

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lamivudina Aurobindo 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di lamivudina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese di colore da bianco a biancastro, rivestite con film, di forma romboidale, con impresso "Z" e "25" separati da linea di incisione su un lato e lisce con una linea di incisione sull'altro lato. La dimensione della compressa è 13,9 mm X 6,9 mm. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lamivudina Aurobindo è indicata come componente delle terapie di combinazione 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.

Lamivudina Aurobindo può essere somministrata con o senza cibo.

Al fine di garantire la somministrazione dell'intera dose, la/e compressa/e deve/ono preferibilmente essere deglutita/e senza essere rotta/e.

È inoltre disponibile una soluzione orale per bambini di età superiore a 3 mesi e per bambini che pesano meno di 14 kg o per pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse (vedere paragrafo 4.4).

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

Adulti e adolescenti e bambini (che pesano almeno 25 kg):

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

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

Bambini (che pesano meno di 25 kg):

Per Lamivudina compresse si raccomanda un dosaggio in base al peso corporeo.

Bambini di peso da ≥ 20 kg a <25 kg: La dose raccomandata è di 225 mg al giorno. Questa può essere somministrata o come 75 mg (metà di una compressa da 150 mg) presa alla mattina e 150 mg (una

compressa intera da 150 mg) presa alla sera o come 225 mg (una compressa e mezza 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) presa due volte al giorno, o 150 mg (una compressa da 150 mg) presa una volta al giorno.

Bambini da tre mesi di età: poiché un dosaggio accurato non può essere ottenuto con la formulazione in compresse non divisibili da 300 mg in questa popolazione, si raccomanda l'impiego della formulazione in compresse divisibili da 150 mg e di seguire le istruzioni del relativo dosaggio raccomandato.

Bambini di età inferiore a tre mesi: i limitati dati disponibili sono insufficienti per proporre specifiche raccomandazioni sulla posologia (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 raccomandata una volta al giorno (come descritto sopra) circa 12 ore dopo l'ultima dose della somministrazione del trattamento da due volte al giorno, e continuare a prendere la dose raccomandata una volta al giorno (come descritto sopra) circa ogni 24 ore. Se si ritorna alle due somministrazioni giornaliere, si deve consigliare ai pazienti di prendere la dose consigliata per il trattamento due volte al giorno circa 24 ore dopo l'ultima dose del trattamento una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani: Non sono disponibili dati specifici; in ogni caso è raccomandata particolare attenzione in questo gruppo d'età a causa dei cambiamenti dovuti all'età quali diminuzione della funzionalità renale e alterazione dei parametri ematologici.

Compromissione renale: nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave, le concentrazioni di lamivudina sono aumentate a causa della ridotta clearance. Pertanto la dose deve essere modificata, usando la presentazione in soluzione orale di lamivudina per i pazienti la cui clearance della creatinina è al di sotto dei 30 ml/min (vedere le tabelle).

Posologia raccomandata - Adulti, adolescenti e bambini (che pesano 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 - < 50	150 mg	150 mg una volta al giorno
< 30	Si raccomanda l'uso della soluzione orale in caso di necessità di dosi inferiori a 150 mg.	
Da 15 a < 30	150 mg	100 mg una volta al giorno
Da 5 a < 15	150 mg	50 mg una volta al giorno
< 5	50 mg	25 mg una volta al giorno

Non sono disponibili dati sull'uso di lamivudina nei bambini con compromissione renale. Presupponendo che la clearance della creatinina e la clearance della lamivudina siano correlate allo stesso modo nei bambini e negli adulti, si raccomanda la riduzione della dose nei bambini con compromissione renale in base alla clearance della creatinina nella stessa proporzione degli adulti. La soluzione orale di lamivudina da 10 mg/ml può essere la formulazione più appropriata per raggiungere la dose di mantenimento raccomandata nei pazienti pediatrici con compromissione renale.

Posologia raccomandata – Bambini di età superiore a 3 mesi e che pesano meno 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

Da 30 a < 50	4 mg/kg	4 mg/kg una volta al giorno
Da 15 a < 30	4 mg/kg	2,6 mg/kg una volta al giorno
Da 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 compromissione epatica di grado moderato-grave mostrano che la farmacocinetica 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.

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

Sebbene l'efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale sia stata dimostrata ridurre sostanzialmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere delle precauzioni per prevenire il rischio di trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Lamivudina Aurobindo 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 aggiustata (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 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 e altre complicazioni dell'infezione da HIV, pertanto devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici con esperienza nel trattamento di pazienti con patologie HIV-correlate.

Pancreatite: sono stati osservati raramente casi di pancreatite. Tuttavia non è chiaro se tali casi siano dovuti al trattamento con antiretrovirali o alla patologia di base da HIV. Il trattamento con lamivudina deve essere sospeso immediatamente se compaiono segni clinici, sintomi o anomalie nei dati di laboratorio che possano essere indicativi di pancreatite.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione in utero: gli analoghi nucleosidici e nucleotidici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati con stavudina, didanosina e zidovudina. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV negativi esposti, in utero e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; queste riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati segnalati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonica, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disordini neurologici sono transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto in utero ad analoghi nucleosidici e nucleotidici che presenta manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Peso e parametri metabolici: durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Sindrome da riattivazione immunitaria: in pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia di combinazione antiretrovirale (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 terapia di combinazione antiretrovirale (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. Nel contesto di riattivazione immunitaria è stata riferita l'insorgenza di disturbi autoimmuni (quali la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo necessario all'insorgenza è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Patologia epatica: se la lamivudina viene impiegata in concomitanza per il trattamento dell'HIV e dell'HBV, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di lamivudina 100 mg 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 di combinazione antiretrovirale 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 anche alle relative informazioni di tali medicinali.

Se lamivudina viene sospeso 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 ad una riacutizzazione dell'epatite (vedere RCP di lamivudina 100 mg).

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

Popolazione pediatrica: in uno studio condotto in pazienti pediatriche (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 usato 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 segnalati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia di combinazione antiretrovirale (CART). I pazienti devono essere avvertiti di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Interazioni farmacologiche: La lamivudina non deve essere assunta con altri medicinali contenenti lamivudina o 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 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/sulfametossazolo 160 mg/800 mg determina un aumento del 40% nella esposizione alla lamivudina dovuto al componente trimetoprim; il componente sulfametossazolo non interagisce. Tuttavia, nessuna modifica posologica della lamivudina è necessaria, a meno che il paziente non abbia compromissione renale (vedere paragrafo 4.2). La lamivudina non ha alcun effetto sulla farmacocinetica del trimetoprim o del sulfametossazolo. Quando è giustificata tale somministrazione concomitante, il paziente deve essere clinicamente monitorato. Deve essere evitata la somministrazione di lamivudina in concomitanza con alte dosi di cotrimossazolo 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 trimetoprim. Altri medicinali (per es. ranitidina, cimetidina) sono eliminati solo in parte per mezzo di questo meccanismo e non hanno mostrato di interagire con la lamivudina. Gli analoghi dei nucleosidi (per es. didanosina), come la zidovudina, non sono eliminati tramite questo meccanismo ed è improbabile che interagiscano con la lamivudina.

È stato osservato un modesto aumento della C_{max} (28%) della zidovudina quando 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 di somiglianze, la lamivudina non deve essere somministrata in concomitanza con altri analoghi della citidina come emtricitabina. Inoltre, la lamivudina non deve essere presa con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina (vedere paragrafo 4.4).

In vitro lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare della cladribina che porta a un potenziale rischio di perdita di efficacia di cladribina in caso di associazione in ambito clinico. Anche alcuni risultati clinici supportano una possibile interazione tra lamivudina e cladribina. Pertanto l'uso concomitante di lamivudina con cladribina non è raccomandato (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, lactitolo, 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, bisogna tenere conto dei dati sugli animali così come dell'esperienza clinica, quando si decide di utilizzare degli agenti retrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV in donne in gravidanza e conseguentemente per ridurre il rischio di trasmissione verticale al neonato.

Gli studi sugli animali con lamivudina hanno mostrato un aumento della morte precoce dell'embrione nei conigli ma non nei ratti (vedere paragrafo 5.3). È stato dimostrato il passaggio attraverso la placenta di lamivudina nell'uomo.

Più di 1000 risultati relativi all'esposizione nel primo trimestre e più di 1000 risultati relativi all'esposizione nel secondo e terzo trimestre in donne in gravidanza non indicano alcuna malformazione o effetti sul feto/neonato. Se clinicamente necessario la lamivudina può essere usata durante la gravidanza. Sulla base di tali dati è improbabile il rischio di malformazione nell'uomo.

Per pazienti con infezione concomitante da epatite trattati con lamivudina e che successivamente entrano in gravidanza, si deve tenere in considerazione la possibilità di una recidiva di epatite alla sospensione di lamivudina.

Disfunzione mitocondriale:

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

Allattamento

Dopo somministrazione orale la lamivudina era escreta nel latte materno a concentrazioni simili a quelle ritrovate nel siero. Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio in trattamento per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina nei lattanti 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 lattanti allattati al seno raggiungono le 24 settimane di età. Non ci sono dati disponibili sulla sicurezza della lamivudina quando somministrata a bambini di età inferiore a tre mesi.

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

Fertilità

Studi negli animali hanno mostrato che la lamivudina non ha alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Durante la terapia con lamivudina per la malattia da HIV sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati.

Gli effetti indesiderati considerati almeno possibilmente correlati al trattamento sono elencati di seguito per sistema, classe d'organo e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$). 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 occasionalmente gravi), trombocitopenia.

Molto raro: aplasia eritrocitaria pura.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: acidosi lattica.

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, insonnia.

Molto raro: neuropatia periferica (o parestesia).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: tosse, sintomatologia nasale.

Patologie gastrointestinali

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

Raro: pancreatite. Aumenti dell'amilasi sierica.

Patologie epatobiliari

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

Raro: epatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, alopecia.

Raro: angioedema.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia, disturbi muscolari.

Raro: rabdomiolisi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento, malessere, febbre.

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia di combinazione antiretrovirale (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Nel contesto di riattivazione immunitaria è stata riferita l'insorgenza di disturbi autoimmuni (quali la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo necessario all'insorgenza è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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

Popolazione pediatrica

1206 pazienti pediatrici con infezione da HIV, di età compresa tra 3 mesi e 17 anni, sono stati arruolati nello studio clinico ARROW (COL105677), 669 dei quali sono stati trattati con abacavir e lamivudina una volta o due volte al giorno (vedere paragrafo 5.1). Nessun problema di sicurezza aggiuntivo rispetto agli adulti è stato identificato nei soggetti pediatrici sia che ricevessero il dosaggio di una volta al giorno che di due volte al giorno.

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

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di lamivudina a dosaggi particolarmente elevati 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 sono stati identificati segni o sintomi specifici a seguito di sovradosaggio.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analoghi nucleosidici, codice ATC: J05A F05.

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). Essa 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 una 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 è stato osservato alcun effetto antagonista *in vitro* con lamivudina e altri antiretrovirali (agenti testati: abacavir, didanosina, nevirapinae zidovudina).

Resistenza

La resistenza HIV-1 alla lamivudina comporta lo sviluppo di una modifica dell'aminoacido in posizione 184 (mutazione 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 replicativa 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* suggeriscono che l'uso continuato della lamivudina nel regime anti-retrovirale, nonostante lo sviluppo della mutazione M184V, può 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 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. 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 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 porta ad una riduzione significativa del rischio di progressione della patologia 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 pediatriche che ricevevano lamivudina con altri medicinali antiretrovirali (abacavir, nevirapina/efavirenz o zidovudina) ha dimostrato che il profilo di resistenza osservato nei pazienti pediatriche 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 al dosaggio 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 lamivudina 100 mg). 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 HIV con infezione concomitante da HBV.

Dosaggio 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: A).

Popolazione pediatrica:

Un confronto randomizzato di un regime di trattamento che comprendeva il dosaggio di una volta al giorno rispetto a quello di due volte al giorno di abacavir e lamivudina è stato condotto 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 sono stati arruolati nello studio clinico ARROW (COL105677) e il dosaggio è stato stabilito secondo le raccomandazioni di dosaggio per fascia di peso delle linee guida di trattamento dell'Organizzazione Mondiale Della Sanità (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Dopo 36 settimane di un regime che comprendeva abacavir e lamivudina due volte al giorno, 669 soggetti eleggibili sono stati randomizzati a continuare la posologia di due volte al giorno o a passare ad abacavir e lamivudina una volta al giorno per almeno 96 settimane. Da notare, da questo studio non sono disponibili dati clinici per i bambini al di sotto di un anno d'età. I risultati sono riassunti nella tabella di seguito.

Risposta virologica basata sull' HIV-1 RNA plasmatico inferiore a 80 copie/ml alla settimana 48 e alla settimana 96 nella randomizzazione una volta al giorno versus due volte al giorno di abacavir + lamivudina dello studio ARROW (Analisi Osservata)

	Due volte al giorno N (%)	Una volta al giorno N (%)
Settimana 0 (Dopo ≥ 36 settimane di trattamento)		
HIV-1 RNA plasmatico <80 c/ml	250/331 (76)	237/335 (71)

Differenza di rischio (una volta al giorno-due volte al giorno)	-4.8% (95% CI -11.5% to +1.9%), p=0.16	
Settimana 48		
HIV-1 RNA plasmatico <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Differenza di rischio (una volta al giorno-due volte al giorno)	-1.6% (95% CI -8.4% to +5.2%), p=0.65	
Settimana 96		
HIV-1 RNA plasmatico <80 c/ml	234/326 (72)	230/331 (69)
Differenza di rischio (una volta al giorno-due volte al giorno)	-2.3% (95% CI -9.3% to +4.7%), p=0.52	

In uno studio di farmacocinetica (PENTA 15), quattro soggetti, controllati dal punto di vista virologico, di età inferiore ai 12 mesi sono passati dal regime abacavir più lamivudina soluzione orale due volte al giorno al regime una volta al giorno. Tre soggetti hanno avuto una carica virale non rilevabile e uno ha avuto valori di HIV-RNA pari a 900 copie/ml alla settimana 48. In questi soggetti non è stato osservato alcun problema di sicurezza.

Il gruppo in trattamento con abacavir + lamivudina una volta al giorno ha dimostrato di essere non inferiore al gruppo due volte al giorno in base al margine di non inferiorità pre-specificato del 12% per l'endpoint primario di <80 c/ml alla settimana 48, così come alla settimana 96 (endpoint secondario) e per tutti gli altri valori soglia testati (<200c/ml, <400c/ml, <1000c/ml), tutti ricaduti ben all'interno di questo margine di non inferiorità. Le analisi di sottogruppo per testare l'eterogeneità del regime una volta al giorno rispetto a quello due volte al giorno, non hanno dimostrato alcun effetto significativo per il sesso, per l'età o per la carica virale alla randomizzazione. Le conclusioni supportano la non inferiorità a prescindere dal metodo di analisi.

Al momento della randomizzazione al regime di dosaggio una volta al giorno contro 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.

Proporzioni di soggetti nella randomizzazione di una volta al giorno rispetto a due volte al giorno Abacavir + lamivudina dello studio ARROW con RNA dell'HIV-1 plasmatico <80 copie / ml: analisi dei sottogruppi per formulazione

	Due volte al giorno HIV-1 RNA plasmatico < 80 c/ml: n/N (%)	Una volta 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 della 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 steady-state delle C_{max} e delle 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 steady-state delle C_{max} e delle 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 AUC_{∞} , C_{max} , e T_{max} .

La somministrazione di lamivudina compresse è bioequivalente a lamivudina soluzione orale per quanto riguarda AUC_{∞} e C_{max} negli adulti.

Differenze di assorbimento sono state osservate tra la popolazione adulta e quella pediatrica (vedere Popolazioni speciali).

La somministrazione della lamivudina in concomitanza con il cibo determina un ritardo del T_{max} e una diminuzione del C_{max} (ridotto 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 sembra avere un impatto sulla qualità del medicinale e pertanto non ci si attende 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% nella esposizione alla zidovudina e un aumento del 28% nei livelli plasmatici di picco. 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 liquido cerebrospinale 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 parte attiva, lamivudina trifosfato intracellulare, ha un'emivita finale 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,

lamivudina 300 mg una volta al giorno ha dimostrato di possedere una farmacocinetica equivalente allo steady state a 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 compromissione 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 a 50 ml/min è riportato nel paragrafo sulla posologia (vedere paragrafo 4.2).

L'interazione con trimetoprim, un costituente del co-trimossazolo, 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 compromissione renale (vedere paragrafi 4.5 e 4.2). La somministrazione di co-trimossazolo con lamivudina in pazienti con compromissione renale deve essere attentamente valutata.

Popolazioni speciali

Bambini: la biodisponibilità assoluta di lamivudina (circa 58- 66 %) era ridotta nei pazienti pediatrici sotto i 12 anni di età. Nei bambini, la somministrazione delle compresse in concomitanza con altre compresse di antiretrovirali ha fornito AUC_∞ and C_{max} plasmatiche di lamivudina maggiori rispetto alla soluzione orale, somministrata in concomitanza con altre soluzioni orali di antiretrovirali. I bambini trattati con la soluzione orale di lamivudina secondo il regime posologico raccomandato ottengono un'esposizione plasmatica di lamivudina all'interno del range di valori osservati negli adulti. I bambini trattati con le compresse di lamivudina per via orale secondo il regime posologico raccomandato ottengono un'esposizione plasmatica di lamivudina maggiore rispetto ai bambini trattati con la soluzione orale poiché dosi maggiori mg/kg vengono somministrate con la formulazione in compresse e la formulazione in compresse ha una biodisponibilità maggiore (vedere paragrafo 4.2). Studi pediatrici di farmacocinetica sia con formulazioni in soluzione orale sia in compresse, hanno dimostrato che il dosaggio una volta al giorno fornisce una AUC₀₋₂₄ equivalente a quella del dosaggio due volte al giorno della stessa dose giornaliera totale.

Vi sono limitati dati di farmacocinetica nei pazienti di età inferiore a tre mesi. Nei neonati di una settimana la clearance di 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 una dose appropriata è 4 mg/kg/giorno. La valutazione della filtrazione glomerulare suggerisce che per ottenere esposizioni simili a quelle degli adulti e dei bambini, una dose appropriata per i bambini di età di sei settimane e oltre potrebbe essere 8 mg/kg/giorno.

I dati di farmacocinetica derivano da 3 studi di farmacocinetica (PENTA 13, PENTA 15 e ARROW PK sub studio) che hanno arruolato bambini al di sotto dei 12 anni di età. I dati sono riportati nella tabella di seguito.

Riassunto Steady-State dell'AUC (0-24) (µg.h/mL) plasmatica di lamivudina e confronto statistico per la somministrazione orale del regime Una volta al giorno e Due volte al giorno negli studi

Studio	Gruppo di età	Lamivudina 8 mg/kg dosaggio una volta al giorno Media geometrica (95% CI)	Lamivudina 4 mg/kg dosaggio due volte al giorno Media geometrica (95% CI)	Confronto Una volta al giorno- due volte al giorno GLS Mean Ratio (90% CI)
ARROW PK Sub studio	da 3 a 12 anni (N=35)	13.0 (11.4,14.9)	12.0 (10.7, 13.4)	1.09 (0.979, 1.20)

Parte 1				
PENTA 13	da 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	da 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 di AUC (0-24) (95% CI) plasmatica di lamivudina per i quattro soggetti di età inferiore a 12 mesi che sono passati da un regime di due volte al giorno ad un regime di una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1) è di 10,31 (6,26, 17,0) µg.h/ml nel dosaggio di una volta al giorno e di 9,24 (4,66, 18,3) µg.h/ml nel dosaggio di due volte al giorno.

Gravidanza: dopo somministrazione orale, la farmacocinetica di lamivudina nell'ultimo periodo della gravidanza era simile a quella delle donne non in gravidanza.

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. 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 può essere confermata dai test *in vivo*, ne consegue che la lamivudina non deve 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 nei ratti e nei topi non hanno mostrato alcun potenziale cancerogeno relativo all'uomo.

Uno studio di fertilità nei ratti ha mostrato che lamivudina non ha alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa (E464)
Macrogol (400)
Titanio diossido (E171)
Polisorbato 80 (E433)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Lamivudina Aurobindo sono disponibili in blister trasparente in PVC /Aclar – alluminio e in flacone in HDPE con chiusura in polipropilene.

Confezione in blister: 1, 14, 30, 60, 120 e 500 compresse rivestite con film.

Confezione in flacone: 60 e 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via S. Giuseppe 102
21047 Saronno (VA)
Italia

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

AIC n.

042161012 - "150 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister PVC/ACLAR/AL
042161024 - "150 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
042161036 - "150 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
042161048 - "150 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
042161051 - "150 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
042161063 - "150 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
042161075 - "150 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in flacone HDPE
042161087 - "150 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08/01/2013

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lamivudina Aurobindo 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di lamivudina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse di colore grigio, rivestite con film, di forma romboidale, con impresso "Z26" su un lato e lisce sull'altro lato. La dimensione della compressa è 17,5 mm X 8,6 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lamivudina Aurobindo è indicata come componente delle terapie di combinazione 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.

Lamivudina Aurobindo può essere somministrata con o senza cibo.

Al fine di garantire la somministrazione dell'intera dose, la/e compressa/e deve/ono preferibilmente essere deglutita/e senza essere rotta/e.

È inoltre disponibile una soluzione orale per bambini di età superiore a 3 mesi e di bambini che pesano meno di 14 kg o per pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse (vedere paragrafo 4.4).

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

Adulti e adolescenti e bambini (che pesano almeno 25 kg):

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

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

Bambini (che pesano meno di 25 kg):

Per Lamivudina compresse si raccomanda un dosaggio in base al peso corporeo.

Bambini di peso da ≥ 20 kg a <25 kg: La dose raccomandata è di 225 mg al giorno. Questa può essere somministrata o come 75 mg (metà di una compressa da 150 mg) presa alla mattina e 150 mg (una compressa intera da 150 mg) presa alla sera o come 225 mg (una compressa e mezza 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) presa due volte al giorno, o 150 mg (una compressa da 150 mg) presa una volta al giorno.

Bambini da tre mesi di età: poiché un dosaggio accurato non può essere ottenuto con la formulazione in compresse non divisibili da 300 mg, in questa popolazione si raccomanda l'impiego della formulazione in compresse divisibili da 150 mg e di seguire le istruzioni del relativo dosaggio raccomandato.

Bambini di età inferiore a tre mesi: i dati disponibili sono limitati ed insufficienti per proporre specifiche raccomandazioni sulla posologia (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 raccomandata una volta al giorno (come descritto sopra) circa 12 ore dopo l'ultima dose della somministrazione del trattamento da due volte al giorno, e continuare a prendere la dose raccomandata una volta al giorno (come descritto sopra) circa ogni 24 ore. Se si ritorna alle due somministrazioni giornaliere, si deve consigliare ai pazienti di prendere la dose consigliata per il trattamento due volte al giorno circa 24 ore dopo l'ultima dose del trattamento una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani: Non sono disponibili dati specifici; in ogni caso è raccomandata particolare attenzione in questo gruppo d'età a causa dei cambiamenti dovuti all'età quali diminuzione della funzionalità renale e l'alterazione dei parametri ematologici.

Compromissione renale: nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave, le concentrazioni di lamivudina sono aumentate a causa della ridotta clearance. Pertanto la dose deve essere modificata, usando la presentazione in soluzione orale di lamivudina per i pazienti la cui clearance della creatinina è al di sotto dei 30 ml/min (vedere le tabelle).

Posologia raccomandata - Adulti, adolescenti e bambini (che pesano 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
Da 30 a < 50	150 mg	150 mg una volta al giorno
< 30	In caso di necessità di dosi al di sotto dei 150 mg si raccomanda la soluzione orale	
Da 15 a <30	150 mg	100 mg una volta al giorno
Da 5 a <15	150 mg	50 mg una volta al giorno
<5	50 mg	25 mg una volta al giorno

Non sono disponibili dati sull'uso di lamivudina nei bambini con compromissione renale. Presupponendo che la clearance della creatinina e la clearance della lamivudina siano correlate allo stesso modo nei bambini e negli adulti si raccomanda la riduzione della dose nei bambini con compromissione renale in base alla clearance della creatinina nella stessa proporzione degli adulti. La soluzione orale di lamivudina da 10 mg/ml può essere la formulazione più appropriata per raggiungere la dose di mantenimento raccomandata nei pazienti pediatrici con compromissione renale.

Posologia raccomandata – Bambini di età superiore a 3 mesi e che pesano meno 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
Da 30 a < 50	4 mg/kg	4 mg/kg una volta al giorno

Da 15 a < 30	4 mg/kg	2,6 mg/kg una volta al giorno
Da 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 compromissione epatica di grado moderato-grave mostrano che la farmacocinetica 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.

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

Sebbene l'efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale sia stata dimostrata ridurre sostanzialmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere delle precauzioni per prevenire il rischio di trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

Lamivudina Aurobindo 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 aggiustata (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 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 e altre complicazioni dell'infezione da HIV, pertanto devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici con esperienza nel trattamento di pazienti con patologie HIV-correlate.

Pancreatite: sono stati osservati raramente casi di pancreatite. Tuttavia non è chiaro se tali casi siano dovuti al trattamento con antiretrovirali o alla patologia di base da HIV. Il trattamento con lamivudina deve essere sospeso immediatamente se compaiono segni clinici, sintomi o anomalie nei dati di laboratorio che possano essere indicativi di pancreatite.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione in utero gli analoghi nucleosidici e nucleotidici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati con stavudina, didanosina e zidovudina. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV negativi esposti, in utero e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; queste riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati segnalati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonica, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disordini neurologici sono transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto in utero ad analoghi nucleosidici e nucleotidici che presenta manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Peso e parametri metabolici: durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della

malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Sindrome da riattivazione immunitaria: in pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia di combinazione antiretrovirale (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 terapia di combinazione antiretrovirale (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. Nel contesto di riattivazione immunitaria è stata riferita l'insorgenza di disturbi autoimmuni (quali la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo necessario all'insorgenza è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Patologia epatica: se la lamivudina viene impiegata in concomitanza per il trattamento dell'HIV e dell'HBV, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di lamivudina 100 mg 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 di combinazione antiretrovirale 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 anche alle relative informazioni di tali medicinali.

Se lamivudina viene sospeso 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 ad una riacutizzazione dell'epatite (vedere RCP di lamivudina 100 mg).

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

Popolazione pediatrica: in uno studio condotto in pazienti pediatriche (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 usato 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 segnalati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia di combinazione antiretrovirale (CART). I pazienti devono essere avvertiti di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Interazioni farmacologiche: La lamivudina non deve essere assunto con altri medicinali contenenti lamivudina o 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 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/sulfametossazolo 160 mg/800 mg determina un aumento del 40% nella esposizione alla lamivudina dovuto al componente trimetoprim; il componente sulfametossazolo non interagisce. Tuttavia, nessuna modifica posologica della lamivudina è necessaria, a meno che il paziente non abbia compromissione renale (vedere paragrafo 4.2). La lamivudina non ha alcun effetto sulla farmacocinetica del trimetoprim o del sulfametossazolo. Quando è giustificata tale somministrazione concomitante, il paziente deve essere clinicamente monitorato. Deve essere evitata la somministrazione di lamivudina in concomitanza con alte dosi di cotrimossazolo 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 trimetoprim. Altri medicinali (per es. ranitidina, cimetidina) sono eliminati solo in parte per mezzo di questo meccanismo e non hanno mostrato di interagire con la lamivudina. Gli analoghi dei nucleosidi (per es. didanosina), come la zidovudina, non sono eliminati tramite questo meccanismo ed è improbabile che interagiscano con la lamivudina.

È stato osservato un modesto aumento della C_{max} (28%) della zidovudina quando 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 di somiglianze, la lamivudina non deve essere somministrata in concomitanza con altri analoghi della citidina come emtricitabina. Inoltre, la lamivudina non deve essere presa con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina (vedere paragrafo 4.4).

In vitro lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare della cladribina che porta a un potenziale rischio di perdita di efficacia di cladribina in caso di associazione in ambito clinico. Anche alcuni risultati clinici supportano una possibile interazione tra lamivudina e cladribina. Pertanto l'uso concomitante di lamivudina con cladribina non è raccomandato (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, lactitolo, 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, bisogna tenere conto dei dati sugli animali così come dell'esperienza clinica, quando si decide di utilizzare degli agenti retrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV in donne in gravidanza e conseguentemente per ridurre il rischio di trasmissione verticale al neonato.

Gli studi sugli animali con lamivudina hanno mostrato un aumento della morte precoce dell'embrione nei conigli ma non nei ratti (vedere paragrafo 5.3). È stato dimostrato il passaggio attraverso la placenta di lamivudina nell'uomo.

Più di 1000 risultati relativi all'esposizione nel primo trimestre e più di 1000 risultati relativi all'esposizione nel secondo e terzo trimestre in donne in gravidanza non indicano alcuna malformazione o effetti sul

feto/neonato. Se clinicamente necessario la lamivudina può essere usata durante la gravidanza. Sulla base di tali dati è improbabile il rischio di malformazione nell'uomo.

Per pazienti con infezione concomitante da epatite trattati a lungo termine con lamivudina e che successivamente entrano in gravidanza, si deve tenere in considerazione la possibilità di una recidiva di epatite alla sospensione di lamivudina.

Per le pazienti con infezione concomitante da epatite trattate con lamivudina, che successivamente entrano in gravidanza, si deve tenere in considerazione la possibilità di una recidiva di epatite alla sospensione di lamivudina.

Disfunzione mitocondriale:

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

Allattamento

Dopo somministrazione orale la lamivudina era escreta nel latte materno a concentrazioni simili a quelle ritrovate nel siero. Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio in trattamento per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina nei lattanti 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 lattanti allattati al seno raggiungono le 24 settimane di età. Non ci sono dati disponibili sulla sicurezza della lamivudina quando somministrata a bambini di età inferiore a tre mesi. Si raccomanda che le donne con infezione da HIV in nessun caso allattino al seno i loro neonati, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

Studi negli animali hanno mostrato che la lamivudina non ha alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Durante la terapia con lamivudina per la malattia da HIV sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati.

Gli effetti indesiderati considerati almeno possibilmente correlati al trattamento sono elencati di seguito per sistema, classe d'organo e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$). 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 occasionalmente gravi), trombocitopenia.

Molto raro: aplasia eritrocitaria pura.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: acidosi lattica.

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, insonnia.

Molto raro: neuropatia periferica (o parestesia).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: tosse, sintomatologia nasale.

Patologie gastrointestinali

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

Raro: pancreatite, aumenti dell'amilasi sierica.

Patologie epatobiliari

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

Raro: epatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, alopecia.

Raro: angioedema.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia, disturbi muscolari.

Raro: rabdomiolisi.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento, malessere, febbre.

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da riattivazione immunitaria

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia di combinazione antiretrovirale (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Nel contesto di riattivazione immunitaria è stata riferita l'insorgenza di disturbi autoimmuni (quali la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo necessario all'insorgenza è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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

Popolazione pediatrica

1206 pazienti pediatrici con infezione da HIV, di età compresa tra 3 mesi e 17 anni, sono stati arruolati nello studio clinico ARROW (COL105677), 669 dei quali sono stati trattati con abacavir e lamivudina una volta o due volte al giorno (vedere paragrafo 5.1). Nessun problema di sicurezza aggiuntivo rispetto agli adulti è stato identificato nei soggetti pediatrici sia che ricevessero il dosaggio di una volta al giorno che di due volte al giorno.

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

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di lamivudina a dosaggi particolarmente elevati 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 sono stati identificati segni o sintomi specifici a seguito di sovradosaggio.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analoghi nucleosidici, codice ATC: J05A F05.

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). Essa 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 una 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 è stato osservato alcun effetto antagonista *in vitro* con lamivudina e altri antiretrovirali (agenti testati: abacavir, didanosina, nevirapina e zidovudina).

Resistenza

La resistenza HIV-1 alla lamivudina comporta lo sviluppo di una modifica dell'aminoacido in posizione 184 (mutazione 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 replicativa 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* suggeriscono che l'uso continuato della lamivudina nel regime anti-retrovirale, nonostante lo sviluppo della mutazione M184V, può 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 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. 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 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 porta ad una riduzione significativa del rischio di progressione della patologia 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 pediatriche che ricevevano lamivudina con altri medicinali antiretrovirali (abacavir, nevirapina/efavirenz o zidovudina) ha dimostrato che il profilo di resistenza osservato nei pazienti pediatriche 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 al dosaggio 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 lamivudina 100 mg). 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 HIV con infezione concomitante da HBV.

Dosaggio 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: A).

Popolazione pediatrica:

Un confronto randomizzato di un regime di trattamento che comprendeva il dosaggio di una volta al giorno rispetto a quello di due volte al giorno di abacavir e lamivudina è stato condotto 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 sono stati arruolati nello studio clinico ARROW (COL105677) e il dosaggio è stato stabilito secondo le raccomandazioni di dosaggio per fascia di peso delle linee guida di trattamento dell'Organizzazione Mondiale Della Sanità (Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006). Dopo 36 settimane di un regime che comprendeva abacavir e lamivudina due volte al giorno, 669 soggetti eleggibili sono stati randomizzati a continuare la posologia di due volte al giorno o a passare ad abacavir e lamivudina una volta al giorno per almeno 96 settimane. Da notare, da questo studio non sono disponibili dati clinici per i bambini al di sotto di un anno d'età. I risultati sono riassunti nella tabella di seguito.

Risposta virologica basata sull' HIV-1 RNA plasmatico inferiore a 80 copie/ml alla settimana 48 e alla settimana 96 nella randomizzazione una volta al giorno versus due volte al giorno di abacavir + lamivudina dello studio ARROW (Analisi Osservata)

	Due volte al giorno N (%)	Una volta al giorno N (%)
Settimana 0 (Dopo ≥ 36 settimane di trattamento)		
HIV-1 RNA plasmatico <80	250/331 (76)	237/335 (71)

c/ml		
Differenza di rischio (una volta al giorno-due volte al giorno)	-4.8% (95% CI -11.5% to +1.9%), p=0.16	
Settimana 48		
HIV-1 RNA plasmatico <80 c/ml	242/331 (73)	236/330 (72)
Differenza di rischio (una volta al giorno-due volte al giorno)	-1.6% (95% CI -8.4% to +5.2%), p=0.65	
Settimana 96		
HIV-1 RNA plasmatico <80 c/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Differenza di rischio (una volta al giorno-due volte al giorno)	-2.3% (95% CI -9.3% to +4.7%), p=0.52	

In uno studio di farmacocinetica (PENTA 15), quattro soggetti, controllati dal punto di vista virologico, di età inferiore ai 12 mesi sono passati dal regime abacavir più lamivudina soluzione orale due volte al giorno al regime una volta al giorno. Tre soggetti hanno avuto una carica virale non rilevabile e uno ha avuto valori di HIV-RNA pari a 900 copie/ml alla settimana 48. In questi soggetti non è stato osservato alcun problema di sicurezza.

Il gruppo in trattamento con abacavir + lamivudina una volta al giorno ha dimostrato di essere non inferiore al gruppo due volte al giorno in base al margine di non inferiorità pre-specificato del 12% per l'endpoint primario di <80 c/ml alla settimana 48, così come alla settimana 96 (endpoint secondario) e per tutti gli altri valori soglia testati (<200c/ml, <400c/ml, <1000c/ml), tutti ricaduti ben all'interno di questo margine di non inferiorità. Le analisi di sottogruppo per testare l'eterogeneità del regime una volta al giorno rispetto a quello due volte al giorno, non hanno dimostrato alcun effetto significativo per il sesso, per l'età o per la carica virale alla randomizzazione. Le conclusioni supportano la non inferiorità a prescindere dal metodo di analisi.

Al momento della randomizzazione al regime di dosaggio una volta al giorno contro 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.

Proporzioni di soggetti nella randomizzazione di una volta al giorno rispetto a due volte al giorno Abacavir + lamivudina dello studio ARROW con RNA dell'HIV-1 plasmatico <80 copie / ml: analisi dei sottogruppi per formulazione

	Due volte al giorno HIV-1 RNA plasmatico < 80 c/ml: n/N (%)	Una volta 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	221/300 (74)	213/301 (71)

compresse		
-----------	--	--

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 della 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 steady-state delle C_{max} e delle 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 steady-state delle C_{max} e delle 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 AUC_{∞} , C_{max} , e T_{max} .

La somministrazione di lamivudina compresse è bioequivalente a lamivudina soluzione orale per quanto riguarda AUC_{∞} e C_{max} negli adulti.

Differenze di assorbimento sono state osservate tra la popolazione adulta e quella pediatrica (vedere Popolazioni speciali).

La somministrazione della lamivudina in concomitanza con il cibo determina un ritardo del T_{max} e una diminuzione del C_{max} (ridotto 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 sembra avere un impatto sulla qualità del medicinale e pertanto non ci si attende 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% nella esposizione alla zidovudina e un aumento del 28% nei livelli plasmatici di picco. 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 liquido cerebrospinale 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 parte attiva, lamivudina trifosfato intracellulare, ha un'emivita finale 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, lamivudina 300 mg una volta al giorno ha dimostrato di possedere una farmacocinetica equivalente allo steady state a 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 compromissione 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 a 50 ml/min è riportato nel paragrafo sulla posologia (vedere paragrafo 4.2).

L'interazione con trimetoprim, un costituente del co-trimossazolo, 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 compromissione renale (vedere paragrafi 4.5 e 4.2). La somministrazione di co-trimossazolo con lamivudina in pazienti con compromissione renale deve essere attentamente valutata.

Popolazioni speciali

Bambini: la biodisponibilità assoluta di lamivudina (circa 58- 66 %) era ridotta nei pazienti pediatrici sotto i 12 anni di età. Nei bambini, la somministrazione delle compresse in concomitanza con altre compresse di antiretrovirali, ha fornito AUC_∞ and C_{max} plasmatiche di lamivudina maggiori rispetto alla soluzione orale, somministrata in concomitanza con altre soluzioni orali di antiretrovirali. I bambini trattati con la soluzione orale di lamivudina secondo il regime posologico raccomandato ottengono un'esposizione plasmatica di lamivudina all'interno del range di valori osservati negli adulti. I bambini trattati con le compresse di lamivudina per via orale secondo il regime posologico raccomandato ottengono un'esposizione plasmatica di lamivudina maggiore rispetto ai bambini trattati con la soluzione orale poiché dosi maggiori mg/kg vengono somministrate con la formulazione in compresse e la formulazione in compresse ha una biodisponibilità maggiore (vedere paragrafo 4.2). Studi pediatrici di farmacocinetica sia con formulazioni in soluzione orale sia in compresse, hanno dimostrato che il dosaggio una volta al giorno fornisce una AUC₀₋₂₄ equivalente a quella del dosaggio due volte al giorno della stessa dose giornaliera totale.

Vi sono limitati dati di farmacocinetica nei pazienti di età inferiore a tre mesi. Nei neonati di una settimana la clearance di 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 una dose appropriata è 4 mg/kg/giorno. La valutazione della filtrazione glomerulare suggerisce che per ottenere esposizioni simili a quelle degli adulti e dei bambini, una dose appropriata per i bambini di età di sei settimane e oltre potrebbe essere 8 mg/kg/giorno.

I dati di farmacocinetica derivano da 3 studi di farmacocinetica (PENTA 13, PENTA 15 e ARROW PK sub studio) che hanno arruolato bambini al di sotto dei 12 anni di età. I dati sono riportati nella tabella di seguito.

Riassunto Steady-State dell'AUC (0-24) (µg.h/mL) plasmatica di lamivudina e confronto statistico per la somministrazione orale del regime Una volta al giorno e Due volte al giorno negli studi

Studio	Gruppo di età	Lamivudina 8 mg/kg dosaggio una volta al giorno Media geometrica (95% CI)	Lamivudina 4 mg/kg dosaggio due volte al giorno Media geometrica (95% CI)	Confronto Una volta al giorno- due volte al giorno GLS Mean Ratio (90% CI)

ARROW PK Sub studio Parte 1	da 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	da 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	da 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 di AUC (0-24) (95% CI) plasmatica di lamivudina per i quattro soggetti di età inferiore a 12 mesi che sono passati da un regime di due volte al giorno ad un regime di una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1) è di 10,31 (6,26, 17,0) µg.h/ml nel dosaggio di una volta al giorno e di 9,24 (4,66, 18,3) µg.h/ml nel dosaggio di due volte al giorno.

Gravidanza: dopo somministrazione orale, la farmacocinetica di lamivudina nell'ultimo periodo della gravidanza era simile a quella delle donne non in gravidanza.

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. 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 può essere confermata dai test *in vivo*, ne consegue che la lamivudina non deve 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 nei ratti e nei topi non hanno mostrato alcun potenziale cancerogeno relativo all'uomo.

Uno studio di fertilità nei ratti ha mostrato che lamivudina non ha alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa (3cps) (E424)
Ipromellosa (6cps) (E424)
Titanio diossido (E171)

Macrogol (400)
Polisorbato 80 (E433)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse di Lamivudina Aurobindo sono disponibili in blister trasparente in PVC /Aclar – alluminio e in flacone in HDPE con chiusura in polipropilene.

Confezione in blister: 1, 14, 30, 60, 120 e 500 compresse rivestite con film.

Confezione in flacone: 30 e 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via S. Giuseppe 102
21047 Saronno (VA)
Italia

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

AIC n.

042161099 - "300 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister PVC/ACLAR/AL
042161101 - "300 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
042161113 - "300 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
042161125 - "300 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
042161137 - "300 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
042161149 - "300 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in blister PVC/ACLAR/AL
042161152 - "300 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in flacone HDPE
042161164 - "300 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08/01/2013

Data del rinnovo più recente

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco