ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zeffix 100 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lamivudina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos de color caramelo, recubiertos con película, con forma de cápsulas, biconvexos, de unas dimensiones aproximadamente de 11 mm x 5 mm y marcados "GX CG5" en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

- enfermedad hepática descompensada en combinación con un segundo agente sin resistencia cruzada a lamivudina (ver sección 4.2).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos
La dosis recomendada de Zeffix es de 100 mg una vez al día.

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

Duración del tratamiento
Se desconoce la duración óptima del tratamiento.

- En pacientes con hepatitis B crónica (HBC) HBeAg positivos, sin cirrosis, debe administrarse el tratamiento durante al menos 6-12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBeAg (pérdida de HBeAg y ADN del VHB con detección de HBeAc) con el fin de reducir el riesgo de recaída virológica, o continuar hasta que tenga lugar la seroconversión de HBsAg o haya pérdida de eficacia (ver sección 4.4). El ALT sérico y los niveles del ADN del VHB deben

ser controlados regularmente después de la discontinuación de tratamiento para percatarse de cualquier recaída virológica tardía.

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

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
Las concentraciones séricas de lamivudina (AUC) aumentan en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave debido a una disminución del aclaramiento renal. Por lo tanto, debe reducirse la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto. Cuando se requieran dosis inferiores a 100 mg, debe utilizarse Zeffix solución oral (ver Tabla 1 a continuación).

Tabla 1: Posología de Zeffix en pacientes con aclaramiento renal disminuido.

Aclaramiento de creatinina ml/min	**Primera dosis de Zeffix solución oral***	**Dosis de mantenimiento una vez al día**
30 a < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 a < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 a < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

*Zeffix solución oral conteniendo 5 mg/ml de lamivudina.

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

Insuficiencia hepática
Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos con enfermedad hepática en fase terminal a la espera de trasplante, demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática. Según estos datos no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, a menos que esté acompañada de insuficiencia renal.

Coinfección con el VIH
Para el tratamiento de pacientes coinfectados por el VIH y que estén recibiendo o esté previsto que reciban un tratamiento antirretroviral combinado que incluya lamivudina, se debe utilizar la dosis de lamivudina prescrita para la infección por el VIH (generalmente 150 mg/dos veces al día en combinación con otros antirretrovirales).

Pacientes de edad avanzada
En los pacientes de edad avanzada, el envejecimiento con la correspondiente disminución de la función renal no tiene efecto clínicamente significativo en la exposición a lamivudina, excepto en pacientes con un aclaramiento de creatinina de < 50 ml/min.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zeffix en lactantes, niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.4 y 5.1, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral.
Zeffix puede tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Exacerbaciones de la hepatitis

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

Con el tratamiento prolongado, se han identificado subpoblaciones virales del VHB con una sensibilidad reducida a lamivudina (mutante YMDD del VHB). En algunos pacientes el desarrollo del mutante YMDD del VHB puede dar lugar a exacerbación de la hepatitis, detectada principalmente por elevaciones de ALT sérica y reaparición del ADN del VHB (ver sección 4.2). En pacientes con el mutante YMDD del VHB, se debe considerar el cambio o la adición de un agente alternativo que no tenga resistencia cruzada a lamivudina en base a las guías terapéuticas (ver sección 5.1).

Exacerbaciones tras la interrupción del tratamiento
Se ha observado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes que han interrumpido el tratamiento para la hepatitis B y normalmente se detecta por elevaciones de ALT sérica y reaparición del ADN del VHB. En los ensayos Fase III controlados con seguimiento sin tratamiento activo, la incidencia de elevaciones de ALT tras el tratamiento (más de 3 veces la línea basal), fue mayor en los pacientes tratados con lamivudina (21 %) comparada con los que recibieron placebo (8 %). Sin embargo, la proporción de pacientes que tuvieron elevaciones post-tratamiento asociadas a un aumento en la bilirrubina fue baja y similar en ambos brazos (ver Tabla 3 en la sección 5.1). Para los pacientes tratados con lamivudina, la mayoría de las elevaciones de ALT post-tratamiento tuvieron lugar entre las semanas 8 y 12 tras el tratamiento. La mayoría de los acontecimientos han sido autolimitados, aunque se produjeron algunas muertes. Si se interrumpe el tratamiento con Zeffix, los pacientes deben controlarse periódicamente tanto desde el punto de vista clínico, como a través de la evaluación de las

pruebas de la función hepática en suero (niveles de ALT y bilirrubina) durante al menos cuatro meses y posteriormente según esté clínicamente indicado.

Exacerbaciones en pacientes con cirrosis descompensada
Los receptores de trasplante y los pacientes con cirrosis descompensada presentan un mayor riesgo de replicación viral activa. Debido a la reducción de la función hepática en estos pacientes, la reactivación de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina o la pérdida de eficacia durante el tratamiento puede inducir una descompensación grave e incluso mortal. En estos pacientes se debería controlar los parámetros clínicos, virológicos y serológicos asociados a la hepatitis B, funciones renal y hepática y respuesta antiviral durante el tratamiento (al menos cada mes) y, si se interrumpe el tratamiento por alguna razón, durante al menos 6 meses después del tratamiento. Los parámetros de laboratorio a controlar deberían incluir (como mínimo) ALT en suero, bilirrubina, albúmina, nitrógeno ureico en sangre, creatinina y carga viral: antígeno/anticuerpo VHB y, si es posible, concentraciones séricas de ADN del VHB. Los pacientes que experimenten signos de insuficiencia hepática durante o después del tratamiento deben ser controlados con más frecuencia cuando sea conveniente.

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

Disfunción mitocondrial

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

Población pediátrica

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

Hepatitis Delta o hepatitis C

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

Tratamientos inmunodepresores

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

Monitorización

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

Coinfección con el VIH

Para el tratamiento de pacientes coinfectados por el VIH y que estén recibiendo o esté previsto que reciban un tratamiento antirretroviral combinado que incluya lamivudina, se debe utilizar la dosis de lamivudina prescrita para la infección por el VIH (generalmente 150 mg/dos veces al día en combinación con otros antirretrovirales).

La dosis habitual de 100 mg de lamivudina utilizada para el tratamiento del VHB no es adecuada para los pacientes infectados por el VIH o coinfectados con el VHB y el VIH. Si se prescribe la dosis de lamivudina recomendada para el tratamiento del VHB en pacientes VIH positivos que desconocen su condición o no tratan su infección, es probable que se produzca una rápida aparición de resistencia del VIH y se limiten las opciones de tratamiento debido a que se utilice una dosis subterapéutica y al uso inadecuado de la monoterapia para el tratamiento del VIH. Antes de iniciar el tratamiento con lamivudina para el VHB, se debe ofrecer asesoramiento y pruebas de detección del VIH a todos los pacientes y de forma periódica durante el tratamiento.

Transmisión de la hepatitis B

Se dispone de información limitada sobre la transmisión materno fetal del virus de la hepatitis B en mujeres embarazadas que estén en tratamiento con lamivudina. Se deben seguir los procedimientos estándar recomendados de inmunización frente al virus de la hepatitis B en niños.

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

Interacciones con otros medicamentos

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

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

Excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

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

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

No es probable que sustancias que hayan demostrado excretarse principalmente bien por la vía aniónica orgánica activa o por filtración glomerular, den lugar a interacciones clínicamente significativas con lamivudina.

La administración de trimetoprima/sulfametoxazol 160 mg/800 mg incrementó la exposición a lamivudina en alrededor de un 40 %. Lamivudina no ejerció ningún efecto sobre la farmacocinética de

trimetoprima o sulfametoxazol. No obstante, a menos que el paciente presente insuficiencia renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina.

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

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

Emtricitabina

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

Cladribina

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

Sorbitol

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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 se produce transferencia placentaria de lamivudina en humanos.

Los datos disponibles en humanos del Registro de Embarazo y Antirretrovirales, notificando 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 produce malformaciones ni efecto fetal/neonatal. Menos del 1 % de estas mujeres fueron tratadas para el VHB, mientras que la mayoría eran tratadas para el VIH a dosis altas y con otras medicaciones concomitantes. Se puede utilizar Zeffix durante el embarazo en aquellos casos en los que esté clínicamente indicado.

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

Lactancia

Basándose en más de 200 parejas madre/hijo tratadas para el VIH, las concentraciones séricas de lamivudina en niños lactantes de madres tratadas para el VIH es muy baja (menos de un 4 % de las concentraciones de suero materno) y disminuye progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alcanzan las 24 semanas de edad. La cantidad total de lamivudina ingerida por un lactante es muy baja y por tanto es probable que dé lugar a exposiciones con un efecto antiviral sub-óptimo. La hepatitis B materna no es una contraindicación para la lactancia si se controla la prevención de la infección por hepatitis B por parte del recién nacido en el nacimiento y no hay evidencia de que las bajas concentraciones de lamivudina en leche materna puedan producir reacciones adversas en lactantes. Por tanto, la lactancia se puede considerar en madres tratadas con lamivudina para VHB teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. Cuando hay transmisión materna de VHB, a pesar de una adecuada profilaxis, se debe considerar interrumpir la lactancia para reducir el riesgo de que aparezcan mutantes resistentes a lamivudina en el niño.

Fertilidad

Los estudios de reproducción en animales no han mostrado efecto en la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3).

Disfunción mitocondrial

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe informar a los pacientes que se han notificado malestar y fatiga durante el tratamiento con lamivudina. El estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de lamivudina se deben tener en cuenta al considerar la capacidad de que el paciente conduzca o maneje máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se presentan las reacciones adversas clasificadas por órganos, sistemas y frecuencias. Las categorías de frecuencia se asignan únicamente a aquellas reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con lamivudina. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las categorías de frecuencias asignadas a las siguientes reacciones adversas se basan principalmente en la experiencia de los ensayos clínicos que incluyeron un total de 1 171 pacientes con hepatitis B crónica que recibieron 100 mg de lamivudina.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
No conocida	Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raras	Acidosis láctica
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Angioedema
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	Incrementos de ALT (ver sección 4.4)
Durante el tratamiento y tras la retirada de lamivudina se han notificado exacerbaciones de la hepatitis, detectadas principalmente por aumento en las concentraciones de ALT en suero. La mayoría han remitido, aunque muy raramente se han observado muertes (ver sección 4.4).	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Incrementos de CPK
Frecuentes	Trastornos musculares, incluyendo mialgia y calambres*
Frecuencia no conocida	Rabdomiolisis

*En los ensayos Fase III la frecuencia observada en el grupo tratado con lamivudina no fue mayor que la observada en el grupo placebo

Población pediátrica

Basándose en los datos limitados en niños de 2 a 17 años de edad, no se identificaron nuevas cuestiones de seguridad en comparación a las observadas en adultos.

Otras poblaciones especiales

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

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

No se han identificado signos o síntomas específicos después de una sobredosis aguda con lamivudina, aparte de los enumerados como reacciones adversas.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

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

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

En la Tabla 2 se resumen los últimos resultados del ensayo según el estado del mutante YMDD.

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

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

[1] Los pacientes categorizados como mutante YMDD fueron aquellos con ≥ 5 % de mutante YMDD del VHB en cualquier instante del año durante un período de 5 años. Los pacientes categorizados como no mutante-YMDD fueron aquellos con > 95 % de tipo salvaje de VHB para cualquier momento del año durante el período de 5 años del estudio

[2] Límite normal superior

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

[4] Ensayo Chiron Quantiplex (LLOD 0,7 MEq/ml)

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

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

En pacientes bajo seguimiento hasta 16 semanas tras la interrupción del tratamiento un año después de iniciarlo, se han observado con mayor frecuencia elevaciones de ALT post-tratamiento en pacientes que habían recibido lamivudina que en pacientes que habían recibido placebo. En la Tabla 3 se muestra una comparación de las elevaciones de ALT post-tratamiento entre las semanas 52 y 68 en pacientes que interrumpieron el tratamiento con lamivudina en la semana 52 y pacientes en los mismos estudios que recibieron placebo a lo largo del período de tratamiento. La proporción de pacientes que tuvieron elevaciones de ALT post-tratamiento junto con un aumento de los niveles de bilirrubina fue baja y similar en pacientes que recibieron tanto lamivudina como placebo.

Tabla 3: Elevaciones de ALT post-tratamiento en 2 Estudios Controlados con Placebo en Adultos

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

[1]Cada paciente puede estar representado en una o más categorías.
[2]Comparable a toxicidad de Grado 3 de acuerdo con el criterio modificado de la OMS.
LSN = Límite superior de normalidad.

Experiencia en pacientes con HBC HBeAg negativos
Los datos iniciales indican que la eficacia de lamivudina en pacientes con HBC HBeAg negativos es similar a la de pacientes con HBC HBeAg positivos, obteniendo el 71 % de los pacientes una supresión de ADN del VHB por debajo del límite de detección del ensayo; el 67 % normalización de ALT; y el 38 %, una mejoría del IAH tras un año de tratamiento. Cuando se interrumpió el tratamiento con lamivudina, la mayoría de los pacientes (70 %) volvieron a presentar replicación viral. Se dispone de datos procedentes de un estudio de tratamiento prolongado en pacientes HBeAg negativos, tratados con lamivudina (NUCAB3017). Tras 2 años de tratamiento en este estudio, se observó la normalización de los niveles de ALT y no se detectó ADN del VHB en 30/69 (43 %) y 32/68 (47 %) de los pacientes, respectivamente, así como una mejoría en el grado de necroinflamación en 18/49 (37 %) pacientes. Los pacientes sin el mutante YMDD del VHB, 14/22 (64 %), mostraron mejoría en el grado de necroinflamación y 1/22 (5 %) empeoraron con respecto a los niveles pre-tratamiento. En pacientes con el mutante, 4/26 (15 %) mostraron mejoría en el grado de necroinflamación, y 8/26 (31 %) empeoraron con respecto a los niveles pre-tratamiento. Ningún paciente en ninguno de los grupos progresó a cirrosis.

Frecuencia de aparición del mutante YMDD del VHB e impacto en la respuesta al tratamiento
La monoterapia con lamivudina da lugar a la aparición del mutante YMDD del VHB en aproximadamente el 24 % de los pacientes tras un año de terapia, aumentando hasta el 69 % tras 5 años de terapia. El desarrollo del mutante YMDD del VHB está asociado con una reducción en la respuesta al tratamiento en algunos pacientes, lo cual se evidencia por un aumento de los niveles de ADN del VHB y por una elevación de los niveles de ALT respecto a los niveles previos durante la terapia, progresión de signos y síntomas de enfermedad hepática y/o empeoramiento de hallazgos necroinflamatorios hepáticos. Dado el riesgo del mutante YMDD del VHB, no es adecuado el mantenimiento de la monoterapia con lamivudina en pacientes con ADN del VHB detectable en suero al cabo de 24 semanas o más de tratamiento (ver sección 4.4).

En un estudio doble ciego en pacientes con HBC con el mutante YMDD del VHB y enfermedad hepática compensada (NUC20904), con una respuesta virológica y bioquímica reducida a lamivudina (n = 95), la adición de 10 mg de adefovir dipivoxilo una vez al día al tratamiento con 100 mg de lamivudina durante 52 semanas, dio lugar a una disminución media del ADN del VHB de 4,6 $\log_{10}$ copias/ml en comparación con un aumento medio de 0,3 $\log_{10}$ copias/ml en aquellos

pacientes que recibieron lamivudina en monoterapia. La normalización de los niveles de ALT se produjo en un 31 % (14/45) de los pacientes que recibieron terapia combinada, frente a un 6 % (3/47) que recibieron lamivudina sola. Se mantuvo la supresión viral (estudio de seguimiento NUC20917) con terapia combinada durante el segundo año de tratamiento hasta la semana 104 con pacientes que continuaron mejorando en las respuestas virológica y bioquímica.

En un estudio retrospectivo para determinar los factores asociados con la evolución del ADN del VHB se trataron con lamivudina 159 HBeAg pacientes positivos asiáticos y se siguieron durante un periodo cuya mediana fue de casi 30 meses. Aquellos con niveles ADN del VHB mayores de 200 copias/ml a los 6 meses (24 semanas) de tratamiento con lamivudina tuvieron un 60 % de posibilidad de desarrollar el mutante YMDD en comparación con un 8 % de aquellos con un ADN del VHB menores de 200 copias/ml a las 24 semanas de tratamiento con lamivudina. El riesgo de desarrollar el mutante YMDD fue de 63 % versus el 13 % con un corte de 1 000 copias/ml (NUCB3009 y NUCB3018).

Experiencia en pacientes con enfermedad hepática descompensada
En pacientes con descompensación hepática no se han realizado estudios controlados con placebo por considerarse inapropiados. En estudios no controlados, en los que se administró lamivudina antes y durante el trasplante, se demostró la supresión eficaz del ADN del VHB y la normalización de los valores de ALT. Cuando se continuaba administrando lamivudina después del trasplante, la reinfección del injerto por el VHB era menor, tenía lugar una mayor pérdida del HBsAg y la tasa de supervivencia al cabo de 1 año era del 76 – 100 %.

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

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

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

Población pediátrica
Se ha administrado lamivudina a niños y adolescentes con HBC compensada en un estudio controlado con placebo en 286 pacientes de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. La población estaba compuesta principalmente por niños con hepatitis B de grado mínimo. Se empleó una dosis de

3 mg/kg una vez al día (hasta un máximo de 100 mg diarios) en niños de edades comprendidas entre 2 y 11 años y una dosis de 100 mg una vez al día en adolescentes a partir de 12 años. Se necesita conocer más datos acerca de esta dosis. La diferencia en los índices de seroconversión de HBeAg (pérdida de HBeAg y ADN del VHB con detección de HBeAc) entre placebo y lamivudina no fue estadísticamente significativa en esta población (los índices después de un año fueron del 13 % (12/95) para placebo frente al 22 % (42/191) para lamivudina; p = 0,057). La incidencia del mutante YMDD del VHB fue similar a la observada en adultos, variando del 19 % en la semana 52 hasta el 45 % en pacientes tratados de forma continuada durante 24 meses.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Lamivudina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y la biodisponibilidad de lamivudina por vía oral en adultos está normalmente entre el 80 - 85 %. Tras la administración por vía oral, el tiempo medio (T_{max}) hasta las concentraciones séricas máximas (C_{max}) es de aproximadamente una hora. A dosis terapéuticas, es decir, 100 mg una vez al día, la C_{max} es del orden de 1,1-1,5 µg/ml siendo los niveles mínimos de 0,015-0,020 µg/ml.

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

Distribución

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

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

Biotransformación

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

Eliminación

El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es de, aproximadamente, 0,3 l/h/kg. La semivida de eliminación observada es de 18 a 19 horas. Lamivudina se excreta en su mayor parte inalterada en orina por filtración glomerular y secreción activa (sistema de transporte catiónico orgánico). El aclaramiento renal representa aproximadamente el 70 % de la eliminación de lamivudina.

Poblaciones especiales

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Lamivudina no fue mutagénica en los ensayos con bacterias, pero, como muchos análogos de nucleósidos, mostró actividad en un ensayo citogenético *in vitro* y en el ensayo de linfoma de ratón. Lamivudina no fue genotóxica *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas aproximadamente 60-70 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos previstos. Como la actividad mutagénica *in vitro* de lamivudina no pudo confirmarse en las pruebas *in vivo*, se concluye que lamivudina no representa un riesgo de aparición de genotoxicidad en pacientes sometidos a tratamiento.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón de sodio
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido:
Hipromelosa
Dióxido de titanio
Macrogol 400
Polisorbato 80
Óxidos de hierro amarillo y rojo sintéticos

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 ºC.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Blísteres de doble lámina, laminados con policloruro de vinilo.

Envases de 28 u 84 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda
D24 YK11

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/114/001
EU/1/99/114/002

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

Fecha de la primera autorización: 29/julio/1999
Fecha de la última renovación: 23/junio/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zeffix 5 mg/ml solución oral.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de la solución oral contiene 5 mg de lamivudina.

Excipientes con efecto conocido:

Cada 20 ml de dosis contiene:
- 4 g de sacarosa
- 30 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E 218)
- 3,6 mg de parahidroxibenzoato de propilo (E 216)
- 400 mg de propilenglicol (E 1520)
- 58,8 mg de sodio

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Límpida, incolora o de color amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

- enfermedad hepática descompensada en combinación con un segundo agente sin resistencia cruzada a lamivudina (ver sección 4.2).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

Adultos
La dosis recomendada de Zeffix es de 100 mg una vez al día.

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

Duración del tratamiento
Se desconoce la duración óptima del tratamiento.

- En pacientes con hepatitis B crónica (HBC) HBeAg positivos, sin cirrosis, debe administrarse el tratamiento durante al menos 6-12 meses después de que se confirme la seroconversión de HBeAg (pérdida de HBeAg y ADN del VHB con detección de HBeAc) con el fin de reducir el riesgo de recaída virológica, o continuar hasta que tenga lugar la seroconversión de HBsAg o haya pérdida de eficacia (ver sección 4.4). El ALT sérico y los niveles del ADN del VHB deben ser controlados regularmente después de la discontinuación de tratamiento para percatarse de cualquier recaída virológica tardía.
- En pacientes con HBC HBeAg negativos (mutante pre-core), sin cirrosis, el tratamiento debe ser administrado por lo menos hasta la seroconversión de HBs o haya evidencia de pérdida de eficacia. Con tratamiento prolongado, se recomienda un control regular para confirmar que la continuación de la terapia seleccionada sigue siendo apropiada para el paciente.
- No se recomienda la interrupción del tratamiento en pacientes con enfermedad hepática descompensada o cirrosis y en receptores de trasplante hepático (ver sección 5.1).

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal
Las concentraciones séricas de lamivudina (AUC) aumentan en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, debido a una disminución del aclaramiento renal. Por lo tanto, debe reducirse la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/minuto. Cuando se requieran dosis inferiores a 100 mg debe utilizarse Zeffix solución oral (ver Tabla 1 a continuación).

Tabla 1: Posología de Zeffix en pacientes con aclaramiento renal disminuido.

Aclaramiento de creatinina ml/min	**Primera dosis de Zeffix solución oral**	**Dosis de mantenimiento una vez al día**
30 a < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
15 a < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
5 a < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

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

Insuficiencia hepática
Los datos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos con enfermedad hepática en fase terminal a la espera de trasplante, demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática. Según estos datos no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, a menos que esté acompañada de insuficiencia renal.

Coinfección con el VIH
Para el tratamiento de pacientes coinfectados por el VIH y que estén recibiendo o esté previsto que reciban un tratamiento antirretroviral combinado que incluya lamivudina, se debe utilizar la dosis de lamivudina prescrita para la infección por el VIH (generalmente 150 mg/dos veces al día en combinación con otros antirretrovirales).

Pacientes de edad avanzada
En los pacientes de edad avanzada, el envejecimiento con la correspondiente disminución de la función renal no tiene efecto clínicamente significativo en la exposición a lamivudina, excepto en pacientes con un aclaramiento de creatinina de < 50 ml/min.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Zeffix en lactantes, niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.4 y 5.1, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral.
Zeffix puede tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Exacerbaciones de la hepatitis

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

Con el tratamiento prolongado, se han identificado subpoblaciones virales del VHB con una sensibilidad reducida a lamivudina (mutante YMDD del VHB). En algunos pacientes el desarrollo del mutante YMDD del VHB puede dar lugar a exacerbación de la hepatitis, detectada principalmente por elevaciones de ALT sérica y reaparición del ADN del VHB (ver sección 4.2). En pacientes con el mutante YMDD del VHB, se debe considerar el cambio o la adición de un agente alternativo que no tenga resistencia cruzada a lamivudina en base a las guías terapéuticas (ver sección 5.1).

Exacerbaciones tras la interrupción del tratamiento
Se ha observado exacerbación aguda de la hepatitis en pacientes que han interrumpido el tratamiento para la hepatitis B y normalmente se detecta por elevaciones de ALT sérica y reaparición del ADN del VHB. En los ensayos Fase III controlados con seguimiento sin tratamiento activo, la incidencia de elevaciones de ALT tras el tratamiento (más de 3 veces la línea basal), fue mayor en los pacientes

tratados con lamivudina (21 %) comparada con los que recibieron placebo (8 %). Sin embargo, la proporción de pacientes que tuvieron elevaciones post-tratamiento asociadas a un aumento en la bilirrubina fue baja y similar en ambos brazos (ver Tabla 3 en la sección 5.1). Para los pacientes tratados con lamivudina, la mayoría de las elevaciones de ALT post-tratamiento tuvieron lugar entre las semanas 8 y 12 tras el tratamiento. La mayoría de los acontecimientos han sido autolimitados, aunque se produjeron algunas muertes. Si se interrumpe el tratamiento con Zeffix, los pacientes deben controlarse periódicamente tanto desde el punto de vista clínico, como a través de la evaluación de las pruebas de la función hepática en suero (niveles de ALT y bilirrubina) durante al menos cuatro meses y posteriormente según esté clínicamente indicado.

Exacerbaciones en pacientes con cirrosis descompensada
Los receptores de trasplante y los pacientes con cirrosis descompensada presentan un mayor riesgo de replicación viral activa. Debido a la reducción de la función hepática en estos pacientes, la reactivación de la hepatitis al interrumpir el tratamiento con lamivudina o la pérdida de eficacia durante el tratamiento puede inducir una descompensación grave e incluso mortal. En estos pacientes se debería controlar los parámetros clínicos, virológicos y serológicos asociados a la hepatitis B, funciones renal y hepática y respuesta antiviral durante el tratamiento (al menos cada mes) y, si se interrumpe el tratamiento por alguna razón, durante al menos 6 meses después del tratamiento. Los parámetros de laboratorio a controlar deberían incluir (como mínimo) ALT en suero, bilirrubina, albúmina, nitrógeno ureico en sangre, creatinina y carga viral: antígeno/anticuerpo VHB y, si es posible, concentraciones séricas de ADN del VHB. Los pacientes que experimenten signos de insuficiencia hepática durante o después del tratamiento deben ser controlados con más frecuencia cuando sea conveniente.

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

Disfunción mitocondrial

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

Población pediátrica

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

Hepatitis Delta o hepatitis C

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

Tratamientos inmunodepresores

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

Monitorización

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

Coinfección con el VIH

Para el tratamiento de pacientes coinfectados por el VIH y que estén recibiendo o esté previsto que reciban un tratamiento antirretroviral combinado que incluya lamivudina, se debe utilizar la dosis de lamivudina prescrita para la infección por el VIH (generalmente 150 mg/dos veces al día en combinación con otros antirretrovirales).

La dosis habitual de 100 mg de lamivudina utilizada para el tratamiento del VHB no es adecuada para los pacientes infectados por el VIH o coinfectados con el VHB y el VIH. Si se prescribe la dosis de lamivudina recomendada para el tratamiento del VHB en pacientes VIH positivos que desconocen su condición o no tratan su infección, es probable que se produzca una rápida aparición de resistencia del VIH y se limiten las opciones de tratamiento debido a que se utilice una dosis subterapéutica y al uso inadecuado de la monoterapia para el tratamiento del VIH. Antes de iniciar el tratamiento con lamivudina para el VHB, se debe ofrecer asesoramiento y pruebas de detección del VIH a todos los pacientes y de forma periódica durante el tratamiento.

Transmisión de la hepatitis B

Se dispone de información limitada sobre la transmisión materno fetal del virus de la hepatitis B en mujeres embarazadas que estén en tratamiento con lamivudina. Se deben seguir los procedimientos estándar recomendados de inmunización frente al virus de la hepatitis B en niños.

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

Interacciones con otros medicamentos

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

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

Excipientes

Sacarosa
Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. La sacarosa puede perjudicar los dientes. Los pacientes diabéticos deben ser informados de que cada dosis de solución oral (100 mg = 20 ml) contiene 4 g de sacarosa.

Parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo
La solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo y de propilo. Estos conservantes pueden producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Propilenglicol
Este medicamento contiene 400 mg de propilenglicol en cada 20 ml.

Sodio
Este medicamento contiene 58,8 mg de sodio por 20 ml equivalente a 2,9 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

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

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

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

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

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

<u>Emtricitabina</u>

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

<u>Cladribina</u>

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

<u>Sorbitol</u>

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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 se produce transferencia placentaria de lamivudina en humanos.

Los datos disponibles en humanos del Registro de Embarazo y Antirretrovirales, notificando 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 produce malformaciones ni efecto fetal/neonatal. Menos del 1 % de estas mujeres fueron tratadas para el VHB, mientras que la mayoría eran tratadas para el VIH a dosis altas y con otras medicaciones concomitantes. Se puede utilizar Zeffix durante el embarazo en aquellos casos en los que esté clínicamente indicado.

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

Lactancia

Basándose en más de 200 parejas madre/hijo tratadas para el VIH, las concentraciones séricas de lamivudina en niños lactantes de madres tratadas para el VIH es muy baja (menos de un 4 % de las concentraciones de suero materno) y disminuye progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alcanzan las 24 semanas de edad. La cantidad total de lamivudina ingerida por un lactante es muy baja y por tanto es probable que dé lugar a exposiciones con un efecto antiviral sub-óptimo. La hepatitis B materna no es una contraindicación para la lactancia si se controla la prevención de la infección por hepatitis B por parte del recién nacido en el nacimiento y no hay evidencia de que las bajas concentraciones de lamivudina en leche materna puedan producir reacciones adversas en lactantes. Por tanto, la lactancia se puede considerar en madres tratadas con lamivudina para VHB teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. Cuando hay transmisión materna de VHB, a pesar de una adecuada profilaxis, se debe considerar interrumpir la lactancia para reducir el riesgo de que aparezcan mutantes resistentes a lamivudina en el niño.

Fertilidad

Los estudios de reproducción en animales no han mostrado efecto en la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3).

Disfunción mitocondrial

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe informar a los pacientes que se han notificado malestar y fatiga durante el tratamiento con lamivudina. El estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de lamivudina se deben tener en cuenta al considerar la capacidad de que el paciente conduzca o maneje máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se presentan las reacciones adversas clasificadas por órganos, sistemas y frecuencias. Las categorías de frecuencia se asignan únicamente a aquellas reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con lamivudina. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las categorías de frecuencias asignadas a las siguientes reacciones adversas se basan principalmente en la experiencia de los ensayos clínicos que incluyeron un total de 1 171 pacientes con hepatitis B crónica que recibieron 100 mg de lamivudina.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
No conocida	Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raras	Acidosis láctica
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Angioedema
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes	Incrementos de ALT (ver sección 4.4)
Durante el tratamiento y tras la retirada de lamivudina se han notificado exacerbaciones de la hepatitis, detectadas principalmente por aumento en las concentraciones de ALT en suero. La mayoría han remitido, aunque muy raramente se han observado muertes (ver sección 4.4).	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Incrementos de CPK
Frecuentes	Trastornos musculares, incluyendo mialgia y calambres*
Frecuencia no conocida	Rabdomiolisis

*En los ensayos Fase III la frecuencia observada en el grupo tratado con lamivudina no fue mayor que la observada en el grupo placebo

Población pediátrica

Basándose en los datos limitados en niños de 2 a 17 años de edad, no se identificaron nuevas cuestiones de seguridad en comparación a las observadas en adultos.

Otras poblaciones especiales

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

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

No se han identificado signos o síntomas específicos después de una sobredosis aguda con lamivudina, aparte de los enumerados como reacciones adversas.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

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

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

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

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

Eficacia clínica y seguridad

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

El tratamiento continuo con lamivudina durante 2 años más en pacientes que no lograron una seroconversión de HBeAg en el primer año de los estudios controlados, dio lugar a una mejoría

añadida de la fibrosis en puente. En pacientes con el mutante YMDD del VHB, 41/82 (50 %) pacientes mejoraron en la inflamación hepática, y 40/56 (71 %) pacientes sin el mutante YMDD del VHB mejoraron. La mejoría en la fibrosis en puente se produjo en 19/30 (63 %) pacientes sin el mutante YMDD y en 22/44 (50 %) pacientes con el mutante. El 5 % de los pacientes (3/56) sin el mutante YMDD y el 13 % (11/82) pacientes con el mutante YMDD mostraron un empeoramiento en la inflamación hepática con respecto a los niveles pre-tratamiento. La progresión a cirrosis se produjo en 4/68 (6 %) de los pacientes con el mutante YMDD, mientras que ningún paciente sin el mutante progresó a cirrosis.

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

En la Tabla 2 se resumen los últimos resultados del ensayo según el estado del mutante YMDD.

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

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

1. Los pacientes categorizados como mutante YMDD fueron aquellos con ≥ 5 % de mutanteYMDD del VHB en cualquier instante del año durante un período de 5 años. Los pacientes categorizados como no mutante-YMDD fueron aquellos con > 95 % de tipo salvaje de VHB para cualquier momento del año durante el período de 5 años del estudio
2. Límite normal superior

3. Ensayo de hibridación en solución Abbott Genostics (LLOD < 1,6 pg/ml)
4. Ensayo Chiron Quantiplex (LLOD 0,7 MEq/ml)

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

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

En pacientes bajo seguimiento hasta 16 semanas tras la interrupción del tratamiento un año después de iniciarlo, se han observado con mayor frecuencia elevaciones de ALT post-tratamiento en pacientes que habían recibido lamivudina que en pacientes que habían recibido placebo. En la Tabla 3 se muestra una comparación de las elevaciones de ALT post-tratamiento entre las semanas 52 y 68 en pacientes que interrumpieron el tratamiento con lamivudina en la semana 52 y pacientes en los mismos estudios que recibieron placebo a lo largo del período de tratamiento. La proporción de pacientes que tuvieron elevaciones de ALT post-tratamiento junto con un aumento de los niveles de bilirrubina fue baja y similar en pacientes que recibieron tanto lamivudina como placebo.

Tabla 3: Elevaciones de ALT post-tratamiento en 2 estudios controlados con placebo en adultos

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

[1] Cada paciente puede estar representado en una o más categorías.
[2] Comparable a toxicidad de Grado 3 de acuerdo al criterio modificado de la OMS.
LSN = Límite superior de normalidad.

Experiencia en pacientes con HBC HBeAg negativos
Los datos iniciales indican que la eficacia de lamivudina en pacientes con HBC HBeAg negativos es similar a la de pacientes con HBC HBeAg positivos, obteniendo el 71 % de los pacientes una supresión de ADN del VHB por debajo del límite de detección del ensayo; el 67 % normalización de ALT; y el 38 %, una mejoría del IAH tras un año de tratamiento. Cuando se interrumpió el tratamiento con lamivudina, la mayoría de los pacientes (70 %) volvieron a presentar replicación viral. Se dispone de datos procedentes de un estudio de tratamiento prolongado en pacientes HBeAg negativos, tratados con lamivudina (NUCAB3017). Tras 2 años de tratamiento en este estudio, se observó la normalización de los niveles de ALT y no se detectó ADN del VHB en 30/69 (43 %) y 32/68 (47 %) de los pacientes, respectivamente, así como una mejoría en el grado de necroinflamación en 18/49 (37 %) pacientes. Los pacientes sin el mutante YMDD del VHB, 14/22 (64 %) mostraron mejoría en el grado de necroinflamación y 1/22 (5 %) empeoraron con respecto a los niveles pre-tratamiento. En pacientes con el mutante, 4/26 (15 %) mostraron mejoría en el grado de necroinflamación, y 8/26

(31 %) empeoraron con respecto a los niveles pre-tratamiento. Ningún paciente en ninguno de los grupos progresó a cirrosis.

Frecuencia de aparición del mutante YMDD del VHB e impacto en la respuesta al tratamiento
La monoterapia con lamivudina da lugar a la aparición del mutante YMDD del VHB en aproximadamente el 24 % de los pacientes tras un año de terapia, aumentando hasta el 69 % tras 5 años de terapia. El desarrollo del mutante YMDD del VHB está asociado con una reducción en la respuesta al tratamiento en algunos pacientes, lo cual se evidencia por un aumento de los niveles de ADN del VHB y por una elevación de los niveles de ALT respecto a los niveles previos durante la terapia, progresión de signos y síntomas de enfermedad hepática y/o empeoramiento de hallazgos necroinflamatorios hepáticos. Dado el riesgo del mutante YMDD del VHB, no es adecuado el mantenimiento de la monoterapia con lamivudina en pacientes con ADN del VHB detectable en suero al cabo de 24 semanas o más de tratamiento (ver sección 4.4).

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

En un estudio retrospectivo para determinar los factores asociados con la evolución del ADN del VHB se trataron con lamivudina 159 HBeAg pacientes positivos asiáticos y se siguieron durante un periodo cuya mediana fue de casi 30 meses. Aquellos con niveles ADN del VHB mayores de 200 copias/ml a los 6 meses (24 semanas) de tratamiento con lamivudina tuvieron un 60 % de posibilidad de desarrollar el mutante YMDD en comparación con un 8 % de aquellos con un ADN del VHB menores de 200 copias/ml a las 24 semanas de tratamiento con lamivudina. El riesgo de desarrollar el mutante YMDD fue de 63 % versus el 13 % con un corte de 1 000 copias/ml (NUCB3009 y NUCB3018).

Experiencia en pacientes con enfermedad hepática descompensada
En pacientes con descompensación hepática no se han realizado estudios controlados con placebo por considerarse inapropiados. En estudios no controlados, en los que se administró lamivudina antes y durante el trasplante, se demostró la supresión eficaz del ADN del VHB y la normalización de los valores de ALT. Cuando se continuaba administrando lamivudina después del trasplante, la reinfección del injerto por el VHB era menor, tenía lugar una mayor pérdida del HBsAg y la tasa de supervivencia al cabo de 1 año era del 76-100 %.

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Lamivudina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y la biodisponibilidad de lamivudina por vía oral en adultos está normalmente entre el 80-85 %. Tras la administración por vía oral, el tiempo medio (T_{max}) hasta las concentraciones séricas máximas (C_{max}) es de aproximadamente una hora. A dosis terapéuticas, es decir, 100 mg una vez al día, la C_{max} es del orden de 1,1-1,5 µg/ml siendo los niveles mínimos de 0,015-0,020 µg/ml.

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

Distribución

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

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

Biotransformación

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

Eliminación

El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es de, aproximadamente, 0,3 l/h/kg. La semivida de eliminación observada es de 18 a 19 horas. Lamivudina se excreta en su mayor parte inalterada en orina por filtración glomerular y secreción activa (sistema de transporte catiónico orgánico). El aclaramiento renal representa aproximadamente el 70 % de la eliminación de lamivudina.

Poblaciones especiales

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Lamivudina no fue mutagénica en los ensayos con bacterias pero, como muchos análogos de nucleósidos, mostró actividad en un ensayo citogenético *in vitro* y en el ensayo de linfoma de ratón. Lamivudina no fue genotóxica *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas aproximadamente 60-70 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos previstos. Como la actividad mutagénica *in vitro* de lamivudina no pudo confirmarse en las pruebas *in vivo*, se concluye que lamivudina no representa un riesgo de aparición de genotoxicidad en pacientes sometidos a tratamiento.

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Parahidroxibenzoato de metilo (E 218)
Parahidroxibenzoato de propilo (E 216)
Ácido cítrico (anhidro)
Propilenglicol (E 1520)
Citrato de sodio
Saborizante artificial de fresa
Saborizante artificial de plátano
Agua purificada
Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para ajustar el pH.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Desde que se abre el envase por primera vez: 1 mes

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 ºC.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Frasco blanco, opaco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno resistente a los niños. El envase también incluye un aplicador-adaptador de polietileno y un aplicador de 10 ml para la dosificación oral, compuesto por un cilindro de polipropileno (con graduaciones en ml) y un émbolo de polietileno.

Se incluye un aplicador para la medición exacta de la dosis prescrita de solución oral.

Envase que contiene 240 ml de solución oral de lamivudina.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda
D24 YK11

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/114/003

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

Fecha de la primera autorización: 29/julio/1999
Fecha de la última renovación: 23/junio/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://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 de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Comprimido recubierto con película:

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polonia

Solución oral:

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda
D24 YK11

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 (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para estos medicamentos se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quarter, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

No procede.

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR PARA COMPRIMIDOS: Estuche de 28 comprimidos, estuche de 84 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zeffix 100 mg comprimidos recubiertos con película
lamivudina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lamivudina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película.
84 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

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 ºC.

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda
D24 YK11

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/114/001 28 comprimidos
EU/1/99/114/002 84 comprimidos

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zeffix 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Estuche de 28 comprimidos, estuche de 84 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zeffix 100 mg comprimidos
lamivudina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DEL LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE PARA EL FRASCO: SOLUCIÓN ORAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zeffix 5 mg/ml solución oral
lamivudina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución oral contiene 5 mg de lamivudina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sacarosa, sodio, propilenglicol (E 1520), parahidroxibenzoato de metilo (E 218) y parahidroxibenzoato de propilo (E 216)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cada frasco contiene 240 ml de solución oral
El envase contiene un aplicador oral.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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

Desechar el frasco transcurrido un mes tras la primera apertura.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda
D24 YK11

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/114/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zeffix 5 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zeffix 5 mg/ml solución oral
lamivudina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml de solución oral contiene 5 mg de lamivudina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene sacarosa, sodio, propilenglicol (E 1520), parahidroxibenzoato de metilo (E 218) y parahidroxibenzoato de propilo (E 216).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cada frasco contiene 240 ml de solución oral.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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

Desechar el frasco transcurrido un mes tras la primera apertura.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda
D24 YK11

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/114/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Zeffix 100 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 Zeffix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zeffix
3. Cómo tomar Zeffix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zeffix
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zeffix y para qué se utiliza

El principio activo de Zeffix es lamivudina.

Zeffix se utiliza para tratar la infección de larga duración (crónica) por hepatitis B en adultos.

Zeffix es un medicamento antiviral que inhibe el virus de la hepatitis B y pertenece a un grupo de medicamentos denominados *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos* (*INTIs*).

El virus de la hepatitis B infecta al hígado, causa una infección de larga duración (crónica), y puede ocasionar un daño hepático. Zeffix puede ser utilizado en pacientes cuyo hígado está dañado, pero todavía funciona con normalidad (*enfermedad hepática compensada*) y en combinación con otros medicamentos en pacientes cuyo hígado está dañado y no funciona de forma normal (*enfermedad hepática descompensada*).

El tratamiento con Zeffix puede reducir la cantidad de virus de hepatitis B en su organismo. Esto daría lugar a una reducción del daño hepático y a una mejoría en el funcionamiento de su hígado. No todo el mundo responde al tratamiento con Zeffix de la misma manera. Su médico controlará la efectividad del tratamiento con análisis de sangre periódicos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zeffix

Su médico debe ofrecerle asesoramiento y pruebas para detectar la infección por el VIH antes de empezar el tratamiento con lamivudina para la infección de la hepatitis B y durante el tratamiento. Si tiene o contrae la infección por el VIH, consulte la sección 3.

No tome Zeffix
- si es **alérgico** a lamivudina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

➔ **Consulte con su médico** si cree que esto le afecta.

Advertencias y precauciones

Algunas personas que toman Zeffix u otros medicamentos similares tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:
- si alguna vez ha tenido otros tipos de **enfermedad hepática**, como la hepatitis C
- si tiene un **sobrepeso** importante (especialmente si es mujer)

➔ **Consulte a su médico si padece alguna de estas circunstancias.** Puede necesitar pruebas adicionales, como análisis de sangre, mientras toma este medicamento. Para más información sobre los riesgos ver Sección 4.

No deje de tomar Zeffix sin el consejo de su médico, ya que existe un riesgo de que su hepatitis empeore. Cuando deje de tomar Zeffix su médico lo controlará durante al menos cuatro meses para comprobar si existe algún problema. Esto implicará tomar muestras de sangre para comprobar si hay elevaciones en los niveles de las enzimas hepáticas que puedan indicar lesión hepática. Ver sección 3 para más información sobre cómo tomar Zeffix.

Proteja a otras personas

La hepatitis B se transmite por mantener contacto sexual con alguien que padezca la enfermedad o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Zeffix no evita el riesgo de contagio de la infección por hepatitis B a los demás. Para prevenir que otras personas se infecten por hepatitis B:
- **Utilice preservativo** cuando mantenga sexo oral o con penetración.
- **Evite el riesgo de transferencias de sangre** — por ejemplo, no comparta agujas.

Otros medicamentos y Zeffix

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluyendo aquellos con plantas medicinales o medicamentos sin receta.

Recuerde decirle a su médico o farmacéutico si empieza a tomar algún otro medicamento mientras está tomando Zeffix.

Estos medicamentos no deben tomarse con Zeffix:
- medicamentos, si se toman con regularidad, (generalmente líquidos) que contengan sorbitol y otros polialcoholes (como xilitol, manitol, lactitol o maltitol)
- otros medicamentos que contengan lamivudina, usado para tratar la **infección por el VIH** (a veces también llamado virus del SIDA)
- emtricitabina, usado para tratar la **infección** por el **VIH** o por **hepatitis B**
- cladribina, usado para el tratamiento de la **leucemia de células pilosas**

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

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada:
➔ **Hable con su médico** sobre los riesgos y beneficios de tomar Zeffix durante el embarazo.
No interrumpa el tratamiento con Zeffix sin el consejo de su médico.

Lactancia

Zeffix puede pasar a la leche materna. Si está en periodo de lactancia, o pensando en dar el pecho:
➔ **Hable con su médico** antes de tomar Zeffix.

Conducción y uso de máquinas

Zeffix puede hacer que se sienta cansado, lo que podría afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.
➔ No conduzca o utilice máquinas a no ser que esté seguro de que esto no le afecta.

Zeffix contiene sodio

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

3. Cómo tomar Zeffix

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

Mantenga un contacto regular con su médico
Zeffix ayuda a controlar su infección por hepatitis B. Necesita continuar tomándolo cada día para controlar la infección y evitar que su infección empeore.
➔ **Mantenga el contacto con su médico y no deje de tomar Zeffix** sin el consejo de su médico.

Cuánto tomar
La dosis habitual de Zeffix es de un comprimido (100 mg de lamivudina) **una vez al día**.

Su médico puede recetarle una dosis más baja si tiene problemas de riñón. Está disponible Zeffix solución oral para personas que necesitan una dosis más baja de lo habitual, o que no puedan tomar comprimidos.
➔ **Hable con su médico** si se encuentra en esta situación.

Pacientes que también tienen o pueden contraer la infección del VIH
Si tiene o contrae la infección por el VIH, que no está siendo tratada con medicamentos, mientras toma lamivudina para el tratamiento de la infección de la hepatitis B, el virus del VIH puede desarrollar resistencia a ciertos medicamentos para el VIH y resultar difícil de tratar. Lamivudina también se puede utilizar para el tratamiento de la infección por el VIH. Consulte con su médico si tiene la infección del VIH. Su médico puede tratarle con otro medicamento que contenga una dosis mayor de lamivudina, generalmente 150 mg dos veces al día, ya que la dosis más baja de 100 mg no es suficiente para tratar la infección del VIH. Si está planeando cambiar su tratamiento para el VIH, discuta este cambio con su médico antes.
➔ **Hable con su médico** si se encuentra en esta situación.

Trague el comprimido entero con agua. Zeffix puede tomarse con o sin alimentos.

Si toma más Zeffix del que debe
Si accidentalmente toma demasiado Zeffix, informe a su médico o farmacéutico, o acuda al servicio de urgencias del hospital más próximo para que le aconsejen. Si es posible, muéstreles el envase de Zeffix.

Si olvidó tomar Zeffix
Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Luego continúe tomándolo como antes. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

No interrumpa el tratamiento con Zeffix
No deje de tomar Zeffix sin consultar a su médico. Hay riesgo de que su hepatitis empeore (ver sección 2). Cuando deje de tomar Zeffix su médico le monitorizará durante al menos cuatro meses para comprobar que no hay ningún problema. Esto significa que le realizarán análisis de sangre para comprobar si hay aumento en los niveles de enzimas del hígado, lo que puede indicar daño hepático.

4. Posibles efectos adversos

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

Los efectos adversos recogidos más comúnmente en los ensayos clínicos con Zeffix fueron cansancio, infecciones del tracto respiratorio, molestias en la garganta, cefalea, molestias y dolor de estómago, náuseas, vómitos y diarrea, aumento en las enzimas hepáticas y en las enzimas producidas en los músculos (ver abajo).

Reacción alérgica
Es rara (puede afectar **hasta 1 de cada 1 000** personas). Los signos incluyen:
- hinchazón de los párpados, cara o labios
- dificultad para tragar o respirar.

➔ **Contacte con un médico inmediatamente** si tiene estos síntomas**. Deje de tomar Zeffix.**

Efectos adversos que se cree están causados por Zeffix:

Un efecto adverso muy frecuente (puede afectar **a más de 1 de cada 10** personas) que puede aparecer en los análisis de sangre es:
- un aumento en los niveles de algunas enzimas producidas por el hígado (*transaminasas*), que puede ser un signo de inflamación o daño en el hígado.

Un efecto adverso frecuente (puede afectar **hasta 1 de cada 10** personas) es:
- calambres y dolores musculares
- erupción cutánea o "habones" en cualquier parte del cuerpo.

Un efecto adverso frecuente que puede aparecer en los análisis de sangre es:
- un aumento en el nivel de una enzima producida en los músculos (*creatinfosfoquinasa*) que puede ser un síntoma de que el tejido corporal está dañado.

Un efecto adverso muy raro (puede afectar **hasta 1 de cada 10 000** personas) es:
- acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre).

Otros efectos adversos
Se han notificado otros efectos adversos en un número muy pequeño de personas, pero su frecuencia exacta es desconocida:
- rotura muscular
- empeoramiento de la enfermedad hepática si el virus hepatitis B se hace resistente a Zeffix o se interrumpe el tratamiento. Esto puede ser mortal en algunas personas.

Un efecto adverso que puede aparecer en los análisis de sangre es:
- una reducción en el número de células implicadas en la coagulación sanguínea (*trombocitopenia*).

Si tiene efectos adversos
➔ **Consulte a su médico o farmacéutico** incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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 Zeffix

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

No tome este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el embalaje y blíster.

No conservar a temperatura superior a 30 ºC.

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 Zeffix

El principio activo es lamivudina. Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de lamivudina.

Los demás componentes son: celulosa microcristalina, carboximetilalmidón de sodio, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 400, polisorbato 80, óxido de hierro rojo y amarillo sintético.

Aspecto del producto y contenido del envase

Zeffix comprimidos recubiertos con película se presenta en blísteres inviolables conteniendo 28 u 84 comprimidos. Los comprimidos son de color caramelo, con forma de cápsula, biconvexos y marcados “GX CG5” en una cara.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Responsable de la fabricación

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Polonia

Titular de la Autorización de Comercialización

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda
D24 YK11

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

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

България
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

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

Lietuva
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Magyarország
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

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

Deutschland
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

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

España
GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France
Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel**: +** 385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

Portugal
Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@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 https://www.ema.europa.eu

Prospecto: información para el paciente

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

1. Qué es Zeffix y para qué se utiliza

El principio activo de Zeffix es lamivudina.

Zeffix se utiliza para tratar la infección de larga duración (crónica) por hepatitis B en adultos.

Zeffix es un medicamento antiviral que inhibe el virus de la hepatitis B y pertenece a un grupo de medicamentos denominados *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs)*.

El virus de la hepatitis B infecta al hígado, causa una infección de larga duración (crónica), y puede ocasionar un daño hepático. Zeffix puede ser utilizado en pacientes cuyo hígado está dañado, pero todavía funciona con normalidad (*enfermedad hepática compensada*) y en combinación con otros medicamentos en pacientes cuyo hígado está dañado y no funciona de forma normal (*enfermedad hepática descompensada*).

El tratamiento con Zeffix puede reducir la cantidad de virus de hepatitis B en su organismo. Esto daría lugar a una reducción del daño hepático y a una mejoría en el funcionamiento de su hígado. No todo el mundo responde al tratamiento con Zeffix de la misma manera. Su médico controlará la efectividad del tratamiento con análisis de sangre periódicos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zeffix

Su médico debe ofrecerle asesoramiento y pruebas para detectar la infección por el VIH antes de empezar el tratamiento con lamivudina para la infección de la hepatitis B y durante el tratamiento. Si tiene o contrae la infección por el VIH, consulte la sección 3.

No tome Zeffix
- si es **alérgico** a lamivudina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

➔ **Consulte con su médico** si cree que esto le afecta.

Advertencias y precauciones

Algunas personas que toman Zeffix u otros medicamentos similares tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:
- si alguna vez ha tenido otros tipos de **enfermedad hepática**, como la hepatitis C
- si tiene un **sobrepeso** importante (especialmente si es mujer)

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

No deje de tomar Zeffix sin el consejo de su médico, ya que existe un riesgo de que su hepatitis empeore. Cuando deje de tomar Zeffix su médico lo controlará durante al menos cuatro meses para comprobar si existe algún problema. Esto implicará tomar muestras de sangre para comprobar si hay elevaciones en los niveles de las enzimas hepáticas que puedan indicar lesión hepática. Ver sección 3 para más información sobre cómo tomar Zeffix.

Proteja a otras personas

La hepatitis B se transmite por mantener contacto sexual con alguien que padezca la enfermedad o por transferencia de sangre infectada (por ejemplo, por compartir agujas). Zeffix no evita el riesgo de contagio de la infección por hepatitis B a los demás. Para prevenir que otras personas se infecten por hepatitis B:
- **Utilice preservativo** cuando mantenga sexo oral o con penetración.
- **Evite el riesgo de transferencias de sangre** — por ejemplo, no comparta agujas.

Otros medicamentos y Zeffix

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluyendo aquellos con plantas medicinales o medicamentos sin receta.

Recuerde decirle a su médico o farmacéutico si empieza a tomar algún otro medicamento mientras está tomando Zeffix.

Estos medicamentos no deben tomarse con Zeffix:
- medicamentos, si se toman con regularidad, (generalmente líquidos) que contengan sorbitol y otros polialcoholes (como xilitol, manitol, lactitol o maltitol)
- otros medicamentos que contengan lamivudina, usado para tratar la **infección por el VIH** (a veces también llamado virus del SIDA)
- emtricitabina, usado para tratar la **infección** por el **VIH** o por **hepatitis B**
- cladribina, usado para el tratamiento de la **leucemia de células pilosas**

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

Embarazo

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada:

➔ **Hable con su médico** sobre los riesgos y beneficios de tomar Zeffix durante el embarazo.

No interrumpa el tratamiento con Zeffix sin el consejo de su médico.

Lactancia

Zeffix puede pasar a la leche materna. Si está en periodo de lactancia, o pensando en dar el pecho:

➔ **Hable con su médico** antes de tomar Zeffix.

Conducción y uso de máquinas

Zeffix puede hacer que se sienta cansado, lo que podría afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

➔ No conduzca o utilice máquinas a no ser que esté seguro de que esto no le afecta.

Zeffix contiene sacarosa, conservantes, propilenglicol y sodio

Si usted es diabético, tenga en cuenta que cada dosis de Zeffix (100 mg – 20 ml) contiene 4 g de sacarosa.

Zeffix contiene sacarosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar Zeffix. La sacarosa puede perjudicar sus dientes.

Zeffix contiene conservantes (*parahidroxibenzoatos*) que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Este medicamento contiene 400 mg de propilenglicol en cada 20 ml.

Este medicamento contiene 58,8 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada 20 ml. Esto equivale al 2,9 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo tomar Zeffix

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

Mantenga un contacto regular con su médico
Zeffix ayuda a controlar su infección por hepatitis B. Necesita continuar tomándolo cada día para controlar la infección y evitar que su infección empeore.
➔ **Mantenga el contacto con su médico y no deje de tomar Zeffix** sin el consejo de su médico.

Cuánto tomar
La dosis habitual de Zeffix es de 20 ml (100 mg de lamivudina) **una vez al día**.

Su médico puede recetarle una dosis más baja si tiene problemas de riñón.
➔ **Hable con su médico** si se encuentra en esta situación.

Pacientes que también tienen o pueden contraer la infección del VIH
Si tiene o contrae la infección por el VIH, que no está siendo tratada con medicamentos, mientras toma lamivudina para el tratamiento de la infección de la hepatitis B, el virus del VIH puede desarrollar resistencia a ciertos medicamentos para el VIH y resultar difícil de tratar. Lamivudina también se puede utilizar para el tratamiento de la infección por el VIH. Consulte con su médico si tiene la infección del VIH. Su médico puede tratarle con otro medicamento que contenga una dosis mayor de lamivudina, generalmente 150 mg dos veces al día, ya que la dosis más baja de 100 mg no es suficiente para tratar la infección del VIH. Si está planeando cambiar su tratamiento para el VIH, discuta este cambio con su médico antes.
➔ **Hable con su médico** si se encuentra en esta situación.

Zeffix puede tomarse con o sin alimentos.

Vea el diagrama e instrucciones para medir y tomar una dosis de medicamento tras la sección 6 de este prospecto.

Si toma más Zeffix del que debe
Si accidentalmente toma demasiado Zeffix, informe a su médico o farmacéutico, o acuda al servicio de urgencias del hospital más próximo para que le aconsejen. Si es posible, muéstreles el envase de Zeffix.

Si olvidó tomar Zeffix
Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Luego continúe tomándolo como antes. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

No interrumpa el tratamiento con Zeffix

No deje de tomar Zeffix sin consultar a su médico. Hay riesgo de que su hepatitis empeore (ver sección 2). Cuando deje de tomar Zeffix su médico le monitorizará durante al menos cuatro meses para comprobar que no hay ningún problema. Esto significa que le realizarán análisis de sangre para comprobar si hay aumento en los niveles de enzimas del hígado, lo que puede indicar daño hepático.

4. Posibles efectos adversos

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

Los efectos adversos recogidos más comúnmente en los ensayos clínicos con Zeffix fueron cansancio, infecciones del tracto respiratorio, molestias en la garganta, cefalea, molestias y dolor de estómago, náuseas, vómitos y diarrea, aumento en las enzimas hepáticas y en las enzimas producidas en los músculos (ver abajo).

Reacción alérgica
Es rara (puede afectar **hasta 1 de cada 1 000** personas). Los signos incluyen:
- hinchazón de los párpados, cara o labios
- dificultad para tragar o respirar.

➔ **Contacte con un médico inmediatamente** si tiene estos síntomas**. Deje de tomar Zeffix.**

Efectos adversos que se cree están causados por Zeffix:

Un efecto adverso muy frecuente (puede afectar a **más de 1 de cada 10** personas) que puede aparecer en los análisis de sangre es:
- un aumento en los niveles de algunas enzimas producidas por el hígado (*transaminasas*), que puede ser un signo de inflamación o daño en el hígado.

Un efecto adverso frecuente (puede afectar **hasta 1 de cada 10** personas) es:
- calambres y dolores musculares
- erupción cutánea o “habones” en cualquier parte del cuerpo.

Un efecto adverso frecuente que puede aparecer en los análisis de sangre es:
- un aumento en el nivel de una enzima producida en los músculos (*creatinfosfoquinasa*) que puede ser un síntoma de que el tejido corporal está dañado.

Un efecto adverso muy raro (puede afectar **hasta 1 de cada 10 000** personas) es:
- acidosis láctica (exceso de ácido láctico en la sangre).

Otros efectos adversos
Se han notificado otros efectos adversos en un número muy pequeño de personas, pero su frecuencia exacta es desconocida:
- rotura muscular
- empeoramiento de la enfermedad hepática si el virus hepatitis B se hace resistente a Zeffix o se interrumpe el tratamiento. Esto puede ser mortal en algunas personas.

Un efecto adverso que puede aparecer en los análisis de sangre es:
- una reducción en el número de células implicadas en la coagulación sanguínea (*trombocitopenia*).

Si tiene efectos adversos
➔ **Consulte a su médico o farmacéutico** incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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 Zeffix

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

No tome este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el embalaje y frasco.

No conservar a temperatura superior a 25 ºC.

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

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 Zeffix

El principio activo es lamivudina. Cada ml de solución oral contiene 5 mg de lamivudina.

Los demás componentes son: sacarosa, parahidroxibenzoato de metilo (E 218), parahidroxibenzoato de propilo (E 216), ácido cítrico, propilenglicol (E 1520), citrato de sodio, saborizante artificial de fresa, saborizante artificial de plátano, agua purificada, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para ajustar el pH.

.

Aspecto del producto y contenido del envase

Zeffix solución oral se presenta en embalajes que contienen un frasco de polietileno blanco provisto de cierre resistente a los niños. La solución es límpida, incolora o de color amarillo pálido con sabor a fresa/plátano. El frasco contiene 240 ml de solución de lamivudina (5 mg/ml). El envase incluye un aplicador oral graduado en ml y un adaptador del aplicador que debe encajarse en el frasco antes de uso.

Responsable de la fabricación

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda
D24 YK11

Titular de la Autorización de Comercialización

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublín 24
Irlanda
D24 YK11

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

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

България
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Тел.: + 359 80018205

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
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 372 8002640

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

España
GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 900 202 700
es-ci@gsk.com

France
Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 385 800787089

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Lietuva
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

Magyarország
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0) 33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

Portugal
Glaxo Wellcome Farmacêutica, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 421 800500589

Italia
GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 7741 111

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 371 80205045

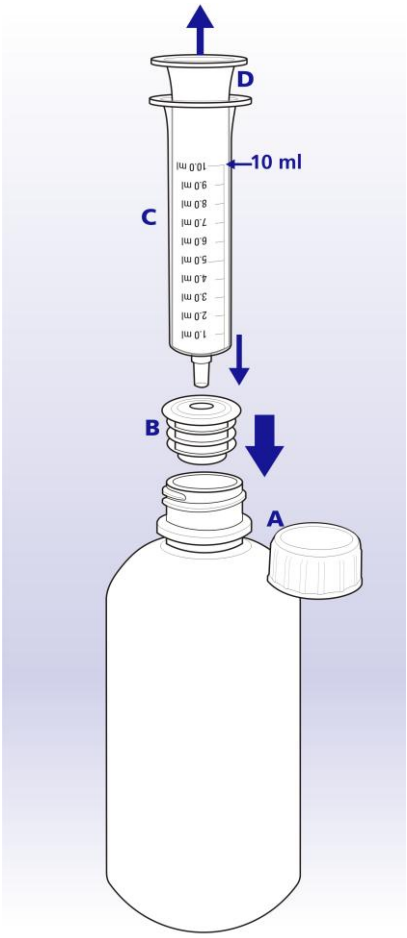
Suomi/Finland
GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige
GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@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 https://www.ema.europa.eu

Cómo medir la dosis y tomar el medicamento



Para medir su dosis con exactitud, emplee el aplicador oral que se incluye en el envase (ver también sección 3).
Cuando está lleno, el aplicador contiene **10 ml de solución**.

1 **Retire la envoltura de plástico** del aplicador/adaptador.
2. **Retire el adaptador** del aplicador.
3. **Retire el tapón a prueba de niños (A) del frasco.** Guarde el tapón.
4. Sujete el frasco. **Introduzca el adaptador de plástico (B) en el cuello del frasco, tanto como pueda**.
5. **Inserte el aplicador (C)** firmemente en el adaptador.
6. Coloque el frasco boca abajo.
7. **Tire del émbolo del aplicador (D)** hasta que se haya retirado la primera porción de su dosis completa.
8. Vuelva el frasco a su posición correcta. **Retire el aplicador del adaptador.**
9. **Coloque el aplicador en su boca**, colocando el extremo del aplicador hacia el interior de su mejilla. **Apriete lentamente el émbolo**, dejando tiempo para tragar. **No apriete muy fuerte** y vierta el líquido hacia la parte de atrás de la garganta o de lo contrario podría atragantarse.
10. **Repita los pasos 5 a 9** de la misma forma hasta que se haya tomado la dosis completa. Por ejemplo, si su dosis es de 20 ml, necesita tomar 2 aplicadores completos de medicamento.
11. **Retire el aplicador del frasco** y **lávelo** bien con agua limpia. Deje que se sequen completamente antes de utilizarlos de nuevo. Deje el adaptador en el frasco.
12. **Cierre firmemente el frasco** con el tapón.

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