excipientes:

Sacarosa 20 % (3g/15 ml)

Parahidroxibenzoato de metilo

Parahidroxibenzoato de propilo

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución transparente que varía de incolora a color amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Epivir está indicado en el tratamiento antirretroviral combinado para el tratamiento de adultos y niños infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar por un médico con experiencia en el manejo de la infección por el VIH.

Epivir se puede administrar con o sin alimentos.

Epivir también está disponible en comprimidos para pacientes que pesen al menos 14 kg (ver sección 4.4).

Para los pacientes que no pueden tragar los comprimidos, éstos se pueden machacar y añadir a una pequeña cantidad de líquido o alimento semi-sólido y ser ingeridos inmediatamente (ver sección 5.2).

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

La dosis recomendada de Epivir es de 300 mg al día. Esta dosis puede ser administrada como 150 mg (15 ml) dos veces al día o como 300 mg (30 ml) una vez al día (ver sección 4.4).

Niños (con un peso menor de 25 kg)

Los niños a partir de un año de edad: La dosis recomendada es de 4 mg/kg dos veces al día o 8 mg/kg una vez al día hasta una dosis diaria total máxima de 300 mg (30 ml).

Los niños a partir de tres meses hasta un año de edad: La dosis recomendada es de 4 mg/kg dos veces al día. Si no fuera posible un régimen de dos tomas al día, se podría considerar un régimen de una vez al día (8 mg/kg/día). Se debe tener en cuenta que los datos para el régimen de una vez al día son muy escasos en esta población (ver las secciones 4.4, 5.1 y 5.2).

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 de moderada a grave, debido al descenso del aclaramiento. Por ello, se debe ajustar la dosis (ver tablas).

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

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Primera dosis	Dosis de mantenimiento
≥50	300 mg (30 ml)	300 mg (30 ml) una vez al día
	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) dos veces al día
30-<50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) una vez al día
15 a <30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) una vez al día
5 a <15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) una vez al día
<5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) una vez al día

No hay datos disponibles sobre el uso de lamivudina en niños con insuficiencia renal. Basándonos en la asunción de que el aclaramiento de creatinina y lamivudina están correlacionados de forma similar tanto en los niños como en los adultos, se recomienda que la dosis en niños con insuficiencia renal se reduzca de acuerdo a su aclaramiento de creatinina en la misma proporción que en adultos. En pacientes pediátricos con insuficiencia renal, Epivir 10 mg/ml solución oral puede ser la formulación más apropiada para conseguir la dosis de mantenimiento recomendada.

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

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Primera dosis	Dosis de mantenimiento
≥50	8 mg/kg	8 mg/kg una vez al día
	4 mg/kg	4 mg/kg dos veces al día
30 a <50	4 mg/kg	4 mg/kg una vez al día
15 a <30	4 mg/kg	2,6 mg/kg una vez al día
5 a <15	4 mg/kg	1,3 mg/kg una vez al día
<5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg una vez al día

Insuficiencia hepática: Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave muestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada significativamente por la disfunción hepática. De acuerdo a estos datos, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, si no va acompañada de una insuficiencia 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

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.

No se recomienda el uso de Epivir como monoterapia.

Se advertirá a los pacientes diabéticos que cada dosis (150 mg = 15 ml) contiene 3 g de sacarosa.

Alteración 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 (ver sección 4.2).

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 Epivir o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por el 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 el VIH subyacente. El tratamiento con Epivir deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anomalías de laboratorio indicativas de pancreatitis.

Disfunción mitocondrial tras la exposición in utero: Los análogos de nucleósidos y nucleótidos pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con la estavudina, la didanosina y la zidovudina. Ha habido informes de disfunción mitocondrial en bebés VIH negativo expuestos *in utero* y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos concernieron predominantemente al tratamiento con regímenes que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas fueron trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Se han notificado raramente trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente no se sabe si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto *in utero* a análogos de nucleós(t)idos que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente hallazgos neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Peso y parámetros metabólicos: Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles

de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Síndrome de Reconstitución Inmune: Cuando se instaure un tratamiento antirretroviral combinado (TARC), en pacientes infectados por el 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 síntoma 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.

Enfermedad hepática: Si se utiliza lamivudina concomitantemente para el tratamiento del VIH y de la hepatitis B, se dispone de información adicional relacionada con el empleo de lamivudina en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B en la ficha técnica de Zeffix.

Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con tratamiento antirretroviral combinado tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor consúltese también la correspondiente información de producto para estos fármacos.

Si se interrumpe el tratamiento con Epivir en pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis B, se recomienda realizar un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de los marcadores de la replicación del VHB, ya que la retirada del tratamiento con lamivudina puede dar lugar a una exacerbación aguda de la hepatitis (véase la ficha técnica de Zeffix).

En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, existe un incremento en la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deberían ser controlados de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento (ver sección 4.8).

Excipientes: Los pacientes diabéticos deben saber que cada dosis (150 mg=15 ml) contiene 3 g de sacarosa.

Los pacientes con rara intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Epivir contiene parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo. Esto puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Población pediátrica: en un estudio realizado en pacientes pediátricos (ver sección 5.1 ensayo ARROW), se notificaron tasas más bajas de supresión virológica y mayor frecuencia de resistencia viral en los niños que recibieron la solución oral de Epivir en comparación con los que recibieron la formulación en comprimidos. Siempre que sea posible se recomienda que los niños tomen preferiblemente la formulación de Epivir en comprimidos.

Osteonecrosis: Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, 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.

Epivir no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina o medicamentos que contengan emtricitabina (ver sección 4.5).

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

4.5 Interacción 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.

La administración de 160 mg de trimetoprim/800 mg de sulfametoxazol da lugar a un aumento en un 40 % de la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprim; el componente sulfametoxazol no interaccionó. No obstante, a menos que el paciente tenga una alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina (ver sección 4.2). Lamivudina carece de efecto sobre la farmacocinética de trimetoprim 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. trimetoprim. Otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan parcialmente por este mecanismo, no mostrando interaccionar 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 (ver sección 5.2).

Debido a similitudes, Epivir no se debe administrar de forma concomitante con otros análogos de citidina, como emtricitabina. Por otro lado, Epivir no se debe tomar con ningún otro medicamento que contenga lamivudina (ver sección 4.4).

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 (ver sección 4.4).

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

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. Epivir 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.

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 lactantes 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 el VIH con Epivir.

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 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 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.

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) 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 el 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 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 nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: análogo de nucleósido, código ATC: J05A F05.

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. No se observaron efectos antagónicos *in vitro* con lamivudina y otros antirretrovirales (agentes probados: abacavir, didanosina, nevirapina y zidovudina).

Resistencia

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 escasos 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 mutante 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 conocidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y hacia una gran variedad de células progenitoras de médula ósea *in vitro*.

Eficacia clínica y seguridad

En ensayos clínicos, lamivudina en combinación con zidovudina ha demostrado una reducción en la carga viral VIH-1 e incrementos en el recuento de células CD4. Los datos correspondientes a los parámetros de eficacia indican que lamivudina en combinación con zidovudina da lugar a una reducción significativa del riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad.

Los estudios clínicos evidencian que lamivudina más zidovudina retrasa la aparición de aislados resistentes a zidovudina en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo.

Lamivudina ha sido extensamente empleada como parte del tratamiento antirretroviral combinado junto a otros agentes antirretrovirales de la misma clase (INTI) o de diferentes clases (IPs, no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa).

La evidencia clínica de un ensayo en pacientes pediátricos que recibieron lamivudina con otros medicamentos antirretrovirales (abacavir, nevirapina/efavirenz o zidovudina) ha demostrado que el perfil de resistencia observado en pacientes pediátricos es similar al observado en adultos, en cuanto a las sustituciones genotípicas detectadas y su frecuencia relativa.

Los niños que recibieron lamivudina en solución oral junto con otras soluciones orales de antirretrovirales en los ensayos clínicos desarrollaron resistencia viral con más frecuencia que los niños que recibieron comprimidos (ver la descripción de la experiencia clínica en población pediátrica (ensayo ARROW) y sección 5.2).

El tratamiento antirretroviral múltiple que incluye lamivudina ha sido eficaz en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve) así como en pacientes que presentan virus con la mutación M184V.

Continúa investigándose la relación entre la sensibilidad *in vitro* del VIH a lamivudina y su respuesta clínica al tratamiento que contienen lamivudina.

Lamivudina a dosis de 100 mg una vez al día también se ha mostrado eficaz para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el VHB (para detalles de los estudios clínicos, véase la ficha técnica de Zeffix). Sin embargo, para el tratamiento de la infección por el VIH únicamente ha mostrado eficacia una dosis diaria de lamivudina de 300 mg (en combinación con otros agentes antirretrovirales).

No se ha estudiado específicamente lamivudina en pacientes VIH co-infectados con VHB.

Administración una vez al día (300 mg una vez al día): un estudio clínico ha demostrado no inferioridad entre las pautas de Epivir una vez al día y Epivir dos veces al día. Estos resultados se obtuvieron en una población tratada por primera vez, que constaba principalmente de pacientes infectados por el VIH asintomáticos (estadío A según el CDC).

Población pediátrica

Dentro de un ensayo aleatorio, controlado, multicéntrico de pacientes pediátricos infectados por el VIH se llevó a cabo una comparación aleatoria de un régimen posológico que incluía una toma al día frente dos tomas al día de abacavir y lamivudina. En el ensayo ARROW (COL105677) participaron 1.206 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 3 meses y los 17 años de edad, a los que se les administró una pauta posológica en base a su peso, tal y como recomiendan las pautas de tratamiento de la Organización Mundial de la Salud (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*).

Después de 36 semanas en un régimen que incluía lamivudina y abacavir dos veces al día, 669 sujetos elegibles fueron asignados al azar para continuar bien con un régimen de dos tomas al día o bien para cambiar a un régimen de abacavir y lamivudina de una vez al día durante por lo menos 96 semanas. Cabe destacar, que en este estudio no existen datos clínicos disponibles en niños menores de un año de edad. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

Respuesta virológica basada en menos de 80 copias/ml de ARN VIH-1 plasmático en la semana 48 y en la semana 96 del régimen de una vez al día frente al régimen aleatorizado de abacavir + lamivudina dos veces al día de ARROW (observado en análisis)

	Dos veces al día N (%)	Una vez al día N (%)
Semana 0 (Después ≥36 semanas de tratamiento)		
ARN VIH-1 en plasma <80 c/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-4,8% (IC 95% -11,5% a +1,9%); p=0,16	
Semana 48		
ARN VIH-1 en plasma <80 c/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-1,6% (IC 95% -8,4% a +5,2%); p=0,65	
Semana 96		
ARN VIH-1 en plasma <80 c/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Diferencia de riesgo (una vez al día-dos veces al día)	-2,3% (IC 95% -9,3% a +4,7%); p=0,52	

En un estudio farmacocinético (PENTA 15) cuatro sujetos menores de 12 meses de edad virológicamente controlados cambiaron la pauta posológica de abacavir y lamivudina solución oral de dos veces al día a una vez al día. Tres sujetos tuvieron una carga viral indetectable y uno tuvo 900 copias/ml de ARN-VIH en la semana 48. No se observaron problemas de seguridad en estos sujetos.

El grupo que recibió abacavir y lamivudina una vez al día demostró ser no inferior al grupo que recibió abacavir y lamivudina dos veces al día de acuerdo al margen de no inferioridad especificado previamente de -12%, para la variable principal de menos de 80 c/mL en la semana 48, así como en la semana 96 (variable secundaria) y todos los demás umbrales probados (<200c/mL, <400c/mL, <1.000c/mL), los cuales cayeron todos dentro de este margen de no inferioridad. Las pruebas de heterogeneidad de una vez frente a dos veces al día de los análisis de subgrupos, demostraron un efecto no significativo de sexo, edad o carga viral en la asignación al azar. Las conclusiones apoyaron la no inferioridad independientemente del método de análisis.

En el momento de la aleatorización de la posología de una vez al día vs dos veces al día (Semana 0), aquellos pacientes que habían recibido formulaciones en comprimidos tuvieron una mayor tasa de supresión de carga viral que los que recibieron cualquier formulación en solución oral en cualquier momento. Estas diferencias se observaron en cada uno de los diferentes grupos de edad estudiados. Esta diferencia en las tasas de supresión entre comprimidos y soluciones se prolongó hasta la Semana 96 con la dosificación de una vez al día.

Proporciones de sujetos en la asignación aleatoria de Abacavir + Lamivudina una vez al día versus dos veces al día de ARROW con ARN VIH-1 plasmático < 80 copias/ml: Análisis de subgrupos por formulación

	Dos veces al día ARN VIH-1 plasmático <80 c/ml: n/N (%)	Una vez al día ARN VIH-1 plasmático <80 c/ml: n/N (%)
Semana 0 (después de 36 semanas de tratamiento)		
Cualquier pauta posológica en solución en cualquier momento	14/26 (54)	15/30 (50)
Toda pauta posológica basada únicamente en comprimidos	236/305 (77)	222/305 (73)
Semana 96		
Cualquier pauta posológica en solución en cualquier momento	13/26 (50)	17/30 (57)
Toda pauta posológica basada únicamente en comprimidos	221/300 (74)	213/301 (71)

Se realizaron análisis de resistencia genotípica en muestras con ARN VIH-1 plasmático > 1.000 copias/ml. Se detectaron más casos de resistencia entre pacientes que habían recibido lamivudina en solución, en combinación con otras soluciones de antirretrovirales, en comparación con aquellos que recibieron dosis similares de formulación en comprimidos. Esto es consistente con las menores tasas de supresión antiviral observadas en estos pacientes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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 ($t_{m\acute{a}x}$) hasta las concentraciones séricas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ medias (CV) en el estado de equilibrio de lamivudina en plasma son de 1,2 $\mu\text{g/ml}$ (24 %) y 0,09 $\mu\text{g/ml}$ (27 %), respectivamente. El AUC medio (CV) durante un intervalo de dosificación de 12 horas es de 4,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (18 %). A una dosis terapéutica de 300 mg una vez al día, la $C_{m\acute{a}x}$ y la $C_{m\acute{i}n}$ medias (CV) en el estado de equilibrio y el AUC a las 24 horas son de 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (26 %), 0,04 $\mu\text{g/ml}$ (34 %) y 8,9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %), respectivamente.

La administración de lamivudina con alimentos da lugar a un retraso de la $t_{m\acute{a}x}$ y a una menor $C_{m\acute{a}x}$ (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 calidad farmacéutica, por lo que no se espera que pueda alterar la eficacia clínica. Esta conclusión se basa en los datos físicoquímicos 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 escasos 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 trifosfato intracelular, presenta una semivida terminal prolongada en la célula (de 16 a 19 horas) en comparación con la semivida de lamivudina en plasma (de 5 a 7 horas). Se ha demostrado que 300 mg de Eпивir administrados una vez al día, en estado estacionario, son farmacocinéticamente equivalentes, a 150 mg de Eпивir administrados dos veces al día con respecto a los valores de AUC_{24} y C_{max} de trifosfato intracelular, en 60 voluntarios sanos adultos.

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. El régimen posológico recomendado para pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min se indica en la sección de posología (ver sección 4.2).

Una interacción con trimetoprim, 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 (ver secciones 4.5 y 4.2). La administración de cotrimoxazol con lamivudina a pacientes con alteración renal deberá evaluarse cuidadosamente.

Poblaciones especiales

Niños: La biodisponibilidad absoluta de lamivudina (aproximadamente 58-66%) se redujo en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. En niños, la administración de comprimidos administrados de forma concomitante con otros antirretrovirales en comprimidos provoca mayores AUC_{∞} y C_{max} de lamivudina en plasma que cuando se administra la solución oral de forma concomitante con otros antirretrovirales en solución oral.

Los niños que reciben la solución oral de lamivudina de acuerdo a la pauta posológica recomendada logran una exposición plasmática a lamivudina dentro del rango de valores observado en adultos. Los niños que reciben comprimidos orales de lamivudina de acuerdo a la pauta posológica recomendada logran una mayor exposición plasmática a lamivudina que los niños que reciben la solución oral, debido a que con los comprimidos se administran mayores dosis mg/kg y la formulación en comprimidos tiene una mayor biodisponibilidad (ver sección 4.2). Los estudios farmacocinéticos en pediatría han demostrado, tanto con la solución oral como con los comprimidos, que la dosis administrada una vez al día y la dosis administrada dos veces al día proporcionan un AUC_{0-24} equivalente, para una misma dosis total diaria.

Existen escasos datos farmacocinéticos para pacientes menores de tres meses de edad. En neonatos de una semana de edad, el aclaramiento de lamivudina oral se redujo en comparación con pacientes pediátricos, y probablemente sea debido a que tienen una función renal inmadura y una absorción variable. Por ello, para lograr una exposición similar que en adultos y en pacientes pediátricos, una dosis apropiada para neonatos es de 4mg/kg/día.

Los valores de filtración glomerular sugieren que para lograr una exposición similar que en adultos y en pacientes pediátricos, una dosis apropiada para niños de seis semanas de edad y mayores podría ser 8 mg/kg/día.

Los datos farmacocinéticos derivados de 3 estudios farmacocinéticos (PENTA 13, PENTA 15 y subestudio ARROW PK) incluyeron niños menores de 12 años de edad. Los datos se muestran en la tabla siguiente:

Resumen del AUC (0-24) (µg.h/mL) de lamivudina en plasma en estado de estacionario y las comparaciones estadísticas para administraciones orales de una vez y dos veces al día a través de estudios

Estudio	Grupo de edad	Media geométrica de un régimen de lamivudina de 8 mg/kg una vez al día (IC 95%)	Media geométrica de un régimen de lamivudina de 4 mg/kg dos veces al día (IC 95%)	Ratio Medio GLS comparando una vez frente dos veces al día (IC 90%)
Parte 1 Subestudio ARROW PK	De 3 a 12 años (N=35)	13,0 (11,4; 14,9)	12,0 (10,7; 13,4)	1,09 (0,979; 1,20)
PENTA 13	De 2 a 12 años (N=19)	9,80 (8,64; 11,1)	8,88 (7,67; 10,3)	1,12 (1,03; 1,21)
PENTA 15	De 3 a 36 meses (N=17)	8,66 (7,46; 10,1)	9,48 (7,89; 11,40)	0,91 (0,79; 1,06)

En el estudio PENTA 15, las medias geométricas del AUC (0-24) (IC 95%) de lamivudina en plasma de los 4 sujetos menores de 12 meses de edad que cambiaron de un régimen posológico de dos veces al día a una vez al día (ver sección 5.1) fueron 10,31 (6,26; 17,0) µg.h/mL en el régimen de una vez al día y 9,24 (4,66; 18,3) µg.h/mL en el régimen de dos veces al día.

Embarazo: Tras la administración oral, la farmacocinética de lamivudina en mujeres que están al final del embarazo es parecida a mujeres que no están embarazadas.

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 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.

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

Sacarosa 20 % (3g/15 ml)
Parahidroxibenzoato de metilo
Parahidroxibenzoato de propilo
Acido cítrico anhidro
Propilenglicol
Citrato de sodio
Sabor Artificial a Fresa
Sabor Artificial a Plátano
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Desechar la solución oral transcurrido un mes desde que se abrió por primera vez.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases con 240 ml de solución oral dentro de un frasco blanco de polietileno de alta densidad (PEAD) con un cierre a prueba de niños. El envase también incluye una jeringa-adaptador de polietileno y una jeringa de 10 ml para la dosificación oral, compuesta por un cilindro de polipropileno (con graduaciones en ml) y un émbolo de polietileno.

Se incluye una jeringa para administración oral para medir con exactitud la dosis prescrita de solución oral. En el envase figuran las instrucciones de uso.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/015/002

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

Fecha de la primera autorización: 8 de agosto 1996
Fecha de la revalidación: 28 julio 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la pagina web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Comprimidos recubiertos con película:

Glaxo Operations UK Limited
(operando como Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street, Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Reino Unido.

o

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polonia

Solución oral:

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Alemania.

Glaxo Operations UK Ltd (operando como GlaxoWellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle, Co. Durham DL12 8DT, Reino Unido

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto, sección 4.2)

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE DEL FRASCO X 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA (150 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epivir 150 mg comprimidos recubiertos con película
Lamivudina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene
150 mg de lamivudina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película
Comprimidos ranurados

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/015/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

epivir 150 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO X 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA (150 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epivir 150 mg comprimidos recubiertos con película
Lamivudina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene
150 mg de lamivudina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película
Comprimidos ranurados

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/015/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DEL BLÍSTER X 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA (150 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epivir 150 mg comprimidos recubiertos con película
Lamivudina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene
150 mg de lamivudina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/015/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

epivir 150 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epivir 150 mg comprimidos

Lamivudina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE FRASCO PARA LA SOLUCIÓN ORAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epivir 10 mg/ml solución oral
Lamivudina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución oral contiene 10 mg de lamivudina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Este medicamento también contiene azúcar, conservantes: parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Contenido del frasco:
240 ml de solución oral

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C

Desechar transcurrido un mes desde que se abrió por primera vez

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/015/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

epivir 10 mg/ml

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA FRASCO PARA LA SOLUCIÓN ORAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epivir 10 mg/ml solución oral
Lamivudina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución oral contiene 10 mg de lamivudina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Este medicamento también contiene azúcar, conservantes: parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Contenido del frasco:
240 ml de solución oral

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C

Desechar transcurrido un mes desde que se abrió por primera vez

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/015/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ESTUCHE FRASCO X 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA (300 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epivir 300 mg comprimidos recubiertos con película
Lamivudina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene
300 mg de lamivudina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/015/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

epivir 300 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA FRASCO X 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA (300 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epivir 300 mg comprimidos recubiertos con película
Lamivudina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene
300 mg de lamivudina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/015/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACION EN BRAILLE

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DEL BLÍSTER X 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA (300 mg)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epivir 300 mg comprimidos recubiertos con película
Lamivudina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene
300 mg de lamivudina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

12. NÚMERO DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/015/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

epivir 300 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Epivir 300 mg comprimidos

Lamivudina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ViiV Healthcare UK Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD {MM/AAAA}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Epivir 150 mg comprimidos recubiertos con película *lamivudina*

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Epivir y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Epivir
3. Cómo tomar Epivir
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Epivir
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Epivir y para qué se utiliza

Epivir se utiliza en el tratamiento de la infección producida por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en adultos y niños.

El principio activo de Epivir es lamivudina. Epivir es un tipo de medicamento conocido como un antirretroviral. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs)*.

Epivir no cura completamente la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en el organismo y la mantiene en un nivel bajo. También aumenta el número de células CD4 en sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que desempeñan una importante función ayudando a su organismo a luchar contra la infección.

No todo el mundo responde al tratamiento con Epivir de la misma manera. Su médico controlará la eficacia de su tratamiento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Epivir

No tome Epivir

- si es **alérgico** a lamivudina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Consulte a su médico si piensa que ésto le afecta.

Tenga especial cuidado con Epivir

Algunas personas que toman Epivir u otra combinación para el tratamiento de infecciones por el VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- si alguna vez ha tenido una **enfermedad hepática**, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar Epivir sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar)
- si tiene un **sobrepeso** importante (especialmente si es mujer)
- **si usted o su hijo tiene una enfermedad renal**, su dosis puede ser modificada.

Consulte a su médico si padece alguna de estas circunstancias. Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento. **Para más información ver sección 4.**

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras esté tomando Epivir.

Lea la información sobre “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH” en la sección 4 de este prospecto.

Proteja a otras personas

La infección por el VIH se transmite por mantener contacto sexual con alguien que padezca la infección o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo.

Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas.

Uso de Epivir con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los medicamentos a base de plantas y los adquiridos sin receta.

Recuerde informar a su médico o farmacéutico si empieza a tomar un nuevo medicamento mientras está tomando Epivir.

Los siguientes medicamentos no se deben usar junto con Epivir:

- otros medicamentos que contengan lamivudina (usados para tratar la **infección por el VIH** o la **infección por el virus de la hepatitis B**)
- emtricitabina (usado para tratar la **infección por el VIH**)
- altas dosis de **cotrimoxazol** (asociación de trimetoprim y sulfametoxazol), un antibiótico
- cladribina (utilizada para tratar la **leucemia de células pilosas**).

Informe a su médico si está siendo tratado con alguno de estos medicamentos.

Embarazo

Si está embarazada, si se queda embarazada, o si está planeando quedarse embarazada hable con su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar Epivir tanto para usted como para su bebé.

Epivir y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo.

Si ha estado tomando Epivir durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron NRTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

Lactancia

Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna.

Una pequeña cantidad de los componentes de Epivir también puede pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho, o está pensado hacerlo:

Consulte con su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Epivir afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas.

3. Cómo tomar Epivir

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Trague los comprimidos de Epivir con un poco de agua. Epivir puede tomarse con o sin alimentos.

Si no puede tragar los comprimidos enteros, puede partílos y mezclarlos con una pequeña cantidad de comida o bebida; tome toda la dosis inmediatamente.

Mantenga un contacto regular con su médico

Epivir ayuda a controlar su enfermedad. Necesitará tomarlo todos los días para evitar que su enfermedad empeore. Cabe la posibilidad de que usted desarrolle otras infecciones y enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Permanezca en contacto con su médico y no deje de tomar Epivir sin hablar primero con su médico.

Cuánto tomar

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

La dosis habitual de Epivir es de 300 mg al día. Se puede tomar como un comprimido de 150 mg dos veces al día (dejando aproximadamente 12 horas entre cada toma), o como dos comprimidos de 150 mg una vez al día, según le indique su médico.

Los niños que pesen entre al menos 20 kg y menos de 25 kg:

La dosis habitual de Epivir es de 225 mg al día. Puede darse 75 mg (medio comprimido de 150 mg) por la mañana y 150 mg (un comprimido entero) por la tarde, o 225 mg (un comprimido y medio de 150 mg) una vez al día, según le indique su médico.

Los niños que pesen entre al menos 14 kg y menos de 20 kg:

La dosis habitual de Epivir es de 150 mg al día. Se puede tomar como 75 mg (medio comprimido de 150 mg) dos veces al día (dejando aproximadamente 12 horas entre cada toma), o 150 mg (un comprimido de 150 mg) una vez al día, según le indique su médico.

También se encuentra disponible como una solución oral para el tratamiento de niños mayores de tres meses y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos o que necesiten una dosis menor de la habitual.

Si usted o su hijo tiene un problema renal, su dosis puede ser modificada.

Consulte a su médico si ésto le afecta a usted o a su hijo.

Si toma más Epivir del que debe

Si accidentalmente toma más Epivir del que debe, es poco probable que cause problemas graves. Si toma más del que debiera, comuníquese a su médico o farmacéutico, o póngase para más información en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano.

Si olvida tomar Epivir

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y luego continúe con su tratamiento habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. Posibles efectos adversos

Durante el tratamiento frente al VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos frente al VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando esté en tratamiento frente al VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de Epivir o de otros medicamentos que esté tomando, o si es debido a un efecto propio de la enfermedad producida por el VIH. **Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.**

Además de los efectos adversos listados a continuación para Epivir, se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento combinado frente al VIH.

Es importante que lea la información bajo el epígrafe “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH”.

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** pacientes:

- dolor de cabeza
- malestar (*náuseas*)
- vómitos
- diarrea
- dolor de estómago
- cansancio, falta de energía
- fiebre (temperatura elevada)
- sensación de malestar general
- dolores musculares y molestias
- dolor de las articulaciones
- dificultad para conciliar el sueño (*insomnio*)
- tos
- nariz irritada o con exceso de secreción nasal
- erupción cutánea
- pérdida de cabello (*alopecia*).

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 100** pacientes:

Los efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- una disminución en el número de células implicadas en la coagulación de sangre (*trombocitopenia*)
- recuento bajo de glóbulos rojos (*anemia*) o recuento bajo de glóbulos blancos (*neutropenia*)
- aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado.

Efectos adversos raros

Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000** pacientes:

- reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara, lengua o garganta que puede causar dificultad al tragar o respirar
- inflamación del páncreas (*pancreatitis*)
- rotura del tejido muscular
- alteraciones hepáticas, tales como ictericia, aumento del tamaño del hígado, hígado graso, inflamación (*hepatitis*).

Un efecto adverso raro que puede aparecer en los análisis de sangre es:

- aumento de una enzima llamada *amilasa*.

Efectos adversos muy raros

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10.000** pacientes:

- acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre)
- hormigueo o entumecimiento de los brazos, piernas, manos o pies.

Un efecto adverso muy raro que puede aparecer en los análisis de sangre es:

- fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos (*aplasia pura de glóbulos rojos*).

Si sufre efectos adversos

Informe a su médico o farmacéutico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH

Los tratamientos combinados, como Epivir, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento frente al VIH.

Exacerbación de infecciones antiguas

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen sistemas inmunológicos débiles y más probabilidad de sufrir infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando estas personas comienzan el tratamiento, se pueden encontrar con que infecciones antiguas, que estaban ocultas, se reagudizan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son debidos probablemente a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que les permite combatir estas infecciones.

Además de estas infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad en las manos y en los pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad; por favor, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Si aprecia cualquier síntoma de infección mientras está tomando Epivir:

Informe a su médico inmediatamente. No tome ningún otro medicamento para la infección sin que su médico se lo aconseje.

Puede tener problemas con sus huesos

Algunos pacientes que reciben un tratamiento combinado frente al VIH pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada *osteonecrosis*. Con esta enfermedad, parte del tejido óseo muere debido a una reducción del aporte de sangre al hueso. Las personas tienen más probabilidad de padecer esta enfermedad:

- si han estado tomando un tratamiento combinado durante un largo periodo de tiempo
- si también toman unos medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si tienen sobrepeso.

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

- rigidez en las articulaciones
- dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla u hombro)
- dificultad de movimiento.

Si nota cualquiera de estos síntomas:

Informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Epivir

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja.

No conservar Epivir a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Epivir

El principio activo es lamivudina.

Los demás componentes son:

- *Núcleo del comprimido*: celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico (sin gluten), estearato de magnesio
- *cubierta pelicular del comprimido*: hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol y polisorbato 80.

Aspecto de Epivir y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Epivir 150 mg se suministran en frascos de polietileno blanco o blíster que contienen 60 comprimidos. Los comprimidos son blancos, ranurados, tienen forma de rombo y llevan grabado en ambas caras el código “GXCJ7”.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Responsable de la fabricación

Glaxo Operations UK Limited
(operando como Glaxo Wellcome
Operations)
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Reino Unido

o

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polonia

Titular de la Autorización de Comercialización

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: +385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viivhealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL,
LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Prospecto: Información para el usuario

Epivir 10 mg/ml solución oral *lamivudina*

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Epivir y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Epivir
3. Cómo tomar Epivir
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Epivir
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Epivir y para qué se utiliza

Epivir se utiliza en el tratamiento de la infección producida por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en adultos y niños.

El principio activo de Epivir es lamivudina. Epivir es un tipo de medicamento conocido como un antirretroviral. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs)*.

Epivir no cura completamente la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en el organismo y la mantiene en un nivel bajo. También aumenta el número de células CD4 en sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que desempeñan una importante función ayudando a su organismo a luchar contra la infección.

No todo el mundo responde al tratamiento con Epivir de la misma manera. Su médico controlará la eficacia de su tratamiento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Epivir

No tome Epivir

- si es **alérgico** a lamivudina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Consulte a su médico si piensa que ésto le afecta.

Tenga especial cuidado con Epivir

Algunas personas que toman Epivir u otra combinación para el tratamiento de infecciones por el VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- si alguna vez ha tenido una **enfermedad hepática**, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar Epivir sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar)
- si tiene un **sobrepeso** importante (especialmente si es mujer)
- **si usted o su hijo tiene una enfermedad renal**, su dosis puede ser modificada.

Consulte a su médico si padece alguna de estas circunstancias. Puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento. **Para más información ver sección 4.**

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras esté tomando Epivir.

Lea la información sobre “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH” en la sección 4 de este prospecto.

Proteja a otras personas

La infección por el VIH se transmite por mantener contacto sexual con alguien que padezca la infección o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo.

Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas.

Uso de Epivir con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los medicamentos a base de plantas y los adquiridos sin receta.

Recuerde informar a su médico o farmacéutico si empieza a tomar un nuevo medicamento mientras está tomando Epivir.

Los siguientes medicamentos no se deben usar junto con Epivir:

- otros medicamentos que contengan lamivudina (usados para tratar la **infección por el VIH** o la **infección por el virus de la hepatitis B**)
- emtricitabina (usado para tratar la **infección por el VIH**)
- altas dosis de **cotrimoxazol** (asociación de trimetoprim y sulfametoxazol), un antibiótico
- cladribina (utilizada para tratar la **leucemia de células pilosas**).

Informe a su médico si está siendo tratado con alguno de estos medicamentos.

Embarazo

Si está embarazada, si se queda embarazada, o si está planeando quedarse embarazada, hable con su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar Epivir tanto para usted como para su bebé.

Epivir y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo. **Si ha estado tomando Epivir** durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron NRTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

Lactancia

Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna.

Una pequeña cantidad de los componentes de Epivir también puede pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho, o está pensado hacerlo:

Consulte con su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Epivir afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Epivir

Si usted es diabético, tenga en cuenta que cada dosis (150 mg=15 ml) contiene 3 g de azúcar.

Epivir contiene sacarosa. Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar Epivir. La sacarosa puede ser perjudicial para los dientes.

Epivir también contiene conservantes (*parahidroxibenzoatos*) que pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

3. Cómo tomar Epivir

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Epivir puede tomarse con o sin alimentos.

Mantenga un contacto regular con su médico

Epivir ayuda a controlar su enfermedad. Necesitará tomarlo todos los días para evitar que su enfermedad empeore. Cabe la posibilidad de que usted desarrolle otras infecciones y enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Permanezca en contacto con su médico y no deje de tomar Epivir sin hablar primero con su médico.

Cuánto tomar

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

La dosis habitual de Epivir es de 30 ml (300 mg) al día. Puede tomarse como 15 ml (150 mg) dos veces al día (dejando aproximadamente 12 horas entre cada toma), o como 30 ml (300 mg) una vez al día.

Niños a partir de 3 meses de edad con un peso menor de 25 kg

La dosis depende del peso corporal del niño. La dosis habitual de Epivir es de 4 mg/kg dos veces al día (dejando aproximadamente 12 horas entre cada toma), o de 8 mg/kg una vez al día, hasta una dosis diaria total máxima de 300 mg al día.

Utilizar la jeringa dosificadora para administración oral que se suministra con el envase para medir su dosis con exactitud.

1. **Quite la tapa del frasco.** Póngala en un lugar seguro.
2. Mientras sujeta firmemente el frasco, **introduzca el adaptador de plástico en el cuello del frasco.**
3. **Inserte la jeringa** firmemente en el adaptador.
4. Dé la vuelta al frasco.
5. **Tire del émbolo de la jeringa** hasta obtener la primera parte de la dosis completa.
6. Vuelva a girar el frasco a su posición correcta y **retire la jeringa** del adaptador.
7. **Coloque la jeringa en la boca**, colocando el extremo de la jeringa hacia el interior de su mejilla. **Empuje despacio el émbolo**, dando tiempo para tragar el medicamento. **No** introduzca la solución de forma demasiado brusca hacia el interior de la garganta, ya que podría atragantarse.
8. **Repita los pasos 3 a 7** de la misma forma hasta que haya tomado la dosis completa. *Por ejemplo, si su dosis es de 15 ml, necesitará tomar una jeringa y media de medicamento.*
9. **Saque la jeringa del frasco y lávela** bien con agua limpia. Deje que se seque completamente antes de usarla de nuevo.
10. **Cierre bien el frasco** con la tapa, dejando el adaptador dentro.

Si usted o su hijo tiene un problema renal, su dosis puede ser modificada.

Consulte a su médico si se encuentra en esta situación.

Si toma más Epivir del que debe

Si accidentalmente toma más Epivir del que debe, es poco probable que le cause problemas graves. Si toma más del que debiera, comuníquese a su médico o farmacéutico, o póngase para más información en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano.

Si olvida tomar Epivir

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y luego continúe con su tratamiento habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. Posibles efectos adversos

Durante el tratamiento frente al VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos frente al VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando esté en tratamiento frente al VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de Epivir o de otros medicamentos que esté tomando, o si es debido a un efecto propio de la enfermedad producida por el VIH. **Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.**

Además de los efectos adversos listados a continuación para Epivir, se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento combinado frente al VIH.

Es importante que lea la información bajo el epígrafe “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH”.

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** pacientes:

- dolor de cabeza
- malestar (*náuseas*)
- vómitos
- diarrea
- dolor de estómago
- cansancio, falta de energía
- fiebre (temperatura elevada)
- sensación de malestar general
- dolores musculares y molestias
- dolor de las articulaciones
- dificultad para conciliar el sueño (*insomnio*)
- tos
- nariz irritada o con exceso de secreción nasal
- erupción cutánea
- pérdida de cabello (*alopecia*).

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 100** pacientes:

Los efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- una disminución en el número de células implicadas en la coagulación de sangre (*trombocitopenia*)
- recuento bajo de glóbulos rojos (*anemia*) o recuento bajo de glóbulos blancos (*neutropenia*)
- aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado.

Efectos adversos raros

Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000** pacientes:

- reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara, lengua o garganta que puede causar dificultad al tragar o respirar
- inflamación del páncreas (*pancreatitis*)
- rotura del tejido muscular
- alteraciones hepáticas, tales como ictericia, aumento del tamaño del hígado o hígado graso, inflamación (*hepatitis*).

Un efecto adverso raro que puede aparecer en los análisis de sangre es:

- aumento de una enzima llamada *amilasa*.

Efectos adversos muy raros

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10.000** pacientes:

- acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre)
- hormigueo o entumecimiento de los brazos, piernas, manos o pies.

Un efecto adverso muy raro que puede aparecer en los análisis de sangre es:

- fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos (*aplasia pura de glóbulos rojos*).

Si sufre efectos adversos

Informe a su médico o farmacéutico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH

Los tratamientos combinados, como Epivir, pueden causar que otros trastornos se desarrollan durante el tratamiento frente al VIH.

Exacerbación de infecciones antiguas

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen sistemas inmunológicos débiles y más probabilidad de sufrir infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando estas personas comienzan el tratamiento, se pueden encontrar con que infecciones antiguas, que estaban ocultas, se reagudizan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son debidos probablemente a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que les permite combatir estas infecciones.

Además de estas infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad en las manos y en los pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad; por favor, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Si aprecia cualquier síntoma de infección mientras está tomando Epivir:

Informe a su médico inmediatamente. No tome ningún otro medicamento para la infección sin que su médico se lo aconseje.

Puede tener problemas con sus huesos

Algunos pacientes que reciben un tratamiento combinado frente al VIH pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada *osteonecrosis*. Con esta enfermedad, parte del tejido óseo muere debido a una reducción del aporte de sangre al hueso. Las personas tienen más probabilidad de padecer esta enfermedad:

- si han estado tomando un tratamiento combinado durante un largo periodo de tiempo
- si también toman unos medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si tienen sobrepeso.

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

- rigidez en las articulaciones
- dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla u hombro)
- dificultad de movimiento.

Si nota cualquiera de estos síntomas:

Informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la

comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Epivir

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja.

Desechar transcurrido un mes desde que se abrió por primera vez.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Epivir

El principio activo es lamivudina.

Los demás componentes son: azúcar (sacarosa 3 g/15 ml), parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, ácido cítrico anhidro, citrato de sodio, propilenglicol, agua, sabores artificiales a fresa y plátano.

Aspecto de Epivir y contenido del envase

Epivir solución oral se suministra en un frasco blanco de polietileno que contiene 240 ml de solución. En el estuche se incluyen una jeringa dosificadora para administración oral y un adaptador de plástico para el frasco.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Responsable de la fabricación

Aspen Bad Oldesloe GmbH
Industriestrasse 32-36
23843 Bad Oldesloe
Alemania

Glaxo Operations UK Ltd
(operando como Glaxo Wellcome
Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Co. Durham DL12 8DT
Reino Unido

Titular de la Autorización de Comercialización

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
vii.v.med.info@viihealthcare.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viihealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viihealthcare.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: +385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viihealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL,
LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
vii.v.fi.pt@viihealthcare.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Prospecto: Información para el usuario

Epivir 300 mg comprimidos recubiertos con película *lamivudina*

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Epivir y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Epivir
3. Cómo tomar Epivir
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Epivir
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Epivir y para qué se utiliza

Epivir se utiliza en el tratamiento de la infección producida por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) en adultos y niños.

El principio activo de Epivir es lamivudina. Epivir es un tipo de medicamento conocido como un antirretroviral. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs)*.

Epivir no cura completamente la infección por el VIH; reduce la cantidad de virus en el organismo y la mantiene en un nivel bajo. También aumenta el número de células CD4 en sangre. Las células CD4 son un tipo de glóbulos blancos que desempeñan una importante función ayudando a su organismo a luchar contra la infección.

No todo el mundo responde al tratamiento con Epivir de la misma manera. Su médico controlará la eficacia de su tratamiento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Epivir

No tome Epivir

- si es **alérgico** a lamivudina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Consulte a su médico si piensa que ésto le afecta.

Tenga especial cuidado con Epivir

Algunas personas que toman Epivir u otra combinación para el tratamiento de infecciones por el VIH tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

- si alguna vez ha tenido una **enfermedad hepática**, incluyendo hepatitis B o C (si tiene hepatitis B no deje de tomar Epivir sin el consejo de su médico, ya que podría empeorar)
- si tiene un **sobrepeso** importante (especialmente si es mujer)
- **si tiene una enfermedad renal**, su dosis puede ser modificada.

Consulte a su médico si padece alguna de estas circunstancias. Usted puede necesitar pruebas adicionales, incluyendo análisis de sangre, mientras toma este medicamento. **Para más información ver sección 4.**

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por el VIH desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras esté tomando Epivir.

Lea la información sobre “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH” en la sección 4 de este prospecto.

Proteja a otras personas

La infección por el VIH se transmite por mantener contacto sexual con alguien que padezca la infección o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca el riesgo.

Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para evitar infectar a otras personas.

Uso de Epivir con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los medicamentos a base de plantas y los adquiridos sin receta.

Recuerde informar a su médico o farmacéutico si empieza a tomar un nuevo medicamento mientras está tomando Epivir.

Los siguientes medicamentos no se deben usar junto con Epivir:

- otros medicamentos que contengan lamivudina (usados para tratar la **infección por el VIH** o la **infección por el virus de la hepatitis B**)
- emtricitabina (usado para tratar la **infección por el VIH**)
- altas dosis de **cotrimoxazol** (asociación de trimetoprim y sulfametoxazol), un antibiótico
- cladribina (utilizada para tratar la **leucemia de células pilosas**).

Informe a su médico si está siendo tratado con alguno de estos medicamentos.

Embarazo

Si está embarazada, si se queda embarazada, o si está planeando quedarse embarazada hable con su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar Epivir tanto para usted como para su bebé.

Epivir y medicamentos similares pueden causar efectos adversos en los bebés durante el embarazo. **Si ha estado tomando Epivir** durante su embarazo, su médico puede solicitar que se haga análisis de sangre periódicos y otras pruebas diagnósticas para controlar el desarrollo de su niño. En niños cuyas madres tomaron NRTIs durante el embarazo, el beneficio de la protección frente al VIH fue mayor que el riesgo de que se produjeran efectos adversos.

Lactancia

Las mujeres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a sus hijos, porque la infección por el VIH puede pasar al bebé a través de la leche materna.

Una pequeña cantidad de los componentes de Epivir también puede pasar a la leche materna.

Si está dando el pecho, o está pensado hacerlo:

Consulte con su médico inmediatamente.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Epivir afecte a su capacidad para conducir o usar máquinas.

3. Cómo tomar Epivir

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Trague los comprimidos de Epivir, con un poco de agua. Epivir puede tomarse con o sin alimentos.

Si no puede tragar los comprimidos enteros, puede partílos y mezclarlos con una pequeña cantidad de comida o bebida; tome toda la dosis inmediatamente.

Mantenga un contacto regular con su médico

Epivir ayuda a controlar su enfermedad. Necesitará tomarlo todos los días para evitar que su enfermedad empeore. Cabe la posibilidad de que usted desarrolle otras infecciones y enfermedades asociadas con la infección por el VIH.

Permanezca en contacto con su médico y no deje de tomar Epivir sin hablar primero con su médico.

Cuánto tomar

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

La dosis habitual es un comprimido de 300 mg una vez al día.

Epivir también está disponible en comprimidos de 150 mg para el tratamiento de niños a partir de 3 meses de edad con un peso menor de 25 kg.

También se encuentra disponible como una solución oral para el tratamiento de niños mayores de tres meses y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos o que necesiten una dosis menor de la habitual.

Si tiene un problema renal, su dosis puede ser modificada.

Consulte a su médico si ésto le afecta.

Si toma más Epivir del que debe

Si accidentalmente toma más Epivir del que debe, es poco probable que cause problemas graves. Si toma más del que debiera, comuníquese a su médico o farmacéutico, o póngase para más información en contacto con el servicio de urgencias del hospital más cercano.

Si olvida tomar Epivir

Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde y luego continúe con su tratamiento habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. Posibles efectos adversos

Durante el tratamiento frente al VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces a los medicamentos frente al VIH por sí mismos. Su médico le controlará estos cambios.

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando esté en tratamiento frente al VIH, puede ser difícil diferenciar si un síntoma es un efecto adverso de Epivir o de otros medicamentos que esté tomando, o si es debido a un efecto propio de la enfermedad producida por el VIH. **Por ello, es muy importante que informe a su médico sobre cualquier cambio en su salud.**

Además de los efectos adversos listados a continuación para Epivir, se pueden desarrollar otros trastornos durante el tratamiento combinado frente al VIH.

Es importante que lea la información bajo el epígrafe “Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH”.

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10** pacientes:

- dolor de cabeza
- malestar (*náuseas*)
- vómitos
- diarrea
- dolor de estómago

- cansancio, falta de energía
- fiebre (temperatura elevada)
- sensación de malestar general
- dolores musculares y molestias
- dolor de las articulaciones
- dificultad para conciliar el sueño (*insomnio*)
- tos
- nariz irritada o con exceso de secreción nasal
- erupción cutánea
- pérdida de cabello (*alopecia*).

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 100** pacientes:

Los efectos adversos poco frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre son:

- una disminución en el número de células implicadas en la coagulación de sangre (*trombocitopenia*)
- recuento bajo de glóbulos rojos (*anemia*) o recuento bajo de glóbulos blancos (*neutropenia*)
- aumento del nivel de enzimas producidas por el hígado.

Efectos adversos raros

Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000** pacientes:

- reacción alérgica grave que causa hinchazón de la cara, lengua o garganta que puede causar dificultad al tragar o respirar
- inflamación del páncreas (*pancreatitis*)
- rotura del tejido muscular
- alteraciones hepáticas, tales como ictericia, aumento del tamaño del hígado, hígado graso, inflamación (*hepatitis*).

Un efecto adverso raro que puede aparecer en los análisis de sangre es:

- aumento de una enzima llamada *amilasa*.

Efectos adversos muy raros

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10.000** pacientes:

- acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre)
- hormigueo o entumecimiento de los brazos, piernas, manos o pies.

Un efecto adverso muy raro que puede aparecer en los análisis de sangre es:

- fallo de la médula ósea en producir nuevos glóbulos rojos (*aplasia pura de glóbulos rojos*).

Si sufre efectos adversos

Informe a su médico o farmacéutico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

Otros posibles efectos adversos del tratamiento combinado frente al VIH

Los tratamientos combinados, como Epivir, pueden causar que otros trastornos se desarrollen durante el tratamiento frente al VIH.

Exacerbación de infecciones antiguas

Las personas con infección avanzada por el VIH (SIDA) tienen sistemas inmunológicos débiles y más probabilidad de sufrir infecciones graves (*infecciones oportunistas*). Cuando estas personas comienzan el tratamiento, se pueden encontrar con que infecciones antiguas, que estaban ocultas, se reagudizan, causando signos y síntomas de inflamación. Estos síntomas son debidos probablemente a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, que les permite combatir estas infecciones.

Además de estas infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por el VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad en

las manos y en los pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad; por favor, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Si aprecia cualquier síntoma de infección mientras está tomando Epivir

Informe a su médico inmediatamente. No tome ningún otro medicamento para la infección sin que su médico se lo aconseje.

Puede tener problemas con sus huesos

Algunos pacientes que reciben un tratamiento combinado frente al VIH pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada *osteonecrosis*. Con esta enfermedad, parte del tejido óseo muere debido a una reducción del aporte de sangre al hueso. Las personas tienen más probabilidad de padecer esta enfermedad:

- si han estado tomando un tratamiento combinado durante un largo periodo de tiempo
- si también toman unos medicamentos antiinflamatorios llamados corticosteroides
- si beben alcohol
- si su sistema inmunitario está muy debilitado
- si tienen sobrepeso.

Los signos de la osteonecrosis incluyen:

- rigidez en las articulaciones
- dolor y molestias (especialmente en cadera, rodilla u hombro)
- dificultad de movimiento.

Si nota cualquiera de estos síntomas:

Informe a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Epivir

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja.

No conservar Epivir a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Epivir

El principio activo es lamivudina.

Los demás componentes son:

- *Núcleo del comprimido*: celulosa microcristalina, carboximetilalmidón sódico (sin gluten), estearato de magnesio
- *cubierta pelicular del comprimido*: hipromelosa, dióxido de titanio, óxido de hierro negro (E172), macrogol, polisorbato 80.

Aspecto Epivir y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Epivir 300 mg se suministran en frascos de polietileno blanco o blíster que contienen 30 comprimidos. Los comprimidos son grises, tienen forma de rombo y llevan grabado en una cara el código “GXEJ7”.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Responsable de la fabricación

Glaxo Operations UK Limited
(operando como Glaxo Wellcome
Operations)
Priory Street
Ware
Herts SG12 0DJ
Reino Unido

Titular de la Autorización de Comercialización

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Reino Unido

o

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polonia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare sprl/bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viihealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viihealthcare.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: +385 1 6051 999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l.
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL,
LDA.
Tel: + 351 21 094 08 01
vii.v.fi.pt@vii.vhealthcare.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>