

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lamivudina Mylan 150 mg compresse rivestite con film

Lamivudina Mylan 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film da 150 mg contiene 150 mg di lamivudina

Ogni compressa rivestita con film da 300 mg contiene 300 mg di lamivudina

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa bianca-biancastra, a forma di capsula, biconvessa, rivestita con film, con inciso "M105" su di un lato e con una linea di incisione sull'altro.

[solo per il dosaggio da 150 mg] La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Compressa bianca-biancastra, di forma ovale, biconvessa, rivestita con film, con inciso "M300" su di un lato e liscia sull'altro.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Lamivudina Mylan è indicata come componente della terapia di associazione antiretrovirale nel trattamento di adulti e bambini con infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Posologia

Adulti, adolescenti e bambini (con un peso di almeno 25 kg)

La dose raccomandata di Lamivudina Mylan è 300 mg al giorno. Questa dose può essere somministrata come 150 mg due volte al giorno oppure come 300 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

[solo per il dosaggio da 300 mg] La compressa da 300 mg è idonea solo per la somministrazione una volta al giorno.

[solo per il 150 mg]

Bambini (di peso inferiore ai 25 kg):

Si raccomanda per le compresse di lamivudina un dosaggio secondo fasce di peso.

Bambini di peso ≥ 20 kg e <25 kg: la dose raccomandata è di 225 mg al giorno. Questa può essere somministrata sia come 75 mg (metà di una compressa da 150 mg) al mattino e 150 mg (una compressa intera da 150 mg) assunta alla sera, o 225 mg (una compressa e mezzo da 150 mg) presa una volta al giorno.

Bambini di peso da 14 kg a <20 kg: la dose raccomandata è di 150 mg al giorno. Questa può essere somministrata come 75 mg (metà di una compressa da 150 mg) due volte al giorno, o 150 mg (una compressa intera da 150 mg) una volta al giorno.

[solo per il 300 mg]

Bambini (di peso inferiore ai 25 kg):

Bambini dai tre mesi di età:

Dal momento che, in questa popolazione di pazienti, non può essere raggiunto un accurato dosaggio con la formulazione in compresse non divisibili da 300 mg, si raccomanda che venga utilizzato la formulazione di Lamivudina Mylan da 150 mg compresse divisibili e che vengano seguite le relative istruzioni di dosaggio raccomandato.

Bambini di età inferiore a tre mesi

I dati limitati non sono sufficienti per proporre specifiche raccomandazioni posologiche (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti che intendono passare dalla somministrazione due volte al giorno alla somministrazione una volta al giorno, devono prendere la dose giornaliera raccomandata una volta al giorno (come descritto sopra) circa 12 ore dopo l'ultima dose giornaliera da due volte al giorno, e successivamente continuare a prendere la dose giornaliera raccomandata una volta al giorno (come descritto sopra) circa ogni 24 ore.

Se si intende tornare alla somministrazione due volte al giorno, i pazienti devono prendere la dose raccomandata due volte al giorno, circa 24 ore dopo l'ultima dose giornaliera.

Popolazioni Speciali:

Anziani:

Non esistono dati specifici, tuttavia si consiglia una speciale cautela in questo gruppo di età a causa dei cambiamenti correlati all'età come la diminuzione della funzionalità renale e l'alterazione dei parametri ematologici.

Compromissione renale

Nei pazienti con insufficienza renale da moderata a severa, le concentrazioni di lamivudina sono aumentate a causa della ridotta clearance. Pertanto, nei pazienti con clearance della creatinina che diminuisca al di sotto di 30 ml/min la dose deve essere modificata, usando la formulazione di lamivudina in soluzione orale (vedi tabelle).

Posologia raccomandata negli adulti, negli adolescenti e bambini (con peso di almeno 25 kg):

Clearance della creatinina(ml/min)	Prima dose	Dose di mantenimento
≥ 50	300 mg o 150 mg	300 mg una volta al giorno 150 mg due volte al giorno
30 a < 50	150 mg	150 mg una volta al giorno
< 30	È raccomandato l'impiego della soluzione orale quando sono necessarie dosi inferiori a 150 mg	
15 a <30	150 mg	100 mg una volta al giorno
5 a <15	150 mg	50 mg una volta al giorno
<5	50 mg	25 mg una volta al giorno

Non vi sono dati disponibili sull'uso di lamivudina nei bambini con compromissione renale. Presumendo che la clearance della creatinina e quella della lamivudina siano correlate in maniera simile nei bambini e negli adulti, si raccomanda di ridurre la posologia nei bambini con compromissione renale in base alla loro clearance della creatinina, in maniera proporzionale a come effettuato negli adulti.

Lamivudina in soluzione orale può essere la formulazione più appropriata per raggiungere la dose di mantenimento raccomandata nei pazienti con compromissione renale.

Posologia raccomandata nei bambini con almeno 3 mesi di età e peso minore di 25 kg:

Clearance della creatinina(ml/min)	Prima dose	Dose di mantenimento
------------------------------------	------------	----------------------

≥ 50	8 mg/kg o 4 mg/kg	8 mg/kg una volta al giorno 4 mg/kg due volte al giorno
30 a < 50	4 mg/kg	4 mg/kg una volta al giorno
15 a < 30	4 mg/kg	2,6 mg/kg una volta al giorno
5 a < 15	4 mg/kg	1,3 mg/kg una volta al giorno
<5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg una volta al giorno

Compromissione epatica

I dati ottenuti nei pazienti con insufficienza epatica di grado moderato-grave mostrano che la cinetica della 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 di grado moderato-grave se non è accompagnata da compromissione renale.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Lamivudina Mylan può essere somministrata con o senza cibo.

Per assicurare la somministrazione dell'intera dose, la(e) compressa(e) dovrebbe idealmente essere deglutita senza essere frantumata.

La lamivudina è anche disponibile come soluzione orale per bambini con età superiore a 3 mesi e con peso minore di 14 kg o per i pazienti che sono incapaci di deglutire le compresse.

In alternativa, per i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse, le compresse possono essere frantumate ed aggiunte ad una piccola quantità di cibo semi-solido o liquido, da consumarsi immediatamente (vedere paragrafo 5.2).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità alla lamivudina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre sostanzialmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Precauzioni per prevenire la trasmissione dovrebbero essere prese in accordo con le linee guida nazionali.

La lamivudina non è raccomandata per l'impiego in monoterapia.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave, l'emivita plasmatica terminale della lamivudina è aumentata a causa della riduzione della clearance, pertanto la dose deve essere modificata (vedere paragrafo 4.2).

Terapia con tre nucleosidi

Sono stati osservati casi di un'elevata frequenza di fallimento virologico e di comparsa di resistenza in fase precoce di trattamento quando la lamivudina veniva associata sia a tenofovir disoproxil fumarato e abacavir sia a tenofovir disoproxil fumarato e didanosina, somministrati una volta al giorno.

Infezioni opportunistiche

I pazienti in terapia con lamivudina, o con altri farmaci antiretrovirali, possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche o altre complicazioni dell'infezione da HIV, pertanto devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici con esperienza nel trattamento di pazienti con le patologie associate all'HIV.

Pancreatite

Sono stati osservati rari casi di pancreatite. Tuttavia, non è chiaro se tali casi siano dovuti al trattamento con antiretrovirali ovvero alla patologia di base da HIV. Il trattamento con Lamivudina Mylan deve essere sospeso immediatamente se compaiono segni clinici, sintomi o anomalie dei dati di laboratorio che possano essere indicativi di pancreatite.

Disfunzione mitocondriale a seguito di esposizione in utero

Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici possono influenzare la funzione mitocondriale in grado variabile, ciò è più pronunciato con la stavudina, didanosina e zidovudina. Sono stati riportati casi di disfunzione mitocondriale in neonati HIV-negativi esposti agli analoghi nucleosidici *in utero* e/o dopo la nascita; questi casi hanno prevalentemente interessato il trattamento con regimi contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia), disturbi metabolici (iperlattatemia e iperlipasemia). Queste reazioni sono state spesso transitorie. Sono stati segnalati raramente disturbi neurologici a comparsa ritardata (ipertonia, convulsioni, anomalie comportamentali). Al momento non è noto se i disturbi neurologici siano transitori o permanenti. Questi risultati devono essere presi in considerazione per ogni bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici, il quale presenta gravi eventi clinici di eziologia non nota, in particolare risultati neurologici. Queste osservazioni non hanno effetto sulle attuali linee guida nazionali di impiego della terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza per prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Parametri metabolici e peso

Durante la terapia antiretrovirale possono verificarsi un aumento di peso e dei livelli di lipidi e glucosio nel sangue. Tali cambiamenti possono in parte essere collegati al controllo della malattia e dello stile di vita. Per quanto riguarda i lipidi, in alcuni casi vi è prova di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non vi sono forti evidenze che lo collegano ad alcun particolare trattamento. Per il monitoraggio dei lipidi e del glucosio nel sangue si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. Disordini del metabolismo lipidico devono essere gestiti in modo clinicamente appropriato.

Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche gravi, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (spesso indicata come PCP). Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario. È stato riportato che patologie autoimmuni (come il morbo di Graves ed epatite autoimmune) si verificano in un quadro di riattivazione immunitaria; tuttavia, il tempo di insorgenza segnalato è molto variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Malattia epatica

Se la lamivudina viene impiegata in concomitanza per il trattamento dell'HIV e dell'HBV, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) corrispondente sono disponibili ulteriori informazioni relative all'impiego di lamivudina nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite B.

I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con una terapia antiretrovirale di associazione sono considerati ad aumentato rischio di eventi avversi epatici gravi e potenzialmente fatali. In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B o C si faccia riferimento alle relative informazioni di tali medicinali.

Se Lamivudina Mylan viene sospesa nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B, si raccomanda un controllo periodico sia dei test di funzionalità epatica sia dei marker di replicazione dell'HBV, dal momento che la sospensione della lamivudina può condurre a una riacutizzazione dell'epatite (vedere RCP corrispondente).

I pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, comprendente l'epatite cronica attiva, presentano una aumentata frequenza di anomalie della funzionalità epatica durante la terapia antiretrovirale di

associazione e devono essere monitorati secondo la prassi consueta. Qualora in tali pazienti si evidenzi un peggioramento della malattia epatica, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

In uno studio condotto in pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1 studio ARROW), sono stati segnalati tassi più bassi di soppressione virologica e resistenza virale più frequente nei bambini trattati con la soluzione orale di lamivudina rispetto a quelli trattati con la formulazione in compresse. Quando possibile nei bambini, deve essere preferibilmente usata lamivudina in formulazione compresse.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Interazioni farmacologiche

Lamivudina Mylan non deve essere assunta con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina o medicinali contenenti emtricitabina (vedere paragrafo 4.5).

La combinazione di lamivudina con cladribina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Lamivudina Mylan contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

La probabilità di interazioni metaboliche è bassa a causa del limitato metabolismo e del basso legame con le proteine plasmatiche e della clearance renale pressoché completa.

La somministrazione di trimetoprim/sulfametoxazolo 160 mg/800 mg determina un aumento del 40% nella esposizione alla lamivudina dovuto al componente trimetoprim; il componente sulfametoxazolo non interagisce. Tuttavia, non è necessaria nessuna modifica posologica della lamivudina, a meno che il paziente non abbia insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2). La lamivudina non ha alcun effetto sulla farmacocinetica del trimetoprim o del sulfametoxazolo. Quando è giustificata tale somministrazione concomitante, i pazienti devono essere monitorati clinicamente. Deve essere evitata la somministrazione di lamivudina in concomitanza con alte dosi di cotrimoxazolo per il trattamento della polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP) e della toxoplasmosi.

Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di interazioni con altri medicinali somministrati in concomitanza, particolarmente quando la via di eliminazione principale è la secrezione renale attiva, per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici, come ad esempio con il trimetoprim. Altri medicinali (per es. ranitidina, cimetidina) sono eliminati solo in parte per mezzo di questo sistema e non hanno mostrato di interagire con la lamivudina. Gli analoghi dei nucleosidi (per es. la didanosina), come la zidovudina non sono eliminati tramite questo sistema ed è improbabile che interagiscano con la lamivudina.

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

A causa delle analogie, la lamivudina non deve essere somministrata in concomitanza con altri analoghi della citidina, come emtricitabina. Inoltre, Lamivudina Mylan non deve essere assunta con altri medicinali contenenti lamivudina (vedere paragrafo 4.4).

In vitro la lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare di cladribina portando ad un potenziale rischio di perdita di efficacia della cladribina in caso di associazione in ambito clinico. Alcuni risultati clinici supportano anche una possibile interazione tra la lamivudina e cladribina. Pertanto, non è raccomandato l'uso concomitante di lamivudina con cladribina (vedere paragrafo 4.4).

Il metabolismo della lamivudina non coinvolge il CYP3A, rendendo improbabili interazioni con altri medicinali metabolizzati attraverso questo sistema (per es. i PI).

La somministrazione concomitante di una soluzione di sorbitolo (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) con una singola dose di 300 mg di lamivudina soluzione orale, ha determinato diminuzioni dose-dipendenti del 14%, 32% e 36% nell'esposizione a lamivudina (AUC_{∞}) e del 28%, 52% e 55% nella C_{max} di lamivudina negli adulti. Quando possibile, evitare la co-somministrazione cronica di lamivudina con medicinali contenenti sorbitolo o altri poli-alcoli ad azione osmotica o alcoli monosaccaridici (per esempio xilitolo, mannitolo, lattitolo, maltitolo). Qualora la co-somministrazione cronica non possa essere evitata, prendere in considerazione un monitoraggio più frequente della carica virale dell'HIV 1.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Come regola generale, quando si decide di utilizzare agenti antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV nelle donne in gravidanza e di conseguenza per ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, i dati sugli animali, nonché l'esperienza clinica in donne in gravidanza, devono essere presi in considerazione.

Gli studi con lamivudina su animali hanno mostrato un aumento di morti embrionali precoci nei conigli, ma non nei ratti (vedere paragrafo 5.3). E' stato dimostrato il verificarsi del passaggio placentare della lamivudina negli esseri umani.

Più di 1.000 parti con esposizione nel primo trimestre di gravidanza e più di 1.000 parti con esposizione nel secondo e terzo trimestre di gravidanza, non hanno evidenziato alcuna malformazione ed effetto feto/neonatale. La lamivudina può essere usata in gravidanza se clinicamente necessario. Il rischio di malformazioni nell'uomo è improbabile sulla base di tali dati.

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

Disfunzione mitocondriale:

Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici sia *in vivo* che *in vitro* hanno dimostrato di causare 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).

Allattamento

Dopo la somministrazione orale, la lamivudina è escreta nel latte materno a concentrazioni simili a quelle ritrovate nel siero.

Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio trattati per l'HIV, le concentrazioni sieriche della lamivudina nei bambini allattati al seno da madri trattate per l'HIV sono molto basse (<4% delle concentrazioni sieriche materne) e progressivamente diminuiscono a livelli non rilevabili quando i bambini allattati al seno arrivano a 24 settimane di vita. Non ci sono dati disponibili sulla sicurezza della lamivudina quando somministrata a bambini con meno di tre mesi.

Si raccomanda che le donne con infezione da HIV in nessun caso allattino al seno i loro bambini, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

Studi sugli animali hanno dimostrato che la lamivudina non ha avuto effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

4.8. Effetti indesiderati

Durante la terapia per la malattia da HIV con lamivudina sono stati riportati i seguenti eventi avversi.

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente associate al trattamento sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi, e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) o molto rara ($< 1/10.000$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: neutropenia ed anemia (entrambe talvolta gravi), trombocitopenia

Molto rara: aplasia eritrocitaria pura

Patologie del metabolismo e della nutrizione

Molto rara: acidosi lattica

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, insonnia

Molto rara: neuropatia periferica (o parestesia)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: tosse, sintomatologia nasale

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, vomito, dolori o crampi addominali, diarrea

Rara: pancreatite, aumenti dell'amilasi sierica

Patologie epatobiliari

Non comune: aumenti transitori degli enzimi epatici (AST, ALT)

Rara: epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, alopecia

Rara: angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia, disturbi muscolari

Rara: rabdomiolisi

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento, malessere, febbre

Il peso ed i livelli di lipidi e glucosio nel sangue possono aumentare durante la terapia antiretrovirale (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali (vedere paragrafo 4.4). È stato segnalato che malattie autoimmuni (come il morbo di Graves ed epatite autoimmune) si sono verificate anche in un quadro di riattivazione immunitaria; tuttavia, il tempo di insorgenza segnalato è variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati segnalati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

1206 pazienti pediatriche con infezione da HIV di età compresa tra 3 mesi e 17 anni sono stati arruolati nello studio ARROW (COL105677), 669 di essi ricevevano abacavir e lamivudina o una volta o due volte al giorno (vedere paragrafo 5.1). Non sono stati individuati problemi di sicurezza supplementari in soggetti pediatriche trattati con il dosaggio o una o due volte al giorno rispetto agli adulti.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

La somministrazione della 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.

Trattamento

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere monitorato e sottoposto ad un adeguato trattamento standard di supporto. Poiché la lamivudina è dializzabile, nel trattamento del sovradosaggio potrebbe essere usata l'emodialisi continua, sebbene tale pratica non sia stata studiata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

La lamivudina è un analogo dei nucleosidi che possiede attività contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e dell'epatite B (HBV). La lamivudina è metabolizzata all'interno delle cellule nella parte attiva, lamivudina 5'-trifosfato. Il suo meccanismo d'azione principale è basato sull'interruzione della catena nucleotidica durante la trascrizione inversa virale. Il trifosfato ha un'attività inibitoria selettiva verso la replicazione dell'HIV-1 e dell'HIV-2 *in vitro*, ed è anche attivo verso ceppi di HIV zidovudina-resistenti, isolati clinicamente. Non sono stati osservati effetti di antagonismo *in vitro* con la lamivudina ed altri antiretrovirali (agenti testati: abacavir, didanosina, nevirapina e zidovudina).

Resistenza

La resistenza dell'HIV-1 alla lamivudina comporta lo sviluppo di una modifica dell'aminoacido M184V vicino al sito attivo della trascrittasi inversa virale (RT). Tale variante si presenta sia *in vitro* sia nei pazienti con infezione da HIV-1 trattati con una terapia antiretrovirale contenente lamivudina. I virus con mutazione M184V presentano una sensibilità alla lamivudina estremamente ridotta e mostrano una diminuita capacità di replicazione virale *in vitro*. Studi *in vitro* indicano che isolati di virus resistenti alla zidovudina possono diventare sensibili alla zidovudina qualora essi acquisiscano simultaneamente resistenza alla lamivudina. La rilevanza clinica di tali osservazioni rimane, tuttavia, non ben definita.

I dati *in vitro* indicano che l'uso continuato della lamivudina nel regime anti-retrovirale, nonostante lo sviluppo della mutazione M184V, possa conferire una residua attività anti-retrovirale (probabilmente a seguito di una alterata fitness virale). La rilevanza clinica di tali dati non è stata stabilita. In ogni caso i dati clinici disponibili sono molto limitati e precludono qualsiasi conclusione attendibile in materia. Comunque, l'avvio di una terapia con NRTI ai quali il virus è sensibile è sempre da preferirsi al mantenimento della terapia con lamivudina. Di conseguenza, il mantenimento della terapia con

lamivudina, nonostante l'insorgenza della mutazione M184V, deve essere preso in considerazione solo nei casi in cui nessun altro NRTI attivo sia disponibile.

La resistenza crociata conferita con la mutazione M 184V nella trascrittasi inversa è limitata all'interno della classe degli inibitori nucleosidici degli agenti antiretrovirali. La zidovudina e la stavudina mantengono la loro attività antiretrovirale contro i ceppi dell'HIV-1 resistenti alla lamivudina. L'abacavir mantiene la sua attività antiretrovirale contro i ceppi HIV-1 resistenti alla lamivudina che contengono solo la mutazione M184V. I virus con mutazione M184V della trascrittasi inversa mostrano una diminuzione di 4 volte inferiore nella sensibilità alla didanosina; il significato clinico di queste osservazioni non è noto. I test di sensibilità in vitro non sono stati standardizzati e i risultati possono variare a seconda dei fattori metodologici.

La lamivudina mostra bassa citotossicità sui linfociti del sangue periferico, sulle linee cellulari linfocitarie mature e monocitarie-macrofagiche e su una varietà di cellule progenitrici del midollo osseo *in vitro*.

Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi clinici la lamivudina in associazione con la zidovudina ha mostrato di ridurre la carica virale dell'HIV-1 e di incrementare la conta delle cellule CD4. I risultati clinici indicano che la lamivudina in associazione con la zidovudina causa una riduzione significativa del rischio di progressione della malattia e di mortalità.

L'evidenza dagli studi clinici mostra che la lamivudina assieme alla zidovudina ritarda l'emergenza di ceppi virali resistenti alla zidovudina negli individui mai sottoposti in precedenza a terapia antiretrovirale.

La lamivudina è stata largamente impiegata come un componente della terapia antiretrovirale di associazione con altri agenti antiretrovirali della stessa classe (NRTI) o di classi differenti (PI, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa).

L'evidenza dello studio clinico su pazienti pediatrici che ricevevano lamivudina con altri medicinali antiretrovirali (abacavir, nevirapina/efavirenz o zidovudina) ha dimostrato che il profilo di resistenza osservato nei pazienti pediatrici è simile a quello osservato negli adulti, in termini di sostituzioni genotipiche rilevate e della loro relativa frequenza.

I bambini trattati con la soluzione orale di lamivudina in concomitanza con altre soluzioni orali antiretrovirali negli studi clinici hanno sviluppato resistenza virale più frequentemente rispetto ai bambini trattati con le compresse (vedere la descrizione dell'esperienza clinica nella popolazione pediatrica (studio ARROW) e il paragrafo 5.2).

La terapia antiretrovirale multi farmacologica contenente lamivudina ha dimostrato di essere efficace nei pazienti mai sottoposti a terapie antiretrovirali così come nei pazienti che si presentano con virus contenenti le mutazioni M184V.

La relazione tra la sensibilità *in vitro* dell'HIV alla lamivudina e la risposta clinica alla terapia contenente lamivudina resta sotto osservazione.

La lamivudina alla dose di 100 mg una volta al giorno ha dimostrato anche di essere efficace per il trattamento dei pazienti adulti con infezione cronica da HBV (per i dettagli degli studi clinici vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di riferimento). Tuttavia, per il trattamento dell'infezione da HIV solo una dose giornaliera di 300 mg di lamivudina (in associazione con altri agenti antiretrovirali) ha mostrato essere efficace.

La lamivudina non è stata specificatamente studiata nei pazienti con infezione concomitante da HIV e da HBV.

Posologia una volta al giorno (300 mg una volta al giorno): uno studio clinico ha dimostrato la non inferiorità tra regimi contenenti lamivudina una volta al giorno e lamivudina due volte al giorno. Questi risultati sono stati ottenuti in popolazioni di pazienti naive agli antiretrovirali costituite per la maggior parte da pazienti con infezione da HIV asintomatica (CDC stadio A).

Popolazione pediatrica:

Un confronto randomizzato di un regime di somministrazione una volta al giorno rispetto a due somministrazioni giornaliere di abacavir e lamivudina è stato effettuato all'interno di uno studio randomizzato, multicentrico, controllato di pazienti pediatriche con infezione da HIV. 1206 pazienti pediatriche di età compresa tra 3 mesi e 17 anni arruolati nello studio ARROW (COL105677) sono stati trattati in base alle raccomandazioni del dosaggio gruppo-peso contenute nelle linee guida di trattamento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Terapia antiretrovirale dell'infezione da HIV nei neonati e nei bambini, 2006). Dopo 36 settimane di trattamento a regime di somministrazione due volte al giorno di abacavir e lamivudina, 669 soggetti eleggibili sono stati randomizzati a continuare la somministrazione due volte al giorno o a passare alla somministrazione una volta al giorno di abacavir e lamivudina per almeno 96 settimane. Da segnalare che i dati clinici da questo studio non sono disponibili per i bambini sotto un anno di età. I risultati sono riassunti nella tabella seguente:

Risposta virologica basata su Plasma HIV-1 RNA inferiore a 80 copie/ml alla settimana 48 e alla settimana 96 nello studio ARROW randomizzato una volta al giorno rispetto due volte al giorno di abacavir + lamivudina (Observed Analysis)

	Due somministrazioni giornaliere N (%)	Una somministrazione giornaliera N (%)
Settimana 0 (Dopo ≥ 36 settimane di trattamento)		
Plasma HIV-1 RNA <80 c/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Differenza di rischio (una somministrazione giornaliera - due somministrazioni giornaliere)	-4.8% (95% IC -11.5% to +1.9%), p=0.16	
Settimana 48		
Plasma HIV-1 RNA <80 c/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
Differenza di rischio (una somministrazione giornaliera - due somministrazioni giornaliere)	-1.6% (95% IC -8.4% to +5.2%), p=0.65	
Settimana 96		
Plasma HIV-1 RNA <80 c/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Differenza di rischio (una somministrazione giornaliera - due somministrazioni giornaliere)	-2.3% (95% IC -9.3% to +4.7%), p=0.52	

In uno studio di farmacocinetica (PENTA 15), quattro soggetti controllati virologicamente di età inferiore ai 12 mesi sono passati da abacavir più lamivudina soluzione orale due volte al giorno ad un regime una volta al giorno. Tre soggetti avevano carica virale non rilevabile e uno aveva HIV-RNA plasmatica di 900 copie/ml alla Settimana 48. In questi soggetti non sono stati osservati dati preoccupanti per quanto riguarda la sicurezza.

Il gruppo di dosaggio di abacavir + lamivudina una volta al giorno ha dimostrato di non essere inferiore al gruppo di dosaggio due volte al giorno in accordo al margine di non inferiorità pre-specificato del -12%, per l'endpoint primario di <80 c/ml alla settimana 48, nonché alla settimana 96 (endpoint secondario) e per tutte le altre soglie testate (<200c / ml, <400c / ml, <1000c / ml), che cadono tutte ben entro questo margine di non inferiorità. Le analisi dei sottogruppi testati per l'eterogeneità della somministrazione una volta al giorno contro due volte al giorno non hanno dimostrato alcun effetto significativo di sesso, età, o carica virale al momento della randomizzazione. Le conclusioni supportano non inferiorità indipendentemente dal metodo di analisi.

Al momento della randomizzazione al regime di dosaggio una volta al giorno vs due volte al giorno (Settimana 0), i pazienti che avevano ricevuto formulazioni in compresse avevano un più alto tasso di

soppressione della carica virale rispetto a quelli che avevano ricevuto qualsiasi formulazione in soluzione, in qualsiasi momento. Queste differenze sono state osservate in ogni differente gruppo di età studiato. Questa differenza nei tassi di soppressione tra compresse e soluzioni si è mantenuta fino alla Settimana 96 con il dosaggio una volta al giorno.

Percentuale di soggetti nella randomizzazione Una volta al giorno versus Due volte al giorno di abacavir + lamivudina dello studio ARROW con HIV-1 RNA plasmatico <80 copie/ml: analisi dei sottogruppi per formulazione.

	Due volte al giorno HIV-1 RNA plasmatico <80 c/ml: n/N (%)	Due volte al giorno HIV-1 RNA plasmatico <80 c/ml: n/N (%)
Settimana 0 (dopo 36 settimane di trattamento)		
Qualsiasi regime in soluzione in qualsiasi momento	14/26 (54)	15/30 (50)
Regime basato tutto sulle compresse	236/305 (77)	222/305 (73)
Settimana 96		
Qualsiasi regime in soluzione in qualsiasi momento	13/26 (50)	17/30 (57)
Regime basato tutto sulle compresse	221/300 (74)	213/301 (71)

Sono state condotte analisi di resistenza genotipica su campioni con HIV-1 RNA plasmatico > 1000 copie/ml. Più casi di resistenza sono stati rilevati tra i pazienti che avevano ricevuto lamivudina in soluzione, in combinazione con altri antiretrovirali in soluzione, rispetto a quelli che avevano ricevuto dosi simili nella formulazione in compresse. Ciò è coerente con i tassi più bassi di soppressione antivirale osservati in questi pazienti.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La lamivudina è ben assorbita nel tratto gastrointestinale, e la biodisponibilità della lamivudina orale negli adulti è normalmente tra l'80 e l'85%. A seguito di somministrazione orale, il tempo (t_{max}) medio per la concentrazione sierica massima (C_{max}) è di circa 1 ora. Sulla base di dati provenienti da uno studio in volontari sani, alla dose terapeutica di 150 mg due volte al giorno, le medie (CV) allo stato stazionario di C_{max} e C_{min} della lamivudina nel plasma sono di 1,2 µg/ml (24%) e 0,09 µg/ml (27%), rispettivamente. La media (CV) dell'AUC nell'ambito di un intervallo di somministrazione di 12 ore è di 4,7 µg.ora/ml (18%). Alla dose terapeutica di 300 mg una volta al giorno le medie (CV) allo stato stazionario di C_{max} e C_{min} e l'AUC a 24 ore erano di 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) e 8,9 µg.ora/ml (21%), rispettivamente.

La compressa da 150 mg è bioequivalente e proporzionale nella dose alla compressa da 300 mg per quanto riguarda AUC⁰, C_{max} , e t_{max} .

La somministrazione della formulazione in compresse è stato dimostrato essere bioequivalente alla formulazione in soluzione orale per quanto riguarda AUC⁰ e C_{max} negli adulti.

Differenze di assorbimento sono state osservate tra gli adulti e la popolazione pediatrica (vedere Popolazioni Speciali)

La somministrazione della lamivudina in concomitanza con il cibo determina un ritardo del t_{max} e una diminuzione della C_{max} (ridotta del 47%). Tuttavia, non è influenzato il tasso (calcolato in base alla AUC) di lamivudina assorbita.

La somministrazione delle compresse frantumate con una piccola quantità di cibo semi-solido o di liquido non dovrebbe avere un impatto sulla qualità del farmaco e pertanto non ci si dovrebbe attendere un'alterazione dell'effetto clinico. Questa conclusione si basa su dati chimico-fisici e di farmacocinetica presumendo che il paziente frantumi la compressa e la utilizzi al 100% e la ingerisca immediatamente.

La contemporanea somministrazione in associazione con zidovudina, determina un aumento del 13% della esposizione alla zidovudina e un aumento del 28% dei livelli plasmatici massimi. Questo dato non

viene ritenuto significativo per la sicurezza del paziente e pertanto non è necessario alcun adattamento posologico.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio, risultato dagli studi per via endovenosa, è di 1,3 l/kg. L'emivita di eliminazione osservata è di 5-7 ore. La clearance sistemica media della lamivudina è circa 0,32 l/ora/kg: la clearance renale è predominante (>70%) ed avviene per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici.

La lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche e mostra una ridotta capacità di legame con le principali proteine plasmatiche (<16%-36% con l'albumina sierica in studi *in vitro*).

Dati limitati mostrano che la lamivudina penetra nel sistema nervoso centrale e raggiunge il liquido cerebrospinale. In media il rapporto tra la concentrazione della lamivudina nel liquor e nel siero, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, è di circa 0,12. Non è nota la reale entità di tale passaggio né il rapporto con una eventuale efficacia clinica.

Biotrasformazione

La porzione attiva, lamivudina trifosfato intracellulare, ha un'emivita terminale prolungata nella cellula (da 16 a 19 ore) in confronto all'emivita della lamivudina plasmatica (da 5 a 7 ore). In 60 adulti volontari sani, la lamivudina 300 mg una volta al giorno ha dimostrato di possedere una farmacocinetica equivalente allo stato stazionario alla lamivudina 150 mg due volte al giorno per quanto riguarda l'AUC₂₄ e la C_{max} del trifosfato intracellulare.

La lamivudina viene principalmente escreta, immodificata, 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 della lamivudina con altri medicinali.

Eliminazione

Studi in pazienti con insufficienza renale dimostrano che l'eliminazione della lamivudina è influenzata dalla alterata funzionalità renale. Il regime posologico raccomandato per i pazienti con clearance della creatinina inferiore ai 50 ml/min è riportato nella sezione Posologia (vedere paragrafo 4.2).

L'interazione con il trimetoprim, un costituente del cotrimoxazolo, causa un aumento del 40% della esposizione alla lamivudina, somministrata alle dosi terapeutiche. Ciò non richiede alcuna modifica posologica, a meno che il paziente non presenti anche insufficienza renale (vedere paragrafi 4.5 e 4.2). La somministrazione di cotrimoxazolo con la lamivudina in pazienti con insufficienza renale deve essere attentamente valutata.

Popolazioni Speciali

Popolazione pediatrica

La biodisponibilità assoluta di lamivudina (circa il 58-66%) era ridotta nei pazienti pediatrici sotto i 12 anni di età. Nei bambini, la somministrazione di compresse in concomitanza con altre compresse di antiretrovirali porta ad una AUC_∞ e C_{max} plasmatica di lamivudina superiore rispetto alla soluzione orale somministrata in concomitanza con altre soluzioni orali di antiretrovirali. I bambini che ricevevano lamivudina soluzione orale secondo il regime di dosaggio raccomandato hanno raggiunto un'esposizione plasmatica di lamivudina all'interno dell'intervallo di valori osservati negli adulti. I bambini che ricevevano compresse orali di lamivudina secondo il regime di dosaggio raccomandato hanno raggiunto una maggiore esposizione plasmatica alla lamivudina rispetto ai bambini che ricevevano soluzione orale poiché con la formulazione in compresse viene somministrato un dosaggio mg/kg più alto e la formulazione in compresse ha una maggiore biodisponibilità (vedere paragrafo 4.2). Studi di farmacocinetica pediatrici sia con formulazione in soluzione orale che in compresse orali hanno dimostrato che la somministrazione una volta al giorno determina una AUC₀₋₂₄ equivalente alla somministrazione due volte al giorno della stessa dose totale giornaliera.

Vi sono limitati dati di farmacocinetica nei pazienti di età inferiore a 3 mesi. Nei neonati di una settimana la clearance dalla lamivudina orale era ridotta in confronto a quella dei bambini ed è probabilmente una

conseguenza della immaturità della funzione renale e dell'assorbimento variabile. Pertanto per raggiungere esposizioni simili a quelle degli adulti e dei bambini, nei neonati è raccomandata una dose di 4 mg/kg/giorno. La valutazione della filtrazione glomerulare suggerisce che per ottenere esposizioni simili a quelle degli adulti e dei bambini, la dose appropriata per i bambini di età di sei settimane e oltre potrebbe essere 8 mg/kg/giorno.

I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti da 3 studi di farmacocinetica (PENTA 13, PENTA 15 e sottostudio ARROW PK) che hanno arruolato bambini sotto i 12 anni di età. I dati sono mostrati nella seguente tabella:

Sintesi dello stato stazionario della AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h} / \text{ml}$) plasmatica di lamivudina e confronti statistici tra gli studi della somministrazione orale una volta e due volte al giorno

Studio	Gruppo di età	Media geometrica di lamivudina 8 mg/kg una volta al giorno (95% IC)	Media geometrica di lamivudina 4 mg/kg una volta al giorno (95% IC)	Rapporto medio di confronto GLS una volta al giorno vs due volte al giorno (90% IC)
sottostudio ARROW PK Part 1	3 a 12 anni (N=35)	13.0 (11.4, 14.9)	12.0 (10.7, 13.4)	1.09 (0.979, 1.20)
PENTA 13	2 a 12 anni (N=19)	9.80 (8.64, 11.1)	8.88 (7.67, 10.3)	1.12 (1.03, 1.21)
PENTA 15	3 a 36 mesi (N=17)	8.66 (7.46, 10.1)	9.48 (7.89, 11.40)	0.91 (0.79, 1.06)

Nello studio PENTA 15, la media geometrica dell'AUC di lamivudina plasmatica (0-24) (95% IC) dei quattro soggetti sotto i 12 mesi di età che sono passati da un regime due volte al giorno ad una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1) è 10.31 (6.26, 17.0) $\mu\text{g}\cdot\text{h} / \text{ml}$ nel dosaggio una volta al giorno e 9,24 (4.66, 18.3) $\mu\text{g}\cdot\text{h} / \text{ml}$ nel dosaggio due volte al giorno.

Gravidanza

Dopo la somministrazione orale, la farmacocinetica della lamivudina nell'ultimo periodo della gravidanza è simile a quella nella donna non gravida.

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 del peso del fegato. Gli effetti clinicamente rilevanti comparsi sono stati la riduzione nella conta eritrocitaria e la neutropenia.

La 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. La lamivudina non è genotossica *in vivo* a dosi che inducono concentrazioni plasmatiche circa 40-50 volte più alte dei livelli plasmatici previsti in ambito clinico. Poiché l'attività mutagena *in vitro* della lamivudina non è stata confermata dai test *in vivo*, ne consegue che la lamivudina non dovrebbe rappresentare un rischio genotossico per i pazienti in trattamento.

Uno studio di genotossicità transplacentare condotto nelle scimmie ha confrontato la zidovudina da sola con l'associazione di zidovudina e lamivudina a livelli di esposizioni equivalenti a quelli raggiunti nell'uomo. Tale studio ha dimostrato che i feti esposti *in utero* alla associazione andavano incontro a un livello maggiore di incorporazione di analoghi nucleosidici del DNA all'interno di vari organi fetali ed evidenziavano un maggior accorciamento dei telomeri rispetto a quanto osservato nei feti di scimmia esposti alla sola zidovudina. Il significato clinico di questi dati non è noto.

I risultati di studi a lungo termine di cancerogenesi nel ratto e nel topo non hanno mostrato alcun potenziale cancerogeno relativo all'uomo.

Uno studio di fertilità sui ratti ha mostrato che la lamivudina non ha effetti sulla fertilità maschile e femminile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Sodio amido glicolato (tipo A)
Magnesio stearato.

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa
Titanio biossido
Glicole propilenico.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

4 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezione (flaconi in HDPE con tappo a vite in PP): 60 compresse rivestite con film
Confezioni (blister monodose in PVC/PVdC - Alluminio): 30 e 60 compresse rivestite con film.
Confezioni (blister in PVC/PVdC - Alluminio): 30, 60, 90 e 120 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani, 20, 20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040485017 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL

040485029 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL

040485031 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL

040485043 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL

040485056 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL MONODOSE

040485068 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL MONODOSE

040485070 - "150 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
040485082 - "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL
040485094 - "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL
040485106 - "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL
040485118 - "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL
040485120 - "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL MONODOSE
040485132 - "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PVDC/AL MONODOSE
040485144 - "300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 aprile 2012
Data del rinnovo più recente: 12 ottobre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO