



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 5273

BUENOS AIRES, 01 JUL 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003825-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HEPTODINE / LAMIVUDINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 100 mg, aprobada por Certificado N° 47.826.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

rp



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 5273

Que a fojas 174 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada HEPTODINE / LAMIVUDINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 100 mg, aprobada por Certificado N° 47.826 y Disposición N° 1702/99, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 3 a 14, 20 a 31 y 37 a 48, para los prospectos y de fojas 15 a 19, 32 a 36 y 49 a 53, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1702/99 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 14 y la información para el paciente autorizada por las fojas 15 a 19, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

rp.
f.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5273

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.826 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003825-15-1

DISPOSICIÓN N° 5273

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Handwritten initials and signature on the left side of the page.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5273** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.826 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: HEPTODINE / LAMIVUDINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LAMIVUDINA 100 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1702/99.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000405-99-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 5738/14.	Prospectos de fs. 3 a 14, 20 a 31 y 37 a 48, corresponde desglosar de fs. 3 a 14. Información para el paciente de fs. 15 a 19, 32 a 36 y 49 a 53, corresponde desglosar de fs. 15 a 19.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 47.826 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
01 JUL 2015
días.....,del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-003825-15-1

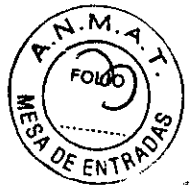
DISPOSICIÓN N° 5273

Jfs



Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

01 JUL 2015



PROYECTO DE PROSPECTO

5273

**HEPTODINE®
LAMIVUDINA 100 mg
Comprimidos recubiertos**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Lamivudina.....	100,00 mg
Celulosa microcristalina.....	116,55 mg
Almidón glicolato sódico.....	6,75 mg
Estearato de magnesio.....	1,70 mg
Película color caramelo YS-1-17307-A.....	5,60 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiviral análogo nucleósido, activo frente al virus de la hepatitis B, VIH-1 y VIH-2 (Código ATC: J05AF05).

INDICACIONES

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

- Enfermedad hepática compensada con evidencia de replicación viral activa, niveles séricos persistentemente elevados de alanina aminotransferasa (TGP) y evidencia histológica de inflamación hepática activa y/o fibrosis. Sólo se debe considerarse iniciar el tratamiento con lamivudina cuando el uso de un agente antiviral alternativo con una mayor barrera genética no esté disponible o no resulte adecuado (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**).
- Enfermedad hepática descompensada en combinación con un segundo agente que no tenga resistencia cruzada a lamivudina (Ver **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

Lamivudina es un agente antiviral activo frente al virus de la hepatitis B en todas las líneas celulares estudiadas y en animales infectados experimentalmente. Lamivudina es metabolizada tanto por células infectadas como por las no infectadas al derivado trifosfato, que es la forma activa del compuesto original. La vida media intracelular del trifosfato en los hepatocitos es de 17-19 horas *in vitro*. Lamivudina-trifosfato actúa como sustrato para la polimerasa viral del VHB. La formación de más ADN viral se bloquea por incorporación de lamivudina-trifosfato a la cadena y posterior terminación de la misma.

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

En los estudios relativos a los efectos potenciales del fármaco sobre la estructura mitocondrial y sobre el contenido y función del ADN, lamivudina careció 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.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

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

La administración de lamivudina con alimentos dio lugar a un retraso de $t_{m\acute{a}x}$ y a una $C_{m\acute{a}x}$ inferior (reducida en un 47%). No obstante, la cantidad de lamivudina absorbida (en función del ABC-área bajo la curva-) no se vio afectada, por lo que se puede administrar con o sin alimentos.

Distribución

Page 1 of 17

GlaxoSmithkline Argentina S.A.
Elorenza H. Dominguez
CO-DIRELTO A TECNICA
MF 202/0



5273



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 albumina es baja.

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

Metabolismo

Lamivudina se elimina principalmente por excreción renal del fármaco inalterado. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros fármacos es baja debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5-10%) y a la escasa unión a proteínas plasmáticas.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Los estudios en pacientes con alteración renal demuestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. Es necesario reducir la dosis en pacientes con un clearance de creatinina inferior a 50 ml/min (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia hepática

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

Ancianos

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 clearance de creatinina inferior a 50 ml/min (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Estudios Clínicos

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 estuvieron por debajo de los límites de detección –ensayo de hibridación en solución de Abbott Genostics, límite inferior de detección –LID < 1,6pg/ml–), normalizó el nivel de TGP (40-72% de los pacientes), indujo la seroconversión del HBeAg (pérdida de HBeAg y detección del anticuerpo anti HBeAg con pérdida de ADN del VHB (mediante el ensayo convencional), 16-18% de pacientes), mejoró la histología (38-52% de los pacientes tuvieron una reducción \geq a 2 puntos en el Índice de Actividad Histológica –Histologic Activity Index [HAI] de Knodell), y redujo la progresión de la fibrosis (en 3-17% de los pacientes) y la progresión a cirrosis.

El tratamiento continuado con lamivudina durante 2 años más, en pacientes que no habían logrado la seroconversión de HBeAg en el primer año en los estudios controlados iniciales, tuvieron una mejoría de la fibrosis en puente. En pacientes con el mutante YMDD del VHB, 41/82 (50%) pacientes tuvieron una mejoría de 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 YMDD. El 5% de los pacientes (3/56) sin el mutante YMDD y el 13% (11/82) de los pacientes con el mutante YMDD mostraron empeoramiento en la inflamación hepática comparado con la situación previa al tratamiento. Se produjo la progresión a la cirrosis 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 los niveles de TGP al término de los 5 años de tratamiento, fueron

GlaxoSmithKline Argentina S. A.
P. Oriencia K. Domínguez
CU-BIRE-10 A TÉCNICA
16/1/2020

5273



de 48% (28/58) y 47% (15/32), respectivamente. La seroconversión de HBeAg fue mayor en pacientes con niveles elevados de TGP; seroconvirtieron el 77% (20/26) de los pacientes con niveles previos al tratamiento de TGP >2x LSN. Al término de los 5 años, todos los pacientes tuvieron niveles de ADN del VHB indetectables o inferiores que los niveles previos al tratamiento.

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

Tabla 1: Resultados de eficacia de 5 años según el estado de YMDD (estudio asiático) NUCB3018			
Estado VHB mutante YMDD	Pacientes % (n°)		
	YMDD¹		No-YMDD¹
Seroconversión de HBeAg			
-Todos los pacientes	38	(15/40)	72 (13/18)
-TGP basal ≤ 1 x LSN ²	9	(1/11)	33 (2/6)
-TGP 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 de TGP			
-Basal			
Normal	28	(11/40)	33 (6/18)
Por encima de lo normal	73	(29/40)	67 (12/18)
-Semana 260			
Normal			
Por encima de lo normal < nivel basal	46	(13/28)	50 (2/4)
Por encima de lo normal > nivel basal	21	(6/28)	0
	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 periodo de 5 años del estudio.

² Límite normal superior.

³ Ensayo de hibridación en solución Abbott Genostics (LID < 1,6 pg/ml).

⁴ Ensayo Chiron Quantiplex (LID 0,7 Meq/ml).

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

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

En pacientes bajo seguimiento hasta 16 semanas tras la interrupción del tratamiento un año después de iniciarlo, se han observado con mayor frecuencia elevaciones de TGP post-tratamiento en pacientes que habían recibido lamivudina que en pacientes que habían recibido placebo. En la Tabla 2 se muestra una comparación de las elevaciones de TGP 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 TGP post-tratamiento junto con un aumento de los niveles de bilirrubina fue baja y similar en pacientes que recibieron tanto lamivudina como placebo.

Valor Anormal	Pacientes con aumentos en TGP / Pacientes con observaciones [#]	
	Lamivudina	Placebo
TGP \geq 2 x valor basal	37/137 (27%)	22/116 (19%)
TGP \geq 3 x valor basal [†]	29/137 (21%)	9/116 (8%)
TGP \geq 2 x valor basal y ALT absoluto > 500 UI/L	21/137 (15%)	8/116 (7%)
TGP \geq 2 x valor basal; y bilirrubina > 2 x LSN y \geq 2 x valor basal	1/137 (0,7%)	1/116 (0,9%)

[#] Cada paciente puede estar representado en una o más categorías.

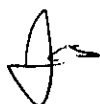
[†] Comparable a Toxicidad de Grado 3 de acuerdo al criterio modificado de la OMS.

LSN = Límite superior de normalidad.

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

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

En un estudio doble ciego en pacientes con HBC con el mutante YMDD del VHB y enfermedad hepática compensada (NUC20904), con una respuesta virológica y bioquímica reducida a lamivudina (n=95), la adición de 10 mg de adefovir dipivoxilo una vez al día al tratamiento con 100 mg de lamivudina durante 52 semanas, dio lugar a una disminución media del ADN del VHB de 4,6 log₁₀ copias/ml en comparación con un aumento medio de 0,3 log₁₀ copias/ml en aquellos pacientes que recibieron lamivudina en monoterapia. La normalización de los niveles de TGP se produjo en un 31% (14/45) de los pacientes que recibieron terapia





5273

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

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

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

Se incluyeron en un brazo abierto del estudio NUC20904 cuarenta pacientes (HBeAg negativos o HBeAg positivos), bien con enfermedad hepática descompensada o con VHB recurrente tras un trasplante hepático y con el mutante YMDD. La adición de 10 mg de adefovir dipivoxilo una vez al día al tratamiento en curso con 100 mg de lamivudina durante 52 semanas dio lugar a un descenso medio en el ADN del VHB de 4,6 log₁₀ copias/ml. También se observó una mejoría en la función hepática tras un año de tratamiento. Este grado de supresión viral se mantuvo (estudio de seguimiento NUC20917) con terapia combinada durante el segundo año de tratamiento hasta la semana 104 y la mayoría de pacientes mejoraron en cuanto a los marcadores de función hepática y continuaron hacia un beneficio clínico.

Experiencia en pacientes con HBC con fibrosis avanzada o cirrosis: en un estudio controlado con placebo en 651 pacientes con hepatitis B crónica clínicamente compensada y fibrosis o cirrosis confirmadas histológicamente, el tratamiento con lamivudina (32 meses de duración media) redujo significativamente la tasa de progresión global de la enfermedad (34/436, 7,8% para lamivudina, frente a 38/215, 17,7% para placebo, p=0,001), demostrado por un reducción significativa en el porcentaje de pacientes que experimentaron un aumento en la puntuación de Child-Pugh (15/436, 3,4% frente a 19/215, 8,8%, p=0,023), o bien un desarrollo de carcinoma hepatocelular (17/436, 3,9% frente a 16/215, 7,4%, p=0,047). La tasa de progresión global de la enfermedad en el grupo tratado con lamivudina fue mayor en aquellos pacientes en los que se detectó el mutante YMDD del ADN del VHB (23/209, 11%), en comparación con aquellos en los que no se detectó el mutante (11/221, 5%).

Sin embargo, la progresión de la enfermedad en pacientes con YMDD en el grupo tratado con lamivudina fue menor que la progresión de la enfermedad en el grupo tratado con placebo (23/209, 11%, frente a 38/214, 18% respectivamente). La seroconversión de HBeAg tuvo lugar en el 47% (118/252) de los pacientes tratados con lamivudina, y el 93% (320/345) de los pacientes que recibieron lamivudina se convirtieron en ADN del VHB negativos durante el estudio (VERSANT [versión 1], ensayo bDNA, LLOD < 0,7 mEq/ml).

Experiencia en niños y adolescentes: se ha administrado lamivudina a niños y adolescentes con HBC compensada en un estudio controlado con placebo en 286 pacientes de edades comprendidas entre los 2 y los 17 años. La población estaba compuesta principalmente por niños con hepatitis B de grado mínimo. Se empleó una dosis de 3mg/kg una vez al día (hasta un máximo de 100 mg diarios) en niños de edades comprendidas entre 2 y 11 años y una dosis de 100 mg una vez al día en adolescentes de 12 años y mayores. Esta dosis debe ser corroborada más extensamente. 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.

5273

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Adultos: La dosis recomendada de lamivudina es de 100 mg por 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). El TGP 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 una evaluación 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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**).

Si se interrumpe el tratamiento con lamivudina, los pacientes deben ser controlados periódicamente para la detección de una hepatitis recurrente (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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 TGP con respecto a los niveles anteriores durante el tratamiento. Con el fin de reducir el riesgo de resistencia en pacientes que reciben lamivudina en monoterapia, se debe tener en cuenta la modificación del tratamiento si el ADN del VHB continúa siendo detectable en suero a las 24 semanas de tratamiento o más. En pacientes con el mutante YMDD del VHB, debe considerarse la adición de un agente alternativo sin resistencia cruzada a lamivudina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**).

En pacientes co-infectados con VIH que actualmente están recibiendo o planean recibir tratamiento con lamivudina o la combinación lamivudina- zidovudina, la dosis prescrita de lamivudina para el tratamiento de la infección por HIV (usualmente 150 mg dos veces al día en combinación con otros antirretrovirales) debe ser mantenida.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **HEPTODINE®** en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos disponibles en la actualidad, que se describen en las secciones **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**- no permiten hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia renal

Las concentraciones séricas de lamivudina (ABC-área bajo la curva-) 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 Lamivudina solución oral (Ver Tabla 3 a continuación).

5273

Tabla 3: Posología de lamivudina en pacientes con clearance renal disminuido.

Clearance de creatinina ml/min	Dosis inicial de Lamivudina 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 (35mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35mg)	2 ml (10 mg)

Solución oral conteniendo 5mg/ml de lamivudina

Los datos disponibles de pacientes sometidos a hemodiálisis intermitente (diálisis menor o igual a 4 horas, 2-3 veces por semana), indican que tras la reducción de la dosis inicial de lamivudina en función del clearance 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. Según estos datos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, a menos que esté acompañada de alteración renal.

Ancianos

En paciente ancianos, el envejecimiento normal con la consecuente declinación de la función renal no tiene efecto clínico significativo sobre la exposición a lamivudina, excepto en pacientes con clearance de creatinina < 50 ml/min.

Forma de administración

HEPTODINE® puede tomarse con o sin alimentos. Uso oral.

CONTRAINDICACIONES

Lamivudina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a lamivudina o a cualquier componente de su formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis

Con el uso de análogos de nucleósidos se ha comunicado la aparición de acidosis láctica (en ausencia de hipoxemia), a veces mortales, habitualmente asociada a hepatomegalia grave y esteatosis hepática. Dado que la lamivudina es un análogo de nucleosido, este riesgo no puede excluirse. El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse si aparece una elevación rápida de los niveles de transaminasas, hepatomegalia progresiva o acidosis metabólica/láctica de etiología desconocida. Síntomas digestivos benignos, como náuseas, vómitos y dolor abdominal, pueden ser indicativos del desarrollo de una acidosis láctica. Los casos graves, a veces con resultado de muerte, fueron asociados con pancreatitis, insuficiencia hepática/esteatosis hepática, insuficiencia renal y altos niveles de lactato en suero. Se deberá tener precaución cuando se administren análogos de nucleósidos a pacientes (en especial mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo ciertos medicamentos y el alcohol). Los pacientes co-infectados con hepatitis C y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un riesgo especial. Estos pacientes deben estar sujetos a una estrecha vigilancia.

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 TGP sérica. Después de iniciar el tratamiento antiviral, en algunos pacientes puede aumentar la TGP sérica, mientras los valores séricos del ADN del HBV disminuyen. En pacientes con enfermedad hepática compensada, estos aumentos de TGP sérica normalmente no iban acompañados de un aumento en las concentraciones de bilirrubina sérica ni de signos de descompensación hepática.



GlaxoSmithKline Argentina S. A.
 Florencia H. Dominguez
 COORDINADORA TÉCNICA
 MT 202/10

Con el tratamiento prolongado, se han identificado subpoblaciones virales del HBV con una sensibilidad reducida a lamivudina (mutante YMDD del HBV). En algunos pacientes el desarrollo del mutante YMDD del HBV puede dar lugar a exacerbación de la hepatitis, detectada principalmente por elevaciones de TGP sérica y re-emergencia del ADN del HBV (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**). En pacientes con el mutante YMDD del HBV, se debe considerar la adición de un segundo agente que no tenga resistencia cruzada a lamivudina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**).

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 TGP sérica y re-emergencia del ADN del VHB. En los ensayos fase III controlados con seguimiento sin tratamiento activo, la incidencia de elevaciones de TGP 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. Para más información referente a la frecuencia de elevaciones de TGP tras el tratamiento ver Tabla 2 en la sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**. Para los pacientes tratados con lamivudina, la mayoría de elevaciones de TGP 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 **HEPTODINE®**, 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 TGP y bilirrubina) durante al menos cuatro meses, y posteriormente según esté clínicamente indicado.

Exacerbaciones en pacientes con cirrosis descompensada

Los pacientes trasplantados y 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 una vez por 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) TGP sérica, bilirrubina, albúmina, nitrógeno ureico en sangre, creatinina y parámetros virales: antígeno/anticuerpo HBV y, si es posible, concentraciones séricas de ADN del HBV. Los pacientes que experimenten signos de insuficiencia hepática durante o después del tratamiento deben ser controlados con más frecuencia cuando sea conveniente.

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

Disfunción mitocondrial

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

Pacientes pediátricos

Se ha administrado lamivudina a niños (de 2 años y mayores) y adolescentes con hepatitis B crónica compensada. Sin embargo, debido a las limitaciones de los datos, actualmente no se recomienda la administración de lamivudina en esta población de pacientes. (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**).

Hepatitis Delta o 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.

5273



Tratamientos inmunosupresores

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.

Monitoreo

Durante el tratamiento con **HEPTODINE®** los pacientes deben ser controlados de forma regular. Se deben monitorear los niveles de TGP sérica y ADN del HVB cada 3 meses y en pacientes HBeAg positivos se debe controlar en HBeAg cada 6 meses.

Co-infección con VIH

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

Transmisión de hepatitis B

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

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

Interacciones con otros medicamentos

HEPTODINE® no debe ser tomado con cualquier otro medicamento que contenga lamivudina o medicamentos que contengan emtricitabina (Ver **Interacciones**).

No se recomienda la combinación de lamivudina con cladribina (Ver **Interacciones**)

Interacciones

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos. La probabilidad de interacciones metabólicas es escasa debido a un metabolismo y unión a proteínas plasmáticas limitados, y a la casi completa eliminación renal del fármaco inalterado.

La lamivudina se elimina predominantemente por secreción catiónica orgánica activa. Debe considerarse la posibilidad de interacciones con otros fármacos 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 fármacos (por ejemplo: ranitidina, cimetidina) se eliminan por este mecanismo sólo en parte y demostraron no interactuar con lamivudina.

Es poco probable que fármacos 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 alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina.

Se observó un modesto incremento en el valor de $C_{m\acute{a}x}$ (28%) para zidovudina al administrarse con lamivudina, aunque la exposición general (en función del ABC -área bajo la curva-) no se alteró de forma significativa. Zidovudina carece de efecto sobre la farmacocinética de lamivudina (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Farmacocinética**).

Lamivudina no tiene interacciones farmacocinéticas con alfa-interferón cuando ambos fármacos se administran al mismo tiempo. No se observaron interacciones clínicamente significativas en pacientes tomando lamivudina al mismo tiempo que fármacos inmunosupresores comúnmente utilizados (por ejemplo: ciclosporina A). No obstante, no se han realizado estudios formales de interacción.

Emtricitabina

Page 9 of 17

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Florencia H. Lombinguez
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.F. 202/0

5273



HEPTODINE® no debe ser administrado concomitantemente con otros análogos de citidina como emtricitabina debido a las similitudes. Además, **HEPTODINE®** no debe ser administrado con otros productos que contengan lamivudina (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

La administración de lamivudina en los estudios de toxicidad con animales a dosis elevadas no se asoció con toxicidad en ningún órgano principal. 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 ratas incluso a exposiciones sistémicas muy altas.

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

Embarazo

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

En pacientes que estén siendo tratadas con lamivudina y posteriormente queden embarazadas, debe considerarse la posibilidad de una recurrencia de hepatitis al interrumpir el tratamiento con **HEPTODINE®**.

Lactancia

Basándose en más de 200 grupos madre/hijo tratados para el VIH, las concentraciones séricas de lamivudina en niños lactantes de madres tratadas para el VIH es muy baja (menos del 4% de las concentraciones de suero materno) y disminuye progresivamente a niveles indetectables cuando los lactantes alcanzan las 24 semanas de edad. La cantidad total de lamivudina ingerida por un lactante es muy baja y por tanto es probable que dé lugar a exposiciones con un efecto antiviral sub-óptimo. La hepatitis B materna no es una contraindicación para la lactancia si se controla la prevención de la infección por hepatitis B por parte del recién nacido en el nacimiento y no hay evidencia de que las bajas concentraciones de lamivudina en leche materna puedan producir efectos adversos en lactantes.

Por tanto, se puede considerar la lactancia en madres tratadas con lamivudina para HBV 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

Estudios de reproducción en animales no mostraron efectos sobre la fertilidad de machos o hembras (ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**)

Disfunción mitocondrial

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Buenos Aires, Argentina
Código de barras
017 20270

5273



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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe informar a los pacientes que se ha reportado fatiga y malestar general durante el tratamiento con lamivudina. El estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de lamivudina deben ser tenidos en cuenta cuando se considere la habilidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La incidencia de reacciones adversas y anormalidades de laboratorio (con la excepción de los incrementos de TGP y CPK, ver a continuación) fueron similares 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.

Lista de reacciones adversas tabuladas

A continuación se listan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos y frecuencia. Las categorías de frecuencia sólo se asignan a aquellas reacciones adversas consideradas al menos como posiblemente relacionadas con lamivudina. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Desconocida: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Angioedema

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Aumento en los niveles de TGP (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Durante el tratamiento y tras la suspensión de lamivudina se han notificado exacerbaciones de la hepatitis, detectadas principalmente por aumento en las concentraciones de TGP en suero. La mayoría han sido autolimitadas, aunque muy raramente se han observado muertes (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea, prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Elevaciones en los niveles de CPK, 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

Basado en los limitados datos de niños entre 2 y 17 años, no se han identificado nuevos problemas de seguridad en comparación con adultos.

Otras poblaciones especiales

En pacientes con infección por VIH, se han comunicado casos de pancreatitis y neuropatía periférica (o parestesias). 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 **HEPTODINE®**.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Piotencia R. Domínguez
COORDINADORA TÉCNICA
MFP 2020

5273



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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN

Comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN

A temperatura ambiente, hasta 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.826.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poznan, Polonia.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires - Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline ARGENTINA S.A.- (011- 4725-8900).

No todas las presentaciones de **HEPTODINE®**/Lamivudina se encuentran disponibles en todos los países.

EMA Junio 2014

Fecha de última revisión:...../...../..... Disp. N°.....

Logo GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Elorenza R. Lomínguez
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 20270

5273



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

HEPTODINE®
LAMIVUDINA 100 mg
Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

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

1. Qué es Heptodine® y para qué se utiliza

El ingrediente activo de Heptodine® es lamivudina.

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

Heptodine® 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. Heptodine® 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 Heptodine® 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 Heptodine® 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 Heptodine®

No tome Heptodine®:

- si es **alérgico** a lamivudina o a cualquiera 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 Heptodine® u otros medicamentos similares tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves. Usted necesita saber que hay un mayor riesgo:

Page 13 of 17

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Flórencio M. Cominquez
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.P. 20210

5273



- 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 Heptodine® sin el consejo de su médico, ya que existe un riesgo de que su hepatitis empeore. Cuando deje de tomar Heptodine® su médico lo controlará durante los siguientes 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 Heptodine®.

Esté atento a los síntomas importantes

Algunas personas que toman medicamentos para la infección por hepatitis B desarrollan otros trastornos, que pueden ser graves. Usted necesita conocer a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras está tomando Heptodine®.

→ **Lea la información sobre “Otros posibles efectos adversos de la terapia para la hepatitis B” en la Sección 4 de este prospecto.**

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). Heptodine® 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.

Toma de Heptodine® con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría 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 Heptodine®.

Estos medicamentos no deben tomarse con Heptodine®

- otros medicamentos que contengan lamivudina, usado para tratar la **infección por VIH** (a veces también llamado virus del SIDA)
- emtricitabina, usado para tratar la **infección por VIH** o por **hepatitis B**
- cladribina, usado para el tratamiento de la **leucemia de células vellosas**

→ **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 quedar embarazada:

→ **Hable con su médico sobre los riesgos y beneficios de tomar Heptodine® durante el embarazo.**

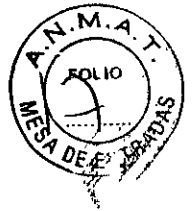
No interrumpa el tratamiento con Heptodine® sin el consejo de su médico.

Lactancia

Heptodine® 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 Heptodine®.

5273



Conducción y uso de máquinas

Heptodine® 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.

3. Cómo tomar Heptodine®

Siempre tome este medicamento exactamente como se lo indicó su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Mantenga un contacto regular con su médico

Heptodine® 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 Heptodine®** sin el consejo de su médico.

Cuánto tomar

La dosis habitual de Heptodine® es de un comprimido de 100 mg de lamivudina una vez al día.

Su médico puede recetarle una dosis más baja si tiene problemas en los riñones.

→ **Hable con su médico** si se encuentra en esta situación

Si ya está tomando otro medicamento que contenga lamivudina para el tratamiento de la infección por VIH, su médico continuará tratándolo con la dosis más alta (normalmente 150 mg dos veces al día), porque la dosis de lamivudina de Heptodine® (100 mg) no es suficiente para tratar la infección por VIH. Si está planeando cambiar su tratamiento para el VIH, discuta este cambio con su médico antes.

Tome el comprimido entero con agua. Heptodine® puede tomarse con o sin alimentos.

Si toma demasiado Heptodine®

Es improbable que la ingestión accidental de una cantidad excesiva de Heptodine® pueda causar problemas serios. Si accidentalmente toma demasiado, comuníquelo a su médico o farmacéutico, o acuda al servicio de urgencias del hospital más próximo para que le aconsejen.

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

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

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

Si olvidó tomar Heptodine®

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 Heptodine®

No deje de tomar Heptodine® sin consultar a su médico. Hay riesgo de que su hepatitis empeore (ver sección 2). Cuando deje de tomar Heptodine® su médico lo controlará 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.

Además de los efectos adversos listados a continuación para Heptodine®, se pueden desarrollar otras condiciones durante el tratamiento de combinación para la hepatitis B.

→ **Es importante leer la información bajo "Otros posibles efectos de la terapia de combinación para la hepatitis B".**

Page 15 of 17

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Florencia M. Domínguez

CO-DIRALTO A TECNICA

M.P. 20270

5273



Los efectos adversos reportados más comúnmente en los ensayos clínicos con Heptodine[®] fueron cansancio, infecciones del tracto respiratorio, molestias en la garganta, dolor de cabeza, 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 Heptodine[®].**

Efectos adversos que se cree están causados por Heptodine[®]:

Un efecto adverso muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes) 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 pacientes) es:

- Calambres y dolores musculares
- Erupción cutánea o urticaria 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 (*creatininfosfoquinasa*) que puede ser un síntoma de que tiene tejido dañado.

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 Heptodine[®] o se interrumpe el tratamiento. Esto puede ser mortal en algunos pacientes.
- Acidosis láctica (*ver la siguiente sección "Otros posibles efectos adversos del tratamiento para la hepatitis B"*)

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

- Reducción en el número de células implicadas en la coagulación sanguínea (*trombocitopenia*).

Si tiene efectos adversos

➔ **Hable con su médico o farmacéutico.** Esto incluye cualquiera de los posibles efectos adversos no incluidos en este prospecto.

Otros posibles efectos adversos del tratamiento para la hepatitis B

Heptodine[®] y los medicamentos relacionados (INTIs) pueden causar otras condiciones que se desarrollan durante el tratamiento para la hepatitis B.

Acidosis láctica es un efecto adverso raro pero grave

Algunas personas que toman Heptodine[®] u otros medicamentos similares (INTIs) desarrollan un trastorno denominado acidosis láctica, junto con un aumento del tamaño del hígado.

La acidosis láctica se debe a un aumento de ácido láctico en el organismo. Es raro, y si aparece, normalmente se desarrolla después de unos pocos meses de tratamiento. Puede suponer un riesgo para la vida, al causar fallos en órganos internos.

Es más probable que se desarrolle la acidosis láctica en personas que tienen alguna afección hepática o en personas obesas (sobrepeso importante), especialmente mujeres.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Florescia H. Domínguez
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 20270

5273



Los signos de la acidosis láctica incluyen:

- respiración dificultosa, rápida y profunda
- somnolencia
- entumecimiento o debilidad de las extremidades
- náuseas, vómitos
- dolor de estómago.

Durante su tratamiento, su médico controlará cualquier signo que indique que puede estar desarrollando acidosis láctica. Si tiene cualquiera de los síntomas mencionados anteriormente o le preocupa algún otro síntoma:

→ Acuda a su médico tan pronto como le sea posible.

5. Conservación de Heptodine®

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

No tome este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Heptodine®

Ingrediente activo: lamivudina.

Otros ingredientes: Celulosa microcristalina; Almidón glicolato sódico; Estearato de magnesio; Película color caramelo YS-1-17307-A.

Contenido del envase

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos en blisters.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.826.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Establecimiento elaborador: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poznan, Polonia.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires - Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline ARGENTINA S.A. - (011- 4725-8900).

EMA Junio 2014

Fecha de última revisión:...../...../..... Disp. N°.....