

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zeffix 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lamivudina

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Color caramello, rivestita con film, a forma di capsula, biconvessa, di dimensione di circa 11 mm x 5 mm e con impresso "GX CG5" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zeffix è indicato per il trattamento dell'epatite cronica B nei pazienti adulti con:

- malattia epatica compensata con evidenza di attiva replicazione virale, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva del fegato e/o fibrosi. L'inizio del trattamento con lamivudina deve essere considerato solo quando non sia disponibile o appropriato l'impiego di un agente antivirale alternativo con una maggiore barriera genetica alla resistenza (vedere paragrafo 5.1).
- malattia epatica scompensata in associazione con un secondo agente senza resistenza crociata a lamivudina (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Zeffix deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'epatite cronica B.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di Zeffix è di 100 mg una volta al giorno.

Nei pazienti con malattia epatica scompensata, lamivudina deve essere sempre usata in associazione con un secondo agente antivirale senza resistenza crociata a lamivudina per ridurre il rischio di resistenza ed ottenere una rapida soppressione virale.

Durata del trattamento

La durata ottimale del trattamento non è nota.

- nei pazienti con epatite cronica B (CHB) HBeAg positiva senza cirrosi, il trattamento deve essere somministrato per almeno 6-12 mesi dopo che la sieroconversione HBeAg (scomparsa di HBeAg e HBV DNA con rilevazione di HBeAb) è stata confermata, per limitare il rischio di ricaduta virologica o fino alla sieroconversione HBsAg o se si verifica perdita di efficacia (vedere paragrafo 4.4). I livelli sierici di ALT e HBV DNA devono essere monitorati regolarmente dopo la sospensione del trattamento per rilevare ogni ricaduta virologica tardiva.

- nei pazienti con CHB HBeAg negativa (mutanti pre-core) senza cirrosi, il trattamento deve essere somministrato almeno fino alla sierconversione HBs o se vi è evidenza di perdita di efficacia. Con il trattamento prolungato si raccomanda un regolare controllo per confermare che la continuazione della terapia scelta rimanga appropriata per il paziente.
- nei pazienti con malattia epatica scompensata o cirrosi e in quelli sottoposti a trapianto di fegato non è raccomandata la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Se lamivudina viene interrotta, i pazienti devono essere periodicamente controllati allo scopo di evidenziare una epatite recidivante (vedere paragrafo 4.4).

Resistenza clinica

Nei pazienti con CHB, sia HBeAg positiva che HBeAg negativa, lo sviluppo del mutante YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato) dell'HBV può portare ad una diminuita risposta terapeutica a lamivudina, evidenziata da un aumento dell'HBV DNA e di ALT rispetto ai precedenti livelli in corso di trattamento. Per ridurre il rischio di resistenza nei pazienti trattati con lamivudina in monoterapia, un passaggio a/o l'aggiunta di un agente alternativo senza resistenza crociata a lamivudina, sulla base delle linee guida terapeutiche, devono essere presi in considerazione qualora l'HBV DNA sierico rimanga rilevabile a 24 settimane o oltre di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Per il trattamento dei pazienti con co-infezione da HIV e che ricevono attualmente, o stanno per ricevere la terapia con lamivudina o l'associazione lamivudina/zidovudina, deve essere mantenuta la dose di lamivudina prescritta per l'infezione da HIV (in genere 150 mg due volte al giorno in associazione con altri antiretrovirali).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da moderata a severa, le concentrazioni di lamivudina nel siero (AUC) sono aumentate a causa della ridotta clearance renale. Il dosaggio deve pertanto essere ridotto nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/minuto. Se sono richieste dosi inferiori ai 100 mg, si deve impiegare la soluzione orale di Zeffix (vedere Tabella 1 seguente).

Tabella 1: Dosaggio di Zeffix nei pazienti con clearance renale ridotta.

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose iniziale di Zeffix soluzione orale *	Dose di mantenimento una volta al giorno
da 30 a < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
da 15 a < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
da 5 a < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

* Zeffix soluzione orale contenente 5 mg/ml di lamivudina.

I dati disponibili in pazienti sottoposti ad emodialisi intermittente (per una durata inferiore o uguale a 4 ore di dialisi 2-3 volte a settimana) indicano che dopo la riduzione della dose iniziale di lamivudina per compensare la clearance della creatinina, durante la dialisi non è necessaria nessun'altra modifica di dosaggio.

Compromissione epatica

I dati ottenuti nei pazienti con compromissione epatica, compresi quelli con malattia epatica avanzata in attesa di trapianto, mostrano che la farmacocinetica di lamivudina non è significativamente influenzata da disfunzioni epatiche. In base a tali dati, non è necessario un aggiustamento della posologia nei pazienti con compromissione epatica a meno che non sia accompagnata da compromissione renale.

Anziani

Nei pazienti anziani il normale invecchiamento accompagnato dal declino della funzionalità renale non ha alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione a lamivudina, se si escludono i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Zeffix nei neonati, nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.4 e 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Uso orale

Zeffix può essere preso con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Riacutizzazione dell'epatite

Riacutizzazione durante il trattamento

Le riacutizzazioni spontanee dell'epatite cronica B sono relativamente comuni e sono caratterizzate da aumenti transitori di ALT nel siero. Dopo l'inizio della terapia antivirale, ALT del siero può aumentare in alcuni pazienti mentre i livelli sierici di HBV DNA diminuiscono. Nei pazienti con malattia epatica compensata questi aumenti di ALT del siero in generale non sono stati accompagnati da un aumento delle concentrazioni della bilirubina sierica o da segni di scompenso epatico.

Con una terapia prolungata sono state identificate sub-popolazioni virali HBV con ridotta suscettibilità a lamivudina (mutante YMDD dell'HBV). In alcuni pazienti lo sviluppo del mutante YMDD dell'HBV può portare a riacutizzazione dell'epatite evidenziata soprattutto da innalzamento dei valori sierici di ALT e ricomparsa dell'HBV DNA (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con presenza del mutante YMDD dell'HBV si deve considerare un passaggio a/o l'aggiunta di un agente alternativo senza resistenza crociata a lamivudina sulla base delle linee guida terapeutiche (vedere paragrafo 5.1).

Riacutizzazione dopo la sospensione del trattamento

Riacutizzazione acuta dell'epatite è stata osservata nei pazienti che avevano sospeso la terapia per l'epatite B ed era in generale evidenziata dall'innalzamento dei valori sierici di ALT e dalla ricomparsa dell'HBV DNA. Negli studi controllati di fase III con nessun trattamento attivo di follow-up, l'incidenza dell'innalzamento dei valori sierici di ALT dopo trattamento (più di tre volte rispetto ai valori basali) è stata maggiore nei pazienti trattati con lamivudina (21%) rispetto a quelli che ricevevano il placebo (8 %). Tuttavia, la percentuale di pazienti che avevano avuto aumenti dopo il trattamento associati con incrementi della bilirubina è stata più bassa e simile in entrambi i gruppi di trattamento (vedere la Tabella 3 nel paragrafo 5.1). Per i pazienti trattati con lamivudina la maggior parte dell'innalzamento dei valori sierici di ALT dopo trattamento si è verificata tra le 8 e le 12 settimane dopo il trattamento. La maggior parte degli eventi è risultata essere autolimitante, tuttavia si sono osservati alcuni decessi. Se Zeffix viene sospeso, i pazienti devono essere periodicamente monitorati sia a livello clinico che attraverso la valutazione di test sierici di funzionalità epatica (livelli di ALT e bilirubina) per almeno quattro mesi, e in seguito come previsto dalla pratica clinica.

Riacutizzazione nei pazienti con cirrosi scompensata

Coloro che subiscono il trapianto e i pazienti con cirrosi scompensata corrono maggior rischio di replicazione virale attiva. A causa di una ridotta funzionalità epatica in questi pazienti, la riattivazione dell'epatite dovuta alla sospensione di lamivudina o alla perdita di efficacia durante il trattamento può provocare scompenso grave, anche fatale. Questi pazienti devono essere controllati per i parametri

clinici, virologici e sierologici associati con l'epatite B, per la funzione epatica e renale e per la risposta antivirale durante il trattamento (almeno ogni mese), e, se il trattamento viene sospeso per qualsiasi ragione, per almeno 6 mesi dopo il trattamento. I parametri di laboratorio da controllare devono includere (come minimo) ALT sierica, la bilirubina, l'albumina, l'azotemia, la creatinina e lo stato virologico: antigeni/anticorpi HBV, e dove possibile, le concentrazioni sieriche di DNA dell'HBV. I pazienti che manifestano segni di insufficienza epatica durante o dopo il trattamento devono essere controllati più frequentemente come ritenuto appropriato.

Per i pazienti che manifestano evidenza di epatite ricorrente dopo trattamento, non esistono dati sufficienti sul beneficio di una ripresa del trattamento con lamivudina.

Disfunzione mitocondriale

E' stato dimostrato che gli analoghi nucleosidici e nucleotidici sia *in vivo* che *in vitro* causano un grado variabile di danno mitocondriale. Sono stati riportati casi di disfunzione mitocondriale in neonati esposti agli analoghi nucleosidici *in utero* e/o dopo la nascita. I principali eventi avversi riportati sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia), disturbi metabolici (iperlipasemia). Sono stati riportati disturbi neurologici a comparsa ritardata (ipertonia, convulsioni, anomalie comportamentali). I disturbi neurologici potrebbero essere transitori o permanenti. Ogni bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici, deve essere sottoposto a follow-up clinico e di laboratorio e deve essere controllato a fondo per quanto riguarda una possibile disfunzione mitocondriale in caso di comparsa dei segni e sintomi relativi.

Pazienti pediatrici

Lamivudina è stata somministrata ai bambini (dai 2 anni in poi) e agli adolescenti con epatite cronica B compensata. Tuttavia a causa della limitazione dei dati, la somministrazione di lamivudina in questa popolazione di pazienti non è attualmente raccomandata (vedere paragrafo 5.1).

Epatite Delta o epatite C

L'efficacia di lamivudina in pazienti con concomitante infezione da epatite Delta o epatite C non è stata stabilita e si raccomanda cautela.

Trattamenti immunosoppressivi

Esistono dati limitati sull'uso di lamivudina nei pazienti HBeAg negativi (mutanti pre-core) e in quelli sottoposti a concomitanti regimi immunosoppressivi, compresa la chemioterapia antineoplastica. Lamivudina deve essere usata con cautela in tali pazienti.

Monitoraggio

Durante la terapia con Zeffix i pazienti devono essere controllati regolarmente. I livelli sierici di ALT e dell'HBV DNA devono essere controllati ad intervalli di 3 mesi e nei pazienti HBeAg positivi, l'HBeAg deve essere valutato ogni 6 mesi.

Co-infezione da HIV

Per il trattamento dei pazienti con co-infezione da HIV e che ricevono, o stanno per ricevere la terapia con lamivudina o l'associazione lamivudina/zidovudina, deve essere mantenuta la dose di lamivudina prescritta per l'infezione da HIV (in genere 150 mg due volte al giorno in associazione con altri antiretrovirali). Nei pazienti con co-infezione da HIV che non richiedono terapia antiretrovirale, esiste il rischio di mutazione HIV quando lamivudina viene usata da sola per il trattamento dell'epatite cronica B.

Trasmissione dell'epatite B

Esistono informazioni limitate disponibili sulla trasmissione materno-fetale del virus dell'epatite B nelle donne in gravidanza trattate con lamivudina. Devono essere seguite le normali procedure raccomandate per l'immunizzazione contro il virus dell'epatite B nei bambini.

I pazienti devono essere informati che la terapia con lamivudina non ha dimostrato di essere in grado di ridurre il rischio di trasmissione del virus dell'epatite B. Pertanto devono continuare ad essere adottate adeguate precauzioni.

Interazioni con altri medicinali

Zeffix non deve essere assunto con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina o medicinali contenenti emtricitabina (vedere paragrafo 4.5).

L'associazione di lamivudina con cladribina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

La probabilità di interazioni metaboliche è bassa a causa del limitato metabolismo, del basso legame con le proteine plasmatiche e della eliminazione renale pressoché completa della sostanza nella sua forma immodificata.

Lamivudina è prevalentemente eliminata per secrezione cationica attiva. Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di interazioni con altri medicinali somministrati in concomitanza, particolarmente se la loro via di eliminazione principale è la secrezione renale attiva per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici, per esempio trimetoprim. Altri medicinali (per esempio ranitidina, cimetidina) vengono eliminati solo in parte tramite questo meccanismo e non hanno mostrato di interagire con lamivudina.

Le sostanze prevalentemente escrete tramite il sistema attivo degli anioni organici oppure tramite filtrazione glomerulare difficilmente danno luogo ad interazioni significative, dal punto di vista clinico, con lamivudina. La somministrazione di trimetoprim/sulfametossazolo 160 mg/800 mg determina un aumento di circa il 40 % dell'esposizione a lamivudina. Lamivudina non ha alcun effetto sulla farmacocinetica del trimetoprim o del sulfametossazolo. Tuttavia, non è necessaria alcuna modifica posologica di lamivudina, a meno che il paziente non abbia insufficienza renale.

È stato osservato un lieve aumento della C_{max} (28 %) di zidovudina quando somministrata in associazione a lamivudina; tuttavia l'esposizione complessiva (AUC) non risulta alterata in modo significativo. Zidovudina non ha effetti sulla farmacocinetica di lamivudina (vedere paragrafo 5.2).

Lamivudina non presenta alcuna interazione farmacocinetica con l'alfa-interferone, quando i due medicinali sono somministrati insieme. Nei pazienti che ricevevano lamivudina in concomitanza con comuni medicinali immunosoppressori (per es. ciclosporina A) non è stata riscontrata alcuna interazione sfavorevole rilevante dal punto di vista clinico. Tuttavia, non sono stati realizzati studi formali sulle interazioni.

Emtricitabina

A causa di somiglianze, Zeffix non deve essere somministrato in concomitanza ad altri analoghi della citidina come emtricitabina. Inoltre, Zeffix non deve essere preso con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina (vedere paragrafo 4.4).

Cladribina

In vitro lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare di cladribina portando ad un potenziale rischio di perdita di efficacia di cladribina in caso di associazione in ambito clinico. Alcune evidenze

cliniche supportano anche una possibile interazione tra lamivudina e cladribina. Pertanto, la somministrazione concomitante di lamivudina con cladribina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi nell'animale con lamivudina hanno mostrato un aumento delle morti embrionali precoci nei conigli ma non nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo è stato dimostrato il verificarsi del passaggio di lamivudina attraverso la placenta.

I dati disponibili nell'uomo dall'*Antiretroviral Pregnancy Registry* che riportano più di 1000 esiti dopo esposizione dal primo trimestre e più di 1000 esiti dal secondo e terzo trimestre nelle donne in gravidanza non indicano alcun effetto in termini di malformazione e a livello feto/neonatale. Meno dell'1% di queste donne erano state trattate per l'HBV, mentre la maggior parte erano state trattate per l'HIV a dosaggi più alti e con altri medicinali concomitanti. Zeffix può essere usato durante la gravidanza se clinicamente necessario.

Per le pazienti che vengono trattate con lamivudina e successivamente iniziano una gravidanza, si deve considerare la possibilità di una ricomparsa dell'epatite a seguito della sospensione di lamivudina.

Allattamento

Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio in trattamento per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina nei bambini allattati al seno da madri in trattamento per l'HIV sono molto basse (meno del 4% delle concentrazioni sieriche materne) e progressivamente diminuiscono a livelli non rilevabili quando i bambini allattati al seno raggiungono le 24 settimane di età. La quantità totale di lamivudina ingerita da un bambino allattato al seno è molto bassa e pertanto è probabile che ciò porti ad esposizioni che esercitano un effetto antivirale sub-ottimale. L'epatite B materna non comporta una controindicazione all'allattamento al seno se il neonato viene adeguatamente gestito per la prevenzione dell'epatite B alla nascita e non vi è evidenza che la bassa concentrazione di lamivudina nel latte materno comporti reazioni avverse nei bambini allattati al seno. Pertanto, l'allattamento al seno può essere preso in considerazione nelle madri che allattano trattate con lamivudina per l'HBV tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la madre. Qualora vi sia trasmissione materna dell'HBV, nonostante l'adeguata profilassi, deve essere presa in considerazione l'interruzione dell'allattamento al seno per ridurre il rischio di emergenza di mutanti resistenti a lamivudina nel neonato.

Fertilità

Studi sulla riproduzione negli animali non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

Disfunzione mitocondriale

E' stato dimostrato che gli analoghi nucleosidici e nucleotidici sia *in vivo* che *in vitro* causano un grado variabile di danno mitocondriale. Sono stati riportati casi di disfunzione mitocondriale in neonati esposti agli analoghi nucleosidici *in utero* e/o dopo la nascita (vedere paragrafo 4.4).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con lamivudina sono stati riportati malessere ed affaticamento. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di lamivudina devono essere tenuti presenti quando si considera la capacità del paziente di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'incidenza di reazioni avverse e le anomalie di laboratorio (ad eccezione dell'innalzamento dei livelli di ALT e CPK, vedere di seguito) sono risultate simili tra i pazienti trattati con placebo e quelli trattati con lamivudina. Le reazioni avverse più comunemente riportate erano malessere ed affaticamento, infezioni del tratto respiratorio, mal di gola e disturbi tonsillari, cefalea, dolore e crampi addominali, nausea, vomito e diarrea.

Riassunto tabulare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione sistemica organica e alla frequenza. Le categorie di frequenza sono solo assegnate a quelle reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate causalmente a lamivudina. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le categorie di frequenza assegnate alle reazioni avverse sono soprattutto basate sull'esperienza proveniente dagli studi clinici comprendenti un totale di 1171 pazienti con epatite cronica B trattati con lamivudina 100 mg.

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto raro	Acidosi lattica
Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Angioedema
Patologie epatobiliari	
Molto comune	Aumento dei livelli di ALT (vedere paragrafo 4.4)
Le riacutizzazioni dell'epatite rilevate essenzialmente dagli incrementi di ALT sieriche sono state riportate durante il trattamento e dopo la sospensione di lamivudina. La maggior parte degli eventi è stata di natura autolimitante tuttavia molto raramente sono stati osservati casi fatali (vedere paragrafo 4.4).	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Eruzione cutanea, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Aumento dei livelli di CPK
Comune	Disturbi muscolari, comprendenti mialgia e crampi*
Non nota	Rabdomiolisi

* La frequenza osservata negli studi clinici di fase III nel gruppo in trattamento con lamivudina non è stata maggiore di quella osservata nel gruppo trattato con placebo.

Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati limitati nei bambini da 2 a 17 anni di età, non è stato identificato alcun nuovo problema di sicurezza rispetto agli adulti.

Altre popolazioni speciali

In pazienti con infezione da HIV sono stati riferiti casi di pancreatite e neuropatie periferiche (o parestesie). In pazienti con epatite cronica B non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di questi eventi fra pazienti trattati con lamivudina e con placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di lamivudina a dosi particolarmente elevate negli studi di tossicità acuta nell'animale non ha dato origine ad alcuna tossicità d'organo. I dati disponibili sulle conseguenze del sovradosaggio acuto per via orale nell'uomo sono limitati. Non vi sono stati decessi e i pazienti si sono ristabiliti. Non è stato identificato alcun segno o sintomo specifico a seguito di sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere monitorato e sottoposto ad adeguato trattamento standard di supporto. L'emodialisi continua, sebbene non sia stata studiata, può essere usata nel trattamento del sovradosaggio in quanto lamivudina è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica – Antivirali per uso sistemico, nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AF05.

Lamivudina è un agente antivirale attivo contro il virus dell'epatite B in tutte le linee cellulari testate e negli animali con infezione sperimentale.

Sia nelle cellule sane che in quelle infette, lamivudina è metabolizzata nel suo derivato trifosfato (TP), che rappresenta la forma attiva del prodotto originario. L'emivita intracellulare del trifosfato negli epatociti è 17-19 ore *in vitro*. Lamivudina-TP funge da substrato della polimerasi virale dell'HBV.

La formazione di ulteriore DNA virale è bloccata per incorporazione di lamivudina-TP nella catena e sua successiva terminazione.

Lamivudina-TP non interferisce con il normale metabolismo cellulare dei desossinucleotidi. Inoltre è solo un debole inibitore delle DNA polimerasi alfa e beta dei mammiferi. Inoltre lamivudina-TP ha scarsi effetti sul contenuto in DNA delle cellule dei mammiferi.

In saggi sui potenziali effetti delle sostanze sulla struttura mitocondriale e sul contenuto e funzione del DNA, lamivudina è risultata priva di effetti tossici apprezzabili. Ha un bassissimo potenziale nel diminuire il contenuto di DNA mitocondriale, non viene incorporata all'interno del DNA mitocondriale in maniera permanente e non funge da inibitore della DNA polimerasi gamma mitocondriale.

Esperienza clinica

Esperienza in pazienti con CHB HBeAg positiva e con malattia epatica compensata

In studi controllati, un anno di terapia con lamivudina ha soppresso significativamente la replicazione dell'HBV DNA [il 34-57 % dei pazienti è risultato al di sotto dei limiti di rilevazione del test (test di ibridizzazione in soluzione Abbott Genostics, LLOD < 1,6 pg/ml)], ha normalizzato i livelli di ALT (nel 40-72 % dei pazienti), ha indotto sierconversione HBeAg [perdita dell'HBeAg e rilevazione dell'HBeAb con perdita dell'HBV DNA (mediante test convenzionali), nel 16-18 % dei pazienti], ha migliorato il quadro istologico (il 38-52 % dei pazienti ha avuto una diminuzione \geq di 2 punti secondo l'indice di attività istologica di Knodell [HAI]) e ha ridotto la progressione a fibrosi (nel 3-17 % dei pazienti) e la progressione a cirrosi.

Il trattamento protratto con lamivudina per ulteriori 2 anni, nei pazienti che non erano stati in grado di raggiungere la sierconversione HBeAg negli studi iniziali controllati di 1 anno, ha evidenziato un ulteriore miglioramento nella fibrosi "a ponte". Nei pazienti con mutante YMDD dell'HBV, 41/82 (50 %) pazienti hanno avuto un miglioramento dei parametri di infiammazione epatica, 40/56 (71 %) pazienti senza mutante YMDD dell'HBV, hanno avuto un miglioramento. Il miglioramento nella fibrosi "a ponte" si è verificato in 19/30 (63 %) pazienti senza mutante YMDD e in 22/44 (50 %) pazienti con il mutante. Il cinque per cento (3/56) dei pazienti senza mutante YMDD e il 13 % (11/82) dei pazienti con mutante YMDD ha mostrato un peggioramento nei parametri di infiammazione epatica rispetto alla situazione pre-trattamento. La progressione a cirrosi si è verificata in 4/68 (6 %) pazienti con mutante YMDD, mentre nessun paziente senza mutante ha avuto una progressione a cirrosi.

In uno studio prolungato di trattamento in pazienti asiatici (NUCB3018) il tasso di sierconversione HBeAg e quello di normalizzazione di ALT alla fine del periodo di trattamento di 5 anni, è stato rispettivamente del 48 % (28/58) e del 47 % (15/32). La sierconversione HBeAg è risultata aumentata nei pazienti con livelli elevati di ALT; il 77 % (20/26) dei pazienti con valori di ALT > di 2 ULN prima del trattamento avevano avuto sierconversione. Alla fine dei 5 anni tutti i pazienti hanno mostrato livelli di HBV DNA che risultavano non rilevabili o al di sotto dei livelli pre-trattamento.

Ulteriori risultati dallo studio distribuiti in base alla presenza del mutante YMDD sono sintetizzati in Tabella 2.

Tabella 2: efficacia a 5 anni - risultati in base alla presenza/assenza di mutante YMDD (Studio asiatico) NUCB3018

<i>Mutante/non mutante YMDD: parametri dell'HBV</i>	Soggetti % (numero)	
	YMDD ¹	Non YMDD ¹
Sieroconversione HBeAg		
- Tutti i pazienti	38 (15/40)	72 (13/18)
- Valori basali di ALT ≤ di 1 ULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Valori basali di ALT > di 2 ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Valori di HBV DNA non rilevabili</u>		
- Valore basale ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- Settimana 260 ⁴		
negativo	8 (2/25)	0
positivo < del valore basale	92 (23/25)	100 (4/4)
positivo > del valore basale	0	0
<u>Normalizzazione di ALT</u>		
- Valore basale		
normale	28 (11/40)	33 (6/18)
sopra il normale	73 (29/40)	67 (12/18)
- Settimana 260		
normale	46 (13/28)	50 (2/4)
sopra il normale < del valore basale	21 (6/28)	0
sopra il normale > del valore basale	32 (9/28)	50 (2/4)

1 I pazienti contrassegnati come mutanti YMDD erano quelli con mutante YMDD dell'HBV ≥ del 5% ad almeno un test annuale durante il periodo dei 5 anni. I pazienti classificati come non mutanti YMDD erano quelli con una percentuale di virus dell'HBV selvaggio > del 95 % in tutti i test annuali durante il periodo di studio dei 5 anni.

2 Limiti superiori della norma

3 Test di ibridizzazione in soluzione Abbott Genotics (LLOD < 1,6 pg/ml)

4 Chiron Quantiplex test (LLOD 0,7 Meq/ml)

Dati di confronto in base alla presenza del mutante YMDD erano anche disponibili per un'analisi istologica ma solamente fino a tre anni. Nei pazienti con mutante YMDD dell'HBV, 18/39 (46 %) hanno avuto miglioramenti nell'attività necroinfiammatoria e 9/39 (23%) hanno evidenziato un peggioramento. Nei pazienti senza il mutante, 20/27 (74 %) hanno avuto miglioramenti nell'attività necroinfiammatoria e 2/27 (7 %) hanno avuto un peggioramento.

A seguito della sierconversione HBeAg, la risposta sierologia e la remissione clinica sono generalmente durature dopo l'interruzione di lamivudina. Tuttavia, si può verificare una ricaduta a seguito di sierconversione. In uno studio di follow-up a lungo termine, in pazienti che avevano avuto una precedente sierconversione e sospeso lamivudina, una ricaduta virologica tardiva è avvenuta nel 39 % dei soggetti. Pertanto, dopo la sierconversione HBeAg, i pazienti devono essere controllati periodicamente per valutare che siano mantenute le risposte sierologiche e cliniche. Nei pazienti in cui non è mantenuta una risposta sierologia prolungata deve essere preso in considerazione il ri-trattamento sia con lamivudina o con un farmaco antivirale alternativo per ristabilire il controllo clinico dell'HBV.

In pazienti seguiti fino a 16 settimane dopo la sospensione del trattamento ad un anno, si sono osservati aumenti di ALT post-trattamento più frequentemente in quelli trattati con lamivudina rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo. Un confronto post-trattamento degli aumenti di ALT tra la 52^o e la 68^o settimana nei pazienti che avevano sospeso lamivudina alla 52^o settimana e i pazienti che, negli stessi studi, avevano ricevuto il placebo durante tutto il corso del trattamento è mostrato in Tabella 3. La proporzione dei pazienti che avevano avuto innalzamenti di ALT post-trattamento con un incremento dei livelli di bilirubina è stata bassa e simile in pazienti esposti sia a lamivudina che a placebo.

Tabella 3: aumenti di ALT dopo trattamento in 2 studi controllati con placebo negli adulti

Valori anomali	Pazienti con aumenti di ALT/ Pazienti osservati*	
	Lamivudina	Placebo
ALT ≥ di 2 volte i valori basali	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT ≥ di 3 volte i valori basali †	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT ≥ di 2 volte i valori basali e valori assoluti di ALT >500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT ≥ 2 volte i valori basali; e bilirubina > di 2 volte ULN e ≥ di 2 volte i valori basali	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

* Ciascun paziente può essere rappresentato in una o più categorie

† Paragonabile al Grado 3 di tossicità in accordo con i criteri modificati WHO

ULN = upper limit of normal (limite superiore della norma)

Esperienza in pazienti con CHB HBeAg negativa

Dati preliminari indicano che l'efficacia di lamivudina nei pazienti con CHB HBeAg negativa è simile a quella nei pazienti con CHB HBeAg positiva, con il 71 % dei pazienti che presentano soppressione del HBV DNA al di sotto del limite di rilevazione del test, il 67 % di normalizzazione di ALT e il 38 % con miglioramento nell'HAI dopo un anno di trattamento. Quando lamivudina veniva sospesa, la maggior parte dei pazienti (70 %) ha mostrato una ripresa della replicazione virale. I dati derivano da uno studio di trattamento prolungato (NUCAB3017) in pazienti HBeAg negativi trattati con lamivudina. Dopo due anni di trattamento in questo studio, la normalizzazione di ALT e la non rilevabilità del HBV DNA si è verificata in 30/69 (43 %) e 32/68 (47 %) pazienti rispettivamente, mentre il miglioramento nel punteggio necroinfiammatorio è stato evidenziato in 18/49 (37 %) pazienti. Nei pazienti senza mutante YMDD dell'HBV, 14/22 (64 %) pazienti hanno mostrato miglioramento dell'indice necroinfiammatorio e 1/22 (5 %) pazienti aveva avuto un peggioramento rispetto alla situazione pre-trattamento. Nei pazienti con mutante, 4/26 (15 %) pazienti hanno mostrato miglioramento dell'indice necroinfiammatorio e 8/26 (31 %) pazienti hanno avuto un peggioramento rispetto alla situazione pre-trattamento. Nessun paziente di entrambi i gruppi ha avuto una progressione a cirrosi.

Frequenza di emergenza del mutante YMDD dell'HBV e impatto sulla risposta al trattamento

La monoterapia con lamivudina porta ad una selezione del mutante YMDD dell'HBV in circa il 24 % dei pazienti dopo un anno di terapia, che aumentano a 69 % dopo 5 anni di terapia. Lo sviluppo del mutante YMDD dell'HBV è associato ad una ridotta risposta al trattamento in alcuni pazienti come evidenziato dai livelli aumentati di HBV DNA e dall'innalzamento di ALT rispetto ai precedenti livelli in corso di trattamento, dalla progressione dei segni e sintomi di epatite e /o dal peggioramento degli indici di necroinfiammazione epatica. Dato il rischio di presenza di mutanti YMDD dell'HBV, non è appropriato il mantenimento di lamivudina in monoterapia nei pazienti con HBV DNA sierico rilevabile a 24 settimane o oltre di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio in doppio cieco, in pazienti con CHB con mutante YMDD dell'HBV e malattia epatica compensata (NUC20904), con una ridotta risposta virologica e biochimica a lamivudina (n=95), l'aggiunta di adefovir dipivoxil 10 mg una volta al giorno al corrente regime di lamivudina 100 mg per 52 settimane è risultata in una riduzione mediana dell'HBV DNA di 4,6 log₁₀ copie/ml rispetto all'incremento mediano di 0,3 log₁₀ copie/ml nei pazienti trattati con lamivudina in monoterapia. La normalizzazione dei livelli di ALT si è verificata nel 31 % (14/45) dei pazienti trattati con la terapia combinata rispetto al 6 % (3/47) dei pazienti trattati con lamivudina da sola. La soppressione virale si è mantenuta (studio di follow-on NUC20917) con la terapia di associazione durante il secondo anno di trattamento alla settimana 104 con i pazienti che avevano continuato a migliorare nella risposta virologica e biochimica.

In uno studio retrospettivo per determinare i fattori associati all'innalzamento dell'HBV DNA, 159 pazienti asiatici HBeAg positivi erano stati trattati con lamivudina e seguiti per un periodo medio di almeno 30 mesi. Quei pazienti con livelli di HBV DNA maggiori di 200 copie/ml a 6 mesi (24 settimane) di terapia con lamivudina avevano un 60 % di possibilità di sviluppare il mutante YMDD in confronto all'8 % di quei soggetti con livelli di HBV DNA inferiori a 200 copie/ml a 24 settimane di terapia con lamivudina. Il rischio di sviluppo del mutante YMDD è stato del 63 % rispetto al 13 % con un limite di 1000 copie/ml (NUCB3009 e NUCB3018).

Esperienza in pazienti con malattia epatica scompensata

In pazienti con malattia epatica scompensata non sono stati intrapresi studi controllati con placebo perchè considerati inappropriati. In studi non controllati, nei quali lamivudina veniva somministrata prima e durante il trapianto, veniva dimostrata un'efficace soppressione dell'HBV DNA e la normalizzazione di ALT. Quando la terapia con lamivudina è stata protratta dopo il trapianto, si verificavano una riduzione del tasso di re-infezione del trapianto da parte dell'HBV, un aumento della perdita dell'HBsAg e un tasso di sopravvivenza ad un anno dal trapianto del 76 – 100 %.

Come previsto, a causa della concomitante immunosoppressione, il tasso di insorgenza di mutanti YMDD dell'HBV dopo 52 settimane di trattamento, è stato più alto (36 % - 64 %) nella popolazione con trapianto del fegato rispetto ai pazienti immunocompetenti con CHB (14 % - 32 %).

Quaranta pazienti (HBeAg negativi o HBeAg positivi) sia con malattia epatica scompensata o con ricomparsa dell'HBV dopo trapianto del fegato e mutante YMDD sono stati arruolati in un braccio in aperto dello studio NUC20904. L'aggiunta di 10 mg di adefovir dipivoxil una volta al giorno al corrente regime di lamivudina di 100 mg per 52 settimane, ha evidenziato una diminuzione mediana dell'HBV DNA pari a 4,6 log₁₀ copie/ml. Inoltre è stato riscontrato un miglioramento della funzionalità epatica dopo un anno di terapia. Questo livello di soppressione virale si è mantenuto (studio di follow-on NUC20917) con la terapia di associazione durante il secondo anno di trattamento alla settimana 104 e la maggior parte dei pazienti ha avuto un miglioramento nei marker di funzionalità epatica e ha continuato a trarre beneficio clinico.

Esperienza nei pazienti con CHB con fibrosi avanzata o cirrosi

In uno studio controllato con placebo in 651 pazienti con epatite cronica B compensata clinicamente e con fibrosi o cirrosi confermata istologicamente, il trattamento con lamivudina (durata mediana 32 mesi) ha ridotto in maniera significativa il livello di progressione complessiva della malattia (34/436, 7,8 % per lamivudina rispetto a 38/215, 17,7 % per il placebo, p = 0,001), dimostrato da una riduzione significativa della quota di pazienti che avevano valori di Child-Pugh aumentati (15/436,

3,4 % rispetto a 19/215, 8,8 %, $p = 0,023$) o che sviluppavano carcinoma epatocellulare (17/436, 3,9 % rispetto a 16/215, 7,4 %, $p = 0,047$). Il tasso di progressione complessiva della malattia nel gruppo trattato con lamivudina è stato maggiore nei soggetti con presenza di mutante YMDD dell'HBV (23/209, 11 %) in confronto a quelli senza presenza di mutante YMDD dell'HBV (11/221, 5 %). Tuttavia la progressione della malattia nei soggetti con mutante YMDD nel gruppo trattato con lamivudina è stata più bassa rispetto alla progressione della malattia nel gruppo trattato con placebo (23/209, 11 % rispetto a 38/214, 18 % rispettivamente). La sierconversione HBeAg confermata si è verificata nel 47 % (118/252) dei soggetti trattati con lamivudina e il 93 % (320/345) dei soggetti che assumevano lamivudina diventava HBV DNA negativo [VERSANT (versione 1), test bDNA, LLOD < 0,7 Meq/ml] durante lo studio.

Esperienza nei bambini e negli adolescenti

Lamivudina è stata somministrata ai bambini e agli adolescenti con CHB compensata in uno studio controllato con placebo di 286 pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni. Questa popolazione era costituita soprattutto da bambini con epatite B minima. Un dosaggio di 3 mg/kg una volta al giorno (fino ad un massimo di 100 mg al giorno) è stato impiegato nei bambini di età compresa tra i 2 e gli 11 anni e un dosaggio di 100 mg una volta al giorno negli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni. Tale dosaggio necessita di essere ulteriormente convalidato. La differenza negli indici di sierconversione HBeAg (scomparsa dell'HBeAg e HBV DNA con rilevazione di HBeAb) tra i gruppi trattati con placebo e quelli trattati con lamivudina non era statisticamente significativa in questa popolazione (gli indici dopo un anno erano 13 % (12/95) per il gruppo trattato con placebo rispetto al 22 % (42/191) per il gruppo trattato con lamivudina; $p = 0,057$). L'incidenza del mutante YMDD dell'HBV è risultata simile a quella osservata negli adulti con un range dal 19 %, alla 52^a settimana, fino a raggiungere il 45 % nei pazienti trattati ininterrottamente per 24 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lamivudina è ben assorbita nel tratto gastrointestinale e la biodisponibilità di lamivudina orale negli adulti è compresa normalmente tra l'80 e l'85 %. A seguito di somministrazione orale, il tempo di picco (t_{max}) medio della concentrazione sierica massima (C_{max}) è di circa 1 ora. Alla dose terapeutica, cioè 100 mg/die, la C_{max} è dell'ordine di 1,1-1,5 µg/ml, ed i valori minimi sono 0,015-0,020 µg/ml.

La somministrazione di lamivudina in concomitanza con il cibo determina un ritardo del t_{max} e una diminuzione del C_{max} (ridotto fino al 47 %). Tuttavia, non essendo influenzato il tasso (calcolato in base alla AUC) di lamivudina assorbita, lamivudina può essere somministrata con o senza cibo.

Distribuzione

Studi in seguito alla somministrazione per via endovenosa mostrano che il volume medio di distribuzione è pari a 1,3 l/kg. Lamivudina mostra una farmacocinetica lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche ed evidenzia una bassa percentuale di legame plasmatico con l'albumina.

Dati limitati mostrano che lamivudina penetra nel sistema nervoso centrale e raggiunge il fluido cerebrospinale. Il rapporto medio tra la concentrazione di lamivudina nel liquor e nel siero, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, è di circa 0,12.

Biotrasformazione

Lamivudina viene escreta, imm modificata, principalmente per via renale. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10 %) e del ridotto legame con le proteine plasmatiche, è bassa la probabilità di interazioni metaboliche di altre sostanze con lamivudina.

Eliminazione

Il valore medio di clearance sistemica di lamivudina è circa 0,3 l/h/kg. Il tempo medio di eliminazione osservato è compreso fra le 5 e le 7 ore. Lamivudina è prevalentemente escreta imm modificata nelle

urine attraverso filtrazione glomerulare e secrezione attiva (sistema di trasporto dei cationi organici). La clearance renale è responsabile del 70 % dell'eliminazione di lamivudina.

Popolazioni speciali di pazienti

Studi in pazienti con insufficienza renale mostrano che l'eliminazione di lamivudina è influenzata dalla disfunzione renale. È necessaria una riduzione della dose in quei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di lamivudina non è modificata dalla disfunzione epatica. Dati limitati su pazienti sottoposti a trapianto di fegato mostrano che lo scompenso della funzionalità epatica non influenza la farmacocinetica di lamivudina in maniera significativa, a meno che non si accompagni a disfunzione renale.

Sulla base del profilo farmacocinetico di lamivudina è ipotizzabile che nei pazienti anziani il normale invecchiamento con il concomitante declino della funzionalità renale non abbia significativi effetti clinici sull'esposizione a lamivudina, se si escludono i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità nell'animale, la somministrazione di lamivudina ad alte dosi non è stata associata ad alcuna rilevante tossicità d'organo. Alle dosi più elevate, sono stati osservati effetti minori sugli indicatori della funzionalità epatica e renale, oltre che occasionali riduzioni nel peso del fegato. Una riduzione del numero di eritrociti e di neutrofili è stata identificata come l'effetto probabilmente più rilevante dal punto di vista clinico. Questi eventi sono stati riferiti raramente durante gli studi clinici.

Lamivudina non si è dimostrata mutagena nei test sui batteri ma, come molti analoghi dei nucleosidi, ha presentato attività in un test citogenetico *in vitro* e nel test sul linfoma del topo. Lamivudina non è genotossica *in vivo* a dosi che inducono concentrazioni plasmatiche circa 60-70 volte più alte dei livelli plasmatici previsti in ambito clinico. Poiché l'attività mutagena *in vitro* di lamivudina non è stata confermata dai test *in vivo*, ne consegue che lamivudina non dovrebbe rappresentare un rischio genotossico per i pazienti in trattamento.

Gli studi sulla riproduzione negli animali non hanno evidenziato teratogenicità, né alcun effetto sulla fertilità nel maschio o nella femmina. Quando somministrata a coniglie gravide, a livelli di esposizione paragonabili a quelli raggiunti nell'uomo, lamivudina induce letalità precoce dell'embrione. Ciò non si verifica nel ratto anche a esposizioni sistemiche molto elevate.

I risultati di studi a lungo termine di cancerogenesi con lamivudina nel ratto e nel topo non hanno mostrato alcun potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Sodio amido glicolato
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Titanio diossido
Macrogol 400

Polisorbato 80
Ossidi sintetici di ferro giallo e rosso

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente 28 o 84 compresse rivestite con film in blister a doppia lamina Al/PVC.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 Luglio 1999
Data del rinnovo più recente: 23 Giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zeffix 5 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml della soluzione orale contiene 5 mg di lamivudina

Eccipienti con effetti noti:

Saccarosio 20% w/v (4 g/20 ml)

Metile paraidrossibenzoato (E218) 1,5 mg/ml

Propile paraidrossibenzoato (E216) 0,18 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

Limpida, da incolore a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zeffix è indicato per il trattamento dell'epatite cronica B nei pazienti adulti con:

- malattia epatica compensata con evidenza di attiva replicazione virale, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva del fegato e/o fibrosi. L'inizio del trattamento con lamivudina deve essere considerato solo quando non sia disponibile o appropriato l'impiego di un agente antivirale alternativo con una maggiore barriera genetica alla resistenza (vedere paragrafo 5.1).
- malattia epatica scompensata in associazione con un secondo agente senza resistenza crociata a lamivudina (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Zeffix deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'epatite cronica B.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di Zeffix è di 100 mg una volta al giorno.

Nei pazienti con malattia epatica scompensata, lamivudina deve essere sempre usata in associazione con un secondo agente antivirale senza resistenza crociata a lamivudina per ridurre il rischio di resistenza ed ottenere una rapida soppressione virale.

Durata del trattamento

La durata ottimale del trattamento non è nota.

- nei pazienti con epatite cronica B (CHB) HBeAg positiva senza cirrosi, il trattamento deve essere somministrato per almeno 6-12 mesi dopo che la sierconversione HBeAg (scomparsa di

HBeAg e HBV DNA con rilevazione di HBeAb) è stata confermata, per limitare il rischio di ricaduta virologica o fino alla sierconversione HBsAg o se si verifica perdita di efficacia (vedere paragrafo 4.4). I livelli sierici di ALT e HBV DNA devono essere monitorati regolarmente dopo la sospensione del trattamento per rilevare ogni ricaduta virologica tardiva.

- nei pazienti con CHB HBeAg negativa (mutanti pre-core) senza cirrosi, il trattamento deve essere somministrato almeno fino alla sierconversione HBs o se vi è evidenza di perdita di efficacia. Con il trattamento prolungato si raccomanda un regolare controllo per confermare che la continuazione della terapia scelta rimanga appropriata per il paziente.
- nei pazienti con malattia epatica scompensata o cirrosi e in quelli sottoposti a trapianto di fegato non è raccomandata la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Se lamivudina viene interrotta, i pazienti devono essere periodicamente controllati allo scopo di evidenziare una epatite recidivante (vedere paragrafo 4.4).

Resistenza clinica

Nei pazienti con CHB, sia HBeAg positiva che HBeAg negativa, lo sviluppo del mutante YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato) dell'HBV può portare ad una diminuita risposta terapeutica a lamivudina, evidenziata da un aumento dell'HBV DNA e di ALT rispetto ai precedenti livelli in corso di trattamento. Per ridurre il rischio di resistenza nei pazienti trattati con lamivudina in monoterapia, un passaggio a/o l'aggiunta di un agente alternativo senza resistenza crociata a lamivudina, sulla base delle linee guida terapeutiche, devono essere presi in considerazione qualora l'HBV DNA sierico rimanga rilevabile a 24 settimane o oltre di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Per il trattamento dei pazienti con co-infezione da HIV e che ricevono attualmente, o stanno per ricevere la terapia con lamivudina o l'associazione lamivudina/zidovudina, deve essere mantenuta la dose di lamivudina prescritta per l'infezione da HIV (in genere 150 mg due volte al giorno in associazione con altri antiretrovirali).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da moderata a severa, le concentrazioni di lamivudina nel siero (AUC) sono aumentate a causa della ridotta clearance renale. Il dosaggio deve pertanto essere ridotto nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/minuto. Se sono richieste dosi inferiori ai 100 mg, si deve impiegare la soluzione orale di Zeffix (vedere Tabella 1 seguente).

Tabella 1: Dosaggio di Zeffix nei pazienti con clearance renale ridotta.

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose iniziale di Zeffix soluzione orale	Dose di mantenimento una volta al giorno
da 30 a < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
da 15 a < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
da 5 a < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

I dati disponibili in pazienti sottoposti ad emodialisi intermittente (per una durata inferiore o uguale a 4 ore di dialisi 2-3 volte a settimana) indicano che dopo la riduzione della dose iniziale di lamivudina per compensare la clearance della creatinina, durante la dialisi non è necessaria nessun'altra modifica di dosaggio.

Compromissione epatica

I dati ottenuti nei pazienti con compromissione epatica, compresi quelli con malattia epatica avanzata in attesa di trapianto, mostrano che la farmacocinetica di lamivudina non è significativamente influenzata da disfunzioni epatiche. In base a tali dati, non è necessario un aggiustamento della

posologia nei pazienti con compromissione epatica a meno che non sia accompagnata ad compromissione renale.

Anziani

Nei pazienti anziani il normale invecchiamento accompagnato dal declino della funzionalità renale non ha alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione a lamivudina, se si escludono i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Zeffix nei neonati, nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.4 e 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Uso orale

Zeffix può essere preso con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Riacutizzazione dell'epatite

Riacutizzazione durante il trattamento

Le riacutizzazioni spontanee dell'epatite cronica B sono relativamente comuni e sono caratterizzate da aumenti transitori di ALT nel siero. Dopo l'inizio della terapia antivirale, ALT del siero può aumentare in alcuni pazienti mentre i livelli sierici di HBV DNA diminuiscono. Nei pazienti con malattia epatica compensata questi aumenti di ALT del siero in generale non sono stati accompagnati da un aumento delle concentrazioni della bilirubina sierica o da segni di scompenso epatico.

Con una terapia prolungata sono state identificate sub-popolazioni virali HBV con ridotta suscettibilità a lamivudina (mutante YMDD dell'HBV). In alcuni pazienti lo sviluppo del mutante YMDD dell'HBV può portare a riacutizzazione dell'epatite evidenziata soprattutto da innalzamento dei valori sierici di ALT e ricomparsa dell'HBV DNA (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con presenza del mutante YMDD dell'HBV si deve considerare un passaggio a/o l'aggiunta di un agente alternativo senza resistenza crociata a lamivudina sulla base delle linee guida terapeutiche (vedere paragrafo 5.1).

Riacutizzazione dopo la sospensione del trattamento

Riacutizzazione acuta dell'epatite è stata osservata nei pazienti che avevano sospeso la terapia per l'epatite B ed era in generale evidenziata dall'innalzamento dei valori sierici di ALT e dalla ricomparsa dell'HBV DNA. Negli studi controllati di fase III con nessun trattamento attivo di follow-up, l'incidenza dell'innalzamento dei valori sierici di ALT dopo trattamento (più di tre volte rispetto ai valori basali) è stata maggiore nei pazienti trattati con lamivudina (21%) rispetto a quelli che ricevevano il placebo (8%). Tuttavia, la percentuale di pazienti che avevano avuto aumenti dopo il trattamento associati con incrementi della bilirubina è stata più bassa e simile in entrambi i gruppi di trattamento (vedere la Tabella 3 nel paragrafo 5.1). Per i pazienti trattati con lamivudina la maggior parte dell'innalzamento dei valori sierici di ALT dopo trattamento si è verificata tra le 8 e le 12 settimane dopo il trattamento. La maggior parte degli eventi è risultata essere autolimitante, tuttavia si sono osservati alcuni decessi. Se Zeffix viene sospeso, i pazienti devono essere periodicamente monitorati sia a livello clinico che attraverso la valutazione di test sierici di funzionalità epatica (livelli di ALT e bilirubina) per almeno quattro mesi, e in seguito come previsto dalla pratica clinica.

Riacutizzazione nei pazienti con cirrosi scompensata

Coloro che subiscono il trapianto e i pazienti con cirrosi scompensata corrono maggior rischio di replicazione virale attiva. A causa di una ridotta funzionalità epatica in questi pazienti, la riattivazione dell'epatite dovuta alla sospensione di lamivudina o alla perdita di efficacia durante il trattamento può provocare scompenso grave, anche fatale. Questi pazienti devono essere controllati per i parametri clinici, virologici e sierologici associati con l'epatite B, per la funzione epatica e renale e per la risposta antivirale durante il trattamento (almeno ogni mese), e, se il trattamento viene sospeso per qualsiasi ragione, per almeno 6 mesi dopo il trattamento. I parametri di laboratorio da controllare devono includere (come minimo) ALT sierica, la bilirubina, l'albumina, l'azotemia, la creatinina e lo stato virologico: antigeni/anticorpi HBV, e dove possibile, le concentrazioni sieriche di DNA dell'HBV. I pazienti che manifestano segni di insufficienza epatica durante o dopo il trattamento devono essere controllati più frequentemente come ritenuto appropriato.

Per i pazienti che manifestano evidenza di epatite ricorrente dopo trattamento, non esistono dati sufficienti sul beneficio di una ripresa del trattamento con lamivudina.

Disfunzione mitocondriale

E' stato dimostrato che gli analoghi nucleosidici e nucleotidici sia *in vivo* che *in vitro* causano un grado variabile di danno mitocondriale. Sono stati riportati casi di disfunzione mitocondriale in neonati esposti agli analoghi nucleosidici *in utero* e/o dopo la nascita. I principali eventi avversi riportati sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia), disturbi metabolici (iperlipasemia). Sono stati riportati disturbi neurologici a comparsa ritardata (ipertonia, convulsioni, anomalie comportamentali). I disturbi neurologici potrebbero essere transitori o permanenti. Ogni bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici, deve essere sottoposto a follow-up clinico e di laboratorio e deve essere controllato a fondo per quanto riguarda una possibile disfunzione mitocondriale in caso di comparsa dei segni e sintomi relativi.

Pazienti pediatrici

Lamivudina è stata somministrata ai bambini (dai 2 anni in poi) e agli adolescenti con epatite cronica B compensata. Tuttavia a causa della limitazione dei dati, la somministrazione di lamivudina in questa popolazione di pazienti non è attualmente raccomandata (vedere paragrafo 5.1).

Epatite Delta o epatite C

L'efficacia di lamivudina in pazienti con concomitante infezione da epatite Delta o epatite C non è stata stabilita e si raccomanda cautela.

Trattamenti immunosoppressivi

Esistono dati limitati sull'uso di lamivudina nei pazienti HBeAg negativi (mutanti pre-core) e in quelli sottoposti a concomitanti regimi immunosoppressivi, compresa la chemioterapia antineoplastica. Lamivudina deve essere usata con cautela in tali pazienti.

Monitoraggio

Durante la terapia con Zeffix i pazienti devono essere controllati regolarmente. I livelli sierici di ALT e dell'HBV DNA devono essere controllati ad intervalli di 3 mesi e nei pazienti HBeAg positivi, l'HBeAg deve essere valutato ogni 6 mesi.

Co-infezione da HIV

Per il trattamento dei pazienti con co-infezione da HIV e che ricevono, o stanno per ricevere la terapia con lamivudina o l'associazione lamivudina/zidovudina, deve essere mantenuta la dose di lamivudina prescritta per l'infezione da HIV (in genere 150 mg due volte al giorno in associazione con altri antiretrovirali). Nei pazienti con co-infezione da HIV che non richiedono terapia antiretrovirale, esiste

il rischio di mutazione HIV quando lamivudina viene usata da sola per il trattamento dell'epatite cronica B.

Trasmissione dell'epatite B

Esistono informazioni limitate disponibili sulla trasmissione materno-fetale del virus dell'epatite B nelle donne in gravidanza trattate con lamivudina. Devono essere seguite le normali procedure raccomandate per l'immunizzazione contro il virus dell'epatite B nei bambini.

I pazienti devono essere informati che la terapia con lamivudina non ha dimostrato di essere in grado di ridurre il rischio di trasmissione del virus dell'epatite B. Pertanto devono continuare ad essere adottate adeguate precauzioni.

Interazioni con altri medicinali

Zeffix non deve essere assunto con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina o medicinali contenenti emtricitabina (vedere paragrafo 4.5).

L'associazione di lamivudina con cladribina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Intolleranza agli eccipienti

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, di malassorbimento del glucosio-galattosio o deficienza della sucralasi - isomaltasi non devono prendere questo medicinale.

Il paziente diabetico deve tenere presente che ciascuna dose di soluzione orale (100 mg = 20 ml) contiene 4 g di saccarosio.

La soluzione orale contiene propile e metile paraidrossibenzoato. Queste sostanze possono causare una reazione allergica in alcuni individui. Tale reazione può essere ritardata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

La probabilità di interazioni metaboliche è bassa a causa del limitato metabolismo, del basso legame con le proteine plasmatiche e della eliminazione renale pressoché completa della sostanza nella sua forma immodificata.

Lamivudina è prevalentemente eliminata per secrezione cationica attiva. Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di interazioni con altri medicinali somministrati in concomitanza, particolarmente se la loro via di eliminazione principale è la secrezione renale attiva per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici per esempio trimetoprim. Altri medicinali (per esempio ranitidina, cimetidina) vengono eliminati solo in parte tramite questo meccanismo e non hanno mostrato di interagire con lamivudina.

Le sostanze prevalentemente escrete tramite il sistema attivo degli anioni organici oppure tramite filtrazione glomerulare difficilmente danno luogo ad interazioni significative, dal punto di vista clinico, con lamivudina. La somministrazione di trimetoprim/sulfametossazolo 160 mg/800 mg determina un aumento di circa il 40 % dell'esposizione a lamivudina. Lamivudina non ha alcun effetto sulla farmacocinetica del trimetoprim o del sulfametossazolo. Tuttavia, non è necessaria alcuna modifica posologica di lamivudina, a meno che il paziente non abbia insufficienza renale.

È stato osservato un lieve aumento della C_{max} (28 %) di zidovudina quando somministrata in associazione a lamivudina; tuttavia l'esposizione complessiva (AUC) non risulta alterata in modo significativo. Zidovudina non ha effetti sulla farmacocinetica di lamivudina (vedere paragrafo 5.2).

Lamivudina non presenta alcuna interazione farmacocinetica con l'alfa-interferone, quando i due medicinali sono somministrati insieme. Nei pazienti che ricevevano lamivudina in concomitanza con comuni medicinali immunosoppressori (per es. ciclosporina A) non è stata riscontrata alcuna interazione sfavorevole rilevante dal punto di vista clinico. Tuttavia, non sono stati realizzati studi formali sulle interazioni.

Emtricitabina

A causa di somiglianze, Zeffix non deve essere somministrato in concomitanza ad altri analoghi della citidina come emtricitabina. Inoltre, Zeffix non deve essere preso con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina (vedere paragrafo 4.4).

Cladribina

In vitro lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare di cladribina portando ad un potenziale rischio di perdita di efficacia di cladribina in caso di associazione in ambito clinico. Alcune evidenze cliniche supportano anche una possibile interazione tra lamivudina e cladribina. Pertanto, la somministrazione concomitante di lamivudina con cladribina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi nell'animale con lamivudina hanno mostrato un aumento delle morti embrionali precoci nei conigli ma non nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo è stato dimostrato il verificarsi del passaggio di lamivudina attraverso la placenta.

I dati disponibili nell'uomo dall'*Antiretroviral Pregnancy Registry* che riportano più di 1000 esiti dopo esposizione dal primo trimestre e più di 1000 esiti dal secondo e terzo trimestre nelle donne in gravidanza non indicano alcun effetto in termini di malformazione e a livello feto/neonatale. Meno dell'1% di queste donne erano state trattate per l'HBV, mentre la maggior parte erano state trattate per l'HIV a dosaggi più alti e con altri medicinali concomitanti. Zeffix può essere usato durante la gravidanza se clinicamente necessario.

Per le pazienti che vengono trattate con lamivudina e successivamente iniziano una gravidanza, si deve considerare la possibilità di una ricomparsa dell'epatite a seguito della sospensione di lamivudina.

Allattamento

Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio in trattamento per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina nei bambini allattati al seno da madri in trattamento per l'HIV sono molto basse (meno del 4% delle concentrazioni sieriche materne) e progressivamente diminuiscono a livelli non rilevabili quando i bambini allattati al seno raggiungono le 24 settimane di età. La quantità totale di lamivudina ingerita da un bambino allattato al seno è molto bassa e pertanto è probabile che ciò porti ad esposizioni che esercitano un effetto antivirale sub-ottimale. L'epatite B materna non comporta una controindicazione all'allattamento al seno se il neonato viene adeguatamente gestito per la prevenzione dell'epatite B alla nascita e non vi è evidenza che la bassa concentrazione di lamivudina nel latte materno comporti reazioni avverse nei bambini allattati al seno. Pertanto, l'allattamento al seno può essere preso in considerazione nelle madri che allattano trattate con lamivudina per l'HBV tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la madre. Qualora vi sia trasmissione materna dell'HBV, nonostante l'adeguata profilassi, deve essere presa in considerazione l'interruzione dell'allattamento al seno per ridurre il rischio di emergenza di mutanti resistenti a lamivudina nel neonato.

Fertilità

Studi sulla riproduzione negli animali non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

Disfunzione mitocondriale

E' stato dimostrato che gli analoghi nucleosidici e nucleotidici sia *in vivo* che *in vitro* causano un grado variabile di danno mitocondriale. Sono stati riportati casi di disfunzione mitocondriale in neonati esposti agli analoghi nucleosidici *in utero* e/o dopo la nascita (vedere paragrafo 4.4).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con lamivudina sono stati riportati malessere ed affaticamento. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di lamivudina devono essere tenuti presenti quando si considera la capacità del paziente di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'incidenza di reazioni avverse e le anomalie di laboratorio (ad eccezione dell'innalzamento dei livelli di ALT e CPK, vedere di seguito) sono risultate simili tra i pazienti trattati con placebo e quelli trattati con lamivudina. Le reazioni avverse più comunemente riportate erano malessere ed affaticamento, infezioni del tratto respiratorio, mal di gola e disturbi tonsillari, cefalea, dolore e crampi addominali, nausea, vomito e diarrea.

Riassunto tabulare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione sistemica organica e alla frequenza. Le categorie di frequenza sono solo assegnate a quelle reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate causalmente a lamivudina. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le categorie di frequenza assegnate alle reazioni avverse sono soprattutto basate sull'esperienza proveniente dagli studi clinici comprendenti un totale di 1171 pazienti con epatite cronica B trattati con lamivudina 100 mg.

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto raro	Acidosi lattica
Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Angioedema
Patologie epatobiliari	
Molto comune	Aumento dei livelli di ALT (vedere paragrafo 4.4)
Le riacutizzazioni dell'epatite rilevate essenzialmente dagli incrementi di ALT sieriche sono state riportate durante il trattamento e dopo la sospensione di lamivudina. La maggior parte degli eventi è stata di natura autolimitante tuttavia molto raramente sono stati osservati casi fatali (vedere paragrafo 4.4).	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Eruzione cutanea, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Aumento dei livelli di CPK
Comune	Disturbi muscolari, comprendenti mialgia e crampi*
Non nota	Rabdomiolisi

* La frequenza osservata negli studi clinici di fase III nel gruppo in trattamento con lamivudina non è stata maggiore di quella osservata nel gruppo trattato con placebo.

Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati limitati nei bambini da 2 a 17 anni di età, non è stato identificato alcun nuovo problema di sicurezza rispetto agli adulti.

Altre popolazioni speciali

In pazienti con infezione da HIV sono stati riferiti casi di pancreatite e neuropatie periferiche (o parestesie). In pazienti con epatite cronica B non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di questi eventi fra pazienti trattati con lamivudina e con placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di lamivudina a dosi particolarmente elevate negli studi di tossicità acuta nell'animale non ha dato origine ad alcuna tossicità d'organo. I dati disponibili sulle conseguenze del sovradosaggio acuto per via orale nell'uomo sono limitati. Non vi sono stati decessi e i pazienti si sono ristabiliti. Non è stato identificato alcun segno o sintomo specifico a seguito di sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere monitorato e sottoposto ad adeguato trattamento standard di supporto. L'emodialisi continua, sebbene non sia stata studiata, può essere usata nel trattamento del sovradosaggio in quanto lamivudina è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica - Antivirali per uso sistemico, nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AF05.

Lamivudina è un agente antivirale attivo contro il virus dell'epatite B in tutte le linee cellulari testate e negli animali con infezione sperimentale.

Sia nelle cellule sane che in quelle infette, lamivudina è metabolizzata nel suo derivato trifosfato (TP), che rappresenta la forma attiva del prodotto originario. L'emivita intracellulare del trifosfato negli epatociti è 17-19 ore *in vitro*. Lamivudina-TP funge da substrato della polimerasi virale dell'HBV.

La formazione di ulteriore DNA virale è bloccata per incorporazione di lamivudina-TP nella catena e sua successiva terminazione.

Lamivudina-TP non interferisce con il normale metabolismo cellulare dei desossinucleotidi. Inoltre è solo un debole inibitore delle DNA polimerasi alfa e beta dei mammiferi. Inoltre lamivudina-TP ha scarsi effetti sul contenuto in DNA delle cellule dei mammiferi.

In saggi sui potenziali effetti delle sostanze sulla struttura mitocondriale e sul contenuto e funzione del DNA, lamivudina è risultata priva di effetti tossici apprezzabili. Ha un bassissimo potenziale nel diminuire il contenuto di DNA mitocondriale, non viene incorporata all'interno del DNA mitocondriale in maniera permanente e non funge da inibitore della DNA polimerasi gamma mitocondriale.

Esperienza clinica

Esperienza in pazienti con CHB HBeAg positiva e con malattia epatica compensata

In studi controllati, un anno di terapia con lamivudina ha soppresso significativamente la replicazione dell'HBV DNA [il 34-57 % dei pazienti è risultato al di sotto dei limiti di rilevazione del test (test di ibridizzazione in soluzione Abbott Genostics, LLOD < 1,6 pg/ml)], ha normalizzato i livelli di ALT (nel 40-72 % dei pazienti), ha indotto sierconversione HBeAg [perdita dell'HBeAg e rilevazione dell'HBeAb con perdita dell'HBV DNA (mediante test convenzionali), nel 16-18 % dei pazienti], ha migliorato il quadro istologico (il 38-52 % dei pazienti ha avuto una diminuzione \geq di 2 punti secondo l'indice di attività istologica di Knodell [HAI]) e ha ridotto la progressione a fibrosi (nel 3-17 % dei pazienti) e la progressione a cirrosi.

Il trattamento protratto con lamivudina per ulteriori 2 anni, nei pazienti che non erano stati in grado di raggiungere la sierconversione HBeAg negli studi iniziali controllati di 1 anno, ha evidenziato un ulteriore miglioramento nella fibrosi "a ponte". Nei pazienti con mutante YMDD dell'HBV, 41/82 (50 %) pazienti hanno avuto un miglioramento dei parametri di infiammazione epatica, 40/56 (71 %) pazienti senza mutante YMDD dell'HBV, hanno avuto un miglioramento. Il miglioramento nella fibrosi "a ponte" si è verificato in 19/30 (63 %) pazienti senza mutante YMDD e in 22/44 (50%) pazienti con il mutante. Il cinque per cento (3/56) dei pazienti senza mutante YMDD e il 13 % (11/82) dei pazienti con mutante YMDD ha mostrato un peggioramento nei parametri di infiammazione epatica rispetto alla situazione pre-trattamento. La progressione a cirrosi si è verificata in 4/68 (6 %) pazienti con mutante YMDD, mentre nessun paziente senza mutante ha avuto una progressione a cirrosi.

In uno studio prolungato di trattamento in pazienti asiatici (NUCB3018) il tasso di sierconversione HBeAg e quello di normalizzazione di ALT alla fine del periodo di trattamento di 5 anni, è stato rispettivamente del 48 % (28/58) e del 47 % (15/32). La sierconversione HBeAg è risultata aumentata nei pazienti con livelli elevati di ALT; il 77 % (20/26) dei pazienti con valori di ALT > di 2 ULN prima del trattamento avevano avuto sierconversione. Alla fine dei 5 anni tutti i pazienti

hanno mostrato livelli di HBV DNA che risultavano non rilevabili o al di sotto dei livelli pre-trattamento.

Ulteriori risultati dallo studio distribuiti in base alla presenza del mutante YMDD sono sintetizzati in Tabella 2.

Tabella 2: efficacia a 5 anni - risultati in base alla presenza/assenza di mutante YMDD (Studio asiatico) NUCB3018

<i>Mutante/non mutante YMDD: parametri dell'HBV</i>	Soggetti % (numero)	
	YMDD ¹	Non YMDD ¹
<u>Sieroconversione HBeAg</u>		
- Tutti i pazienti	38 (15/40)	72 (13/18)
- Valori basali di ALT ≤ di 1 ULN ²	9 (1/11)	33 (2/6)
- Valori basali di ALT > di 2 ULN	60 (9/15)	100 (11/11)
<u>Valori di HBV DNA non rilevabili</u>		
- Valore basale ³	5 (2/40)	6 (1/18)
- Settimana 260 ⁴		
negativo	8 (2/25)	0
positivo < del valore basale	92 (23/25)	100 (4/4)
positivo > del valore basale	0	0
<u>Normalizzazione di ALT</u>		
- Valore basale		
normale	28 (11/40)	33 (6/18)
sopra il normale	73 (29/40)	67 (12/18)
- Settimana 260		
normale	46 (13/28)	50 (2/4)
sopra il normale < del valore basale	21 (6/28)	0
sopra il normale > del valore basale	32 (9/28)	50 (2/4)

1. I pazienti contrassegnati come mutanti YMDD erano quelli con mutante YMDD dell'HBV ≥ del 5% ad almeno un test annuale durante il periodo dei 5 anni. I pazienti classificati come non mutanti YMDD erano quelli con una percentuale di virus dell'HBV selvaggio > del 95% in tutti i test annuali durante il periodo di studio dei 5 anni.
2. Limiti superiori della norma
3. Test di ibridizzazione in soluzione Abbott Genostics (LLOD < 1,6 pg/ml)
4. Chiron Quantiplex test (LLOD 0,7 Meq/ml)

Dati di confronto in base alla presenza del mutante YMDD erano anche disponibili per un'analisi istologica ma solamente fino a tre anni. Nei pazienti con mutante YMDD dell'HBV, 18/39 (46%) hanno avuto miglioramenti nell'attività necroinfiammatoria e 9/39 (23%) hanno evidenziato un peggioramento. Nei pazienti senza il mutante, 20/27 (74%) hanno avuto miglioramenti nell'attività necroinfiammatoria e 2/27 (7%) hanno avuto un peggioramento.

A seguito della sieroconversione HBeAg, la risposta sierologia e la remissione clinica sono generalmente durature dopo l'interruzione di lamivudina. Tuttavia, si può verificare una ricaduta a seguito di sieroconversione. In uno studio di follow-up a lungo termine, in pazienti che avevano avuto una precedente sieroconversione e sospeso lamivudina, una ricaduta virologica tardiva è avvenuta nel 39% dei soggetti. Pertanto, dopo la sieroconversione HBeAg, i pazienti devono essere controllati periodicamente per valutare che siano mantenute le risposte sierologiche e cliniche. Nei pazienti in cui non è mantenuta una risposta sierologia prolungata deve essere preso in considerazione il ri-

trattamento sia con lamivudina o con un farmaco antivirale alternativo per ristabilire il controllo clinico dell'HBV.

In pazienti seguiti fino a 16 settimane dopo la sospensione del trattamento ad un anno, si sono osservati aumenti di ALT post- trattamento più frequentemente in quelli trattati con lamivudina rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo.

Un confronto post trattamento degli aumenti di ALT tra la 52^o e la 68^o settimana nei pazienti che avevano sospeso lamivudina alla 52^o settimana e i pazienti che, negli stessi studi, avevano ricevuto il placebo durante tutto il corso del trattamento è mostrato in Tabella 3. La proporzione dei pazienti che avevano avuto innalzamenti di ALT post-trattamento con un incremento dei livelli di bilirubina è stata bassa e simile in pazienti esposti sia a lamivudina che a placebo.

Tabella 3: aumenti di ALT dopo trattamento in 2 studi controllati con placebo negli adulti

Valori anomali	Pazienti con aumenti di ALT/ Pazienti osservati*	
	Lamivudina	Placebo
ALT ≥ di 2 volte i valori basali	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT ≥ di 3 volte i valori basali †	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT ≥ di 2 volte i valori basali e valori assoluti di ALT >500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT ≥ 2 volte i valori basali; e bilirubina > di 2 volte ULN e ≥ di 2 volte i valori basali	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

* Ciascun paziente può essere rappresentato in una o più categorie

† Paragonabile al Grado 3 di tossicità in accordo con i criteri modificati WHO

ULN = upper limit of normal (limite superiore della norma)

Esperienza in pazienti con CHB HBeAg negativa

Dati preliminari indicano che l'efficacia di lamivudina nei pazienti con CHB HBeAg negativa è simile a quella nei pazienti con CHB HBeAg positiva con il 71 % dei pazienti che presentano soppressione del HBV DNA al di sotto del limite di rilevazione del test, il 67 % di normalizzazione di ALT e il 38 % con miglioramento nell'HAI dopo un anno di trattamento. Quando lamivudina veniva sospesa, la maggior parte dei pazienti (70 %) ha mostrato una ripresa della replicazione virale. I dati derivano da uno studio di trattamento prolungato (NUCAB3017) in pazienti HBeAg negativi trattati con lamivudina. Dopo due anni di trattamento in questo studio, la normalizzazione di ALT e la non rilevabilità del HBV DNA si è verificata in 30/69 (43 %) e 32/68 (47 %) pazienti rispettivamente, mentre il miglioramento nel punteggio necroinfiammatorio è stato evidenziato in 18/49 (37 %) pazienti. Nei pazienti senza mutante YMDD dell'HBV, 14/22 (64 %) pazienti hanno mostrato miglioramento dell'indice necroinfiammatorio e 1/22 (5 %) pazienti aveva avuto un peggioramento rispetto alla situazione pre-trattamento. Nei pazienti con mutante, 4/26 (15 %) pazienti hanno mostrato miglioramento dell'indice necroinfiammatorio e 8/26 (31 %) pazienti hanno avuto un peggioramento rispetto alla situazione pre-trattamento. Nessun paziente di entrambi i gruppi ha avuto una progressione a cirrosi.

Frequenza di emergenza del mutante YMDD dell'HBV e impatto sulla risposta al trattamento

La monoterapia con lamivudina porta ad una selezione del mutante YMDD dell'HBV in circa il 24 % dei pazienti dopo un anno di terapia, che aumentano a 69 % dopo 5 anni di terapia. Lo sviluppo del mutante YMDD dell'HBV è associato ad una ridotta risposta al trattamento in alcuni pazienti come evidenziato dai livelli aumentati di HBV DNA e dall'innalzamento di ALT rispetto ai precedenti livelli in corso di trattamento, dalla progressione dei segni e sintomi di epatite e /o dal peggioramento degli indici di necroinfiammazione epatica. Dato il rischio di presenza di mutanti YMDD dell'HBV, non è appropriato il mantenimento di lamivudina in monoterapia nei pazienti con HBV DNA sierico rilevabile a 24 settimane o oltre di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio in doppio cieco, in pazienti con CHB con mutante YMDD dell'HBV e malattia epatica compensata (NUC20904), con una ridotta risposta virologica e biochimica a lamivudina (n=95), l'aggiunta di adefovir dipivoxil 10 mg una volta al giorno al corrente regime di lamivudina 100 mg per

52 settimane è risultata in una riduzione mediana dell'HBV DNA di $4,6 \log_{10}$ copie/ml rispetto all'incremento mediano di $0,3 \log_{10}$ copie/ml nei pazienti trattati con lamivudina in monoterapia. La normalizzazione dei livelli di ALT si è verificata nel 31 % (14/45) dei pazienti trattati con la terapia combinata rispetto al 6 % (3/47) dei pazienti trattati con lamivudina da sola. La soppressione virale si è mantenuta (studio di follow-on NUC20917) con la terapia di associazione durante il secondo anno di trattamento alla settimana 104 con i pazienti che avevano continuato a migliorare nella risposta virologica e biochimica.

In uno studio retrospettivo per determinare i fattori associati all'innalzamento dell'HBV DNA, 159 pazienti asiatici HBeAg positivi erano stati trattati con lamivudina e seguiti per un periodo medio di almeno 30 mesi. Quei pazienti con livelli di HBV DNA maggiori di 200 copie/ml a 6 mesi (24 settimane) di terapia con lamivudina avevano un 60 % di possibilità di sviluppare il mutante YMDD in confronto all'8 % di quei soggetti con livelli di HBV DNA inferiori a 200 copie/ml a 24 settimane di terapia con lamivudina. Il rischio di sviluppo del mutante YMDD è stato del 63 % rispetto al 13 % con un limite di 1000 copie/ml (NUCB3009 e NUCB3018).

Esperienza in pazienti con malattia epatica scompensata

In pazienti con malattia epatica scompensata non sono stati intrapresi studi controllati con placebo perchè considerati inappropriati. In studi non controllati, nei quali lamivudina veniva somministrata prima e durante il trapianto, veniva dimostrata un'efficace soppressione dell'HBV DNA e la normalizzazione di ALT. Quando la terapia con lamivudina è stata protratta dopo il trapianto, si verificavano una riduzione del tasso di re-infezione del trapianto da parte dell'HBV, un aumento della perdita dell'HBsAg e un tasso di sopravvivenza ad un anno dal trapianto del 76 – 100 %.

Come previsto, a causa della concomitante immunosoppressione, il tasso di insorgenza di mutanti YMDD dell'HBV dopo 52 settimane di trattamento, è stato più alto (36 % - 64 %) nella popolazione con trapianto del fegato rispetto ai pazienti immunocompetenti con CHB (14 % - 32 %).

Quaranta pazienti (HBeAg negativi o HBeAg positivi) sia con malattia epatica scompensata o con ricomparsa dell'HBV dopo trapianto del fegato e mutante YMDD sono stati arruolati in un braccio in aperto dello studio NUC20904. L'aggiunta di 10 mg di adefovir dipivoxil una volta al giorno al corrente regime di lamivudina di 100 mg per 52 settimane, ha evidenziato una diminuzione mediana dell'HBV DNA pari a $4,6 \log_{10}$ copie/ml. Inoltre è stato riscontrato un miglioramento della funzionalità epatica dopo un anno di terapia. Questo livello di soppressione virale si è mantenuto (studio di follow-on NUC20917) con la terapia di associazione durante il secondo anno di trattamento alla settimana 104 e la maggior parte dei pazienti ha avuto un miglioramento nei marker di funzionalità epatica e ha continuato a trarre beneficio clinico.

Esperienza nei pazienti con CHB con fibrosi avanzata o cirrosi

In uno studio controllato con placebo in 651 pazienti con epatite cronica B compensata clinicamente e con fibrosi o cirrosi confermata istologicamente, il trattamento con lamivudina (durata mediana 32 mesi) ha ridotto in maniera significativa il livello di progressione complessiva della malattia (34/436, 7,8 % per lamivudina rispetto a 38/215, 17,7 % per il placebo, $p = 0,001$), dimostrato da una riduzione significativa della quota di pazienti che avevano valori di Child-Pugh aumentati (15/436, 3,4 % rispetto a 19/215, 8,8 %, $p = 0,023$) o che sviluppavano carcinoma epatocellulare (17/436, 3,9 % rispetto a 16/215, 7,4 %, $p = 0,047$). Il tasso di progressione complessiva della malattia nel gruppo trattato con lamivudina è stato maggiore nei soggetti con presenza di mutante YMDD dell'HBV (23/209, 11 %) in confronto a quelli senza presenza di mutante YMDD dell'HBV (11/221, 5 %). Tuttavia la progressione della malattia nei soggetti con mutante YMDD nel gruppo trattato con lamivudina è stata più bassa rispetto alla progressione della malattia nel gruppo trattato con placebo (23/209, 11 % rispetto a 38/214, 18 % rispettivamente). La sierconversione HBeAg confermata si è verificata nel 47 % (118/252) dei soggetti trattati con lamivudina e il 93 % (320/345) dei soggetti che assumevano lamivudina diventava HBV DNA negativo [VERSANT (versione 1), test bDNA, LLOD < 0,7 Meq/ml] durante lo studio.

Esperienza nei bambini e negli adolescenti

Lamivudina è stata somministrata ai bambini e agli adolescenti con CHB compensata in uno studio controllato con placebo di 286 pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni. Questa popolazione era costituita soprattutto da bambini con epatite B minima. Un dosaggio di 3 mg/kg una volta al giorno (fino ad un massimo di 100 mg al giorno) è stato impiegato nei bambini di età compresa tra i 2 e gli 11 anni e un dosaggio di 100 mg una volta al giorno negli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni. Tale dosaggio necessita di essere ulteriormente convalidato. La differenza negli indici di sieroconversione HBeAg (scomparsa dell'HBeAg e HBV DNA con rilevazione di HBeAb) tra i gruppi trattati con placebo e quelli trattati con lamivudina non era statisticamente significativa in questa popolazione (gli indici dopo un anno erano 13 % (12/95) per il gruppo trattato con placebo rispetto al 22 % (42/191) per il gruppo trattato con lamivudina; $p = 0.057$). L'incidenza del mutante YMDD dell'HBV è risultata simile a quella osservata negli adulti con un range dal 19 %, alla 52ª settimana, fino a raggiungere il 45 % nei pazienti trattati ininterrottamente per 24 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lamivudina è ben assorbita nel tratto gastrointestinale, e la biodisponibilità di lamivudina orale negli adulti è compresa normalmente tra l'80 e l'85 %. A seguito di somministrazione orale, il tempo di picco (t_{max}) medio della concentrazione sierica massima (C_{max}) è di circa 1 ora. Alla dose terapeutica, cioè 100 mg/die, la C_{max} è dell'ordine di 1,1-1,5 µg/ml, ed i valori minimi sono 0,015-0,020 µg/ml.

La somministrazione di lamivudina in concomitanza con il cibo determina un ritardo del t_{max} e una diminuzione del C_{max} (ridotto fino al 47 %). Tuttavia, non essendo influenzato il tasso (calcolato in base alla AUC) di lamivudina assorbita, lamivudina può essere somministrata con o senza cibo.

Distribuzione

Studi in seguito alla somministrazione per via endovenosa mostrano che il volume medio di distribuzione è pari a 1,3 l/kg. Lamivudina mostra una farmacocinetica lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche ed evidenzia una bassa percentuale di legame plasmatico con l'albumina.

Dati limitati mostrano che lamivudina penetra nel sistema nervoso centrale e raggiunge il fluido cerebrospinale. Il rapporto medio tra la concentrazione di lamivudina nel liquor e nel siero, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, è di circa 0,12.

Biotrasformazione

Lamivudina viene escreta, immodificata, principalmente per via renale. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10 %) e del ridotto legame con le proteine plasmatiche, è bassa la probabilità di interazioni metaboliche di altre sostanze con lamivudina.

Eliminazione

Il valore medio di clearance sistemica di lamivudina è circa 0,3 l/h/kg. Il tempo medio di eliminazione osservato è compreso fra le 5 e le 7 ore. Lamivudina è prevalentemente escreta immodificata nelle urine attraverso filtrazione glomerulare e secrezione attiva (sistema di trasporto dei cationi organici). La clearance renale è responsabile del 70 % dell'eliminazione di lamivudina.

Popolazioni speciali di pazienti

Studi in pazienti con insufficienza renale mostrano che l'eliminazione di lamivudina è influenzata dalla disfunzione renale. È necessaria una riduzione della dose in quei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di lamivudina non è modificata dalla disfunzione epatica. Dati limitati su pazienti sottoposti a trapianto di fegato mostrano che lo scompenso della funzionalità epatica non influenza la

farmacocinetica di lamivudina in maniera significativa, a meno che non si accompagni a disfunzione renale.

Sulla base del profilo farmacocinetico di lamivudina è ipotizzabile che nei pazienti anziani il normale invecchiamento con il concomitante declino della funzionalità renale non abbia significativi effetti clinici sull'esposizione a lamivudina, se si escludono i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità nell'animale, la somministrazione di lamivudina ad alte dosi non è stata associata ad alcuna rilevante tossicità d'organo. Alle dosi più elevate, sono stati osservati effetti minori sugli indicatori della funzionalità epatica e renale, oltre che occasionali riduzioni nel peso del fegato. Una riduzione del numero di eritrociti e di neutrofili è stata identificata come l'effetto probabilmente più rilevante dal punto di vista clinico. Questi eventi sono stati riferiti raramente durante gli studi clinici.

Lamivudina non si è dimostrata mutagena nei test sui batteri ma, come molti analoghi dei nucleosidi, ha presentato attività in un test citogenetico *in vitro* e nel test sul linfoma del topo. Lamivudina non è genotossica *in vivo* a dosi che inducono concentrazioni plasmatiche circa 60-70 volte più alte dei livelli plasmatici previsti in ambito clinico. Poiché l'attività mutagena *in vitro* di lamivudina non è stata confermata dai test *in vivo*, ne consegue che lamivudina non dovrebbe rappresentare un rischio genotossico per i pazienti in trattamento.

Gli studi sulla riproduzione negli animali non hanno evidenziato teratogenicità, né alcun effetto sulla fertilità nel maschio o nella femmina. Quando somministrata a coniglie gravide, a livelli di esposizione paragonabili a quelli raggiunti nell'uomo, lamivudina induce letalità precoce dell'embrione. Ciò non si verifica nel ratto anche a esposizioni sistemiche molto elevate.

I risultati di studi a lungo termine di cancerogenesi con lamivudina nel ratto e nel topo non hanno mostrato alcun potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio (20 % p/v)
Metile paraidrossibenzoato (E218)
Propile paraidrossibenzoato (E216)
Acido citrico (anidro)
Glicole propilenico
Sodio citrato
Aroma artificiale di fragola
Aroma artificiale di banana
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura: 1 mese

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione contenente 240 ml di lamivudina soluzione orale in un flacone bianco opaco di polietilene ad alta densità (HDPE) munito di chiusura in polipropilene a prova di bambino.

La confezione contiene anche un adattatore per l'applicatore in polietilene e un applicatore per uso orale da 10 ml composto da un corpo cilindrico in polipropilene (con graduazioni in ml) e da uno stantuffo in polietilene.

L'applicatore per uso orale viene fornito per dosare in modo accurato la quantità prescritta di soluzione orale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/114/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 Luglio 1999

Data del rinnovo più recente: 23 Giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Compressa rivestita con film:

Glaxo Wellcome Operations
Priory Street, Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Regno Unito

o

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

Soluzione orale:

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

o

Glaxo Operations UK Limited
(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT
Regno Unito

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I requisiti definiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c (7) della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco