

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lamivudina Teva Pharma B.V. 150 mg compresse rivestite con film

Lamivudina Teva Pharma B.V. 300 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lamivudina Teva Pharma B.V. 150 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di lamivudina.

Lamivudina Teva Pharma B.V. 300 mg compresse rivestite con film

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

Lamivudina Teva Pharma B.V. 150 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore grigio chiaro, di forma romboidale, biconvesse, lunghe circa 14,5 mm e larghe circa 7,0 mm -con impresso "L 150" e una linea di frattura su un lato e con una linea di frattura sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Lamivudina Teva Pharma B.V. 300 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore grigio, di forma romboidale, biconvesse, lunghe circa 18,0 mm e larghe circa 8,0 mm - con impresso "L 300" su un lato e lisce sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Lamivudina Teva Pharma B.V. è indicato come componente delle terapie di associazione antiretrovirale nel trattamento di adulti e bambini con infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Lamivudina è anche disponibile come soluzione orale, per i bambini di età superiore a tre mesi e che pesano meno di 14 kg, o per pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti che cambiano tra lamivudina soluzione orale e lamivudina compresse devono seguire le raccomandazioni sul dosaggio che sono specifiche per la formulazione (vedere paragrafo 5.2).

#### Posologia

Adulti, adolescenti e bambini (il cui peso sia di almeno 25 kg)

La dose raccomandata di lamivudina è di 300 mg al giorno. Questa può essere somministrata sia come 150 mg, due volte al giorno, che 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 (con peso inferiore a 25 kg)

Per Lamivudina Teva Pharma B.V. compresse si raccomanda un dosaggio sulla base del peso corporeo.

*Bambini che pesano da  $\geq 20$  kg a  $< 25$  kg:* la dose raccomandata è 225 mg al giorno. Questa può essere somministrata sia come 75 mg (mezza compressa da 150 mg), assunti al mattino, e 150 mg (una compressa intera da 150 mg) assunti alla sera, sia come 225 mg (una compressa e mezza da 150 mg), assunti una volta al giorno.

*Bambini che pesano da 14 kg a  $< 20$  kg:* la dose raccomandata è 150 mg al giorno. Questa può essere somministrata sia come 75 mg (mezza compressa da 150 mg), assunti due volte al giorno, sia come 150 mg (una compressa intera da 150 mg), assunti 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 di usare la formulazione di Lamivudina Teva Pharma B.V. in compresse divisibili da 150 mg e di seguire le istruzioni del relativo dosaggio raccomandato.

*Bambini di età inferiore a 3 mesi:* i dati limitati disponibili sono insufficienti per proporre specifiche raccomandazioni sulla posologia (vedere paragrafo 5.2).

I pazienti che intendono passare dal regime di dosaggio di due volte al giorno al regime di dosaggio di una volta al giorno, devono prendere la dose raccomandata una volta al giorno (come descritto sopra) circa 12 ore dopo l'ultima dose da due volte al giorno, e poi continuare a prendere la dose raccomandata una volta al giorno (come descritto sopra), ogni 24 ore circa. Se si intende ritornare al regime di due somministrazioni giornaliere, i pazienti devono prendere la dose raccomandata due volte al giorno circa 24 ore dopo l'ultima dose da una volta al giorno.

#### Popolazioni speciali

*Anziani:* non sono disponibili dati specifici; tuttavia si consiglia particolare cautela in tale gruppo di età a causa dei cambiamenti associati all'età stessa, come la 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 formulazione di lamivudina in soluzione orale, nei pazienti con clearance della creatinina che abbia valori al di sotto di 30 ml/min (vedere tabelle).

*Posologia raccomandata - Adulti, adolescenti e bambini (che pesano almeno 25 kg):*

Clearance della creatinina (ml/min)	Prima dose	Dose di mantenimento
$\geq 50$	300 mg o 150 mg	300 mg, una volta al giorno o 150 mg, due volte al giorno
30- $< 50$	150 mg	150 mg, una volta al giorno
$< 30$	È raccomandato l'impiego della soluzione orale quando sono necessarie dosi inferiori a 150 mg	
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 vi sono dati sull'uso di lamivudina nei bambini con compromissione renale. Presumendo che la clearance della creatinina e quella di lamivudina siano correlate in maniera simile nei bambini e negli

adulti, si raccomanda di ridurre la posologia nei bambini con compromissione renale in base alla loro clearance della creatinina, in maniera proporzionale a come effettuato negli adulti. Una soluzione orale da 10 mg/mL può risultare la formulazione più appropriata per ottenere la dose raccomandata nei bambini con compromissione renale di almeno 3 mesi di età e che pesano meno di 25 kg.

*Posologia raccomandata - Bambini di almeno 3 mesi di età e che pesano meno di 25 kg:*

Clearance della creatinina (ml/min)	Prima dose	Dose di mantenimento
≥50	10 mg/kg o 5 mg/kg	10 mg/kg, una volta al giorno o 5 mg/kg, due volte al giorno
da 30 a<50	5 mg/kg	5 mg/kg, una volta al giorno
da 15 a<30	5 mg/kg	3,3 mg/kg, una volta al giorno
da 5 a<15	5 mg/kg	1,6 mg/kg, una volta al giorno
<5	1,6 mg/kg	0,9 mg/kg, una volta al giorno

*Compromissione epatica:* i dati ottenuti nei pazienti con compromissione epatica, da moderata a grave, mostrano che la farmacocinetica della lamivudina non è significativamente influenzata da disfunzioni epatiche. Sulla base di tali dati, non è necessario un adattamento della posologia nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave, se non è accompagnata da compromissione renale.

#### Modo di somministrazione

Lamivudina Teva Pharma B.V. può essere somministrato con o senza cibo.

Al fine di garantire la somministrazione dell'intera dose, la compressa dovrebbe idealmente essere deglutita senza essere rotta.

In alternativa, per i pazienti incapaci 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).

#### **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 una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale abbia dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione, in accordo con le linee guida nazionali.

Lamivudina Teva Pharma B.V. non è raccomandato 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 opportunamente modificata (vedere paragrafo 4.2).

Terapia con tre nucleosidi: sono stati osservati casi di un elevato tasso 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 Teva Pharma B.V., o con altri farmaci antiretrovirali, possono ugualmente sviluppare infezioni opportunistiche ed 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 rari casi di pancreatite. Tuttavia, non è chiaro se tali casi siano dovuti al trattamento con antiretrovirali ovvero alla patologia di base da HIV. Il trattamento con Lamivudina Teva Pharma B.V., deve essere interrotto immediatamente in caso di comparsa di segni clinici, sintomi o anomalie nei valori 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 segnalate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disturbi neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonia, convulsioni, comportamento anormale). Attualmente non è noto se tali disturbi neurologici siano transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici che presenti manifestazioni cliniche severe ad 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 una forte evidenza che lo correli a un qualunque 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 antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti 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, se necessario, deve essere instaurato un trattamento. Sono state anche segnalate malattie autoimmuni (come il morbo di Graves e l'epatite autoimmune), in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e tali eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Malattia epatica: se la lamivudina viene impiegata contemporaneamente 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, 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 alle relative informazioni di tali medicinali.

Se Lamivudina Teva Pharma B.V. viene interrotto 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, in tali pazienti, si evidenzino un peggioramento della malattia epatica, 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 pediatrici (vedere paragrafo 5.1 studio ARROW), sono stati segnalati tassi più bassi di soppressione virologica e resistenza virale più frequente nei bambini trattati con la soluzione orale di lamivudina rispetto a quelli trattati con la formulazione in compresse. Quando possibile nei bambini, deve essere preferibilmente usata lamivudina nella 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 antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Interazioni farmacologiche: Lamivudina Teva Pharma B.V. non deve essere preso con nessun altro medicinale contenente lamivudina o medicinali contenenti emtricitabina (vedere paragrafo 4.5)

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

#### Eccipiente(i)

##### *Sodio*

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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% dell'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 una 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 monitorato clinicamente. 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 principale via di eliminazione è la secrezione renale attiva, attraverso il 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 sistema e non hanno mostrato di interagire con la lamivudina. Gli analoghi nucleosidici (per es., didanosina), come la zidovudina, non sono eliminati tramite questo sistema ed è improbabile che interagiscano con la lamivudina.

È stato osservato un lieve aumento della  $C_{max}$  (28%) della zidovudina quando 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 della similarità, Lamivudina Teva Pharma B.V non deve essere somministrato in concomitanza con altri analoghi della citidina come emtricitabina. Inoltre, Lamivudina Teva Pharma

B.V non deve essere assunto con nessun altro medicinale contenente lamivudina (vedere paragrafo 4.4).

*In vitro*, la lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare della cladribina, portando, in caso di associazione in ambito clinico, ad un potenziale rischio di perdita di efficacia della cladribina. Alcune evidenze cliniche supportano anche una possibile interazione tra lamivudina e cladribina. Pertanto, l'uso concomitante di lamivudina con cladribina è evitato (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 ( $AUC_{\infty}$ ) e del 28%, 52% e 55% nella  $C_{max}$  di lamivudina negli adulti. Quando possibile, evitare la co-somministrazione cronica di Lamivudina Teva Pharma B.V. 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.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Come regola generale, quando, nelle donne in gravidanza, si decide di usare un agente antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da HIV e, di conseguenza, per la riduzione del rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, devono essere presi in considerazione i dati sull'impiego negli animali così come l'esperienza clinica nelle donne in gravidanza. Gli studi nell'animale con lamivudina hanno mostrato un aumento delle morti embrionali precoci nei conigli, ma non nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo è stato dimostrato il verificarsi del passaggio di lamivudina attraverso la placenta.

Risultati ottenuti da più di 1000 casi dopo esposizione dal primo trimestre e più di 1000 casi dal secondo e terzo trimestre nelle donne in gravidanza, non indicano alcun effetto in termini di malformazione e a livello fetoneonatale. Lamivudina Teva Pharma B.V. può essere usato durante la gravidanza, se clinicamente necessario. Il rischio di malformazioni nell'uomo è improbabile sulla base di questi dati.

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

*Disfunzione mitocondriale*: Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici, sia *in vivo* che *in vitro*, hanno dimostrato di provocare danno mitocondriale di grado variabile. Sono stati segnalati casi di disfunzione mitocondriale in neonati esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, agli analoghi nucleosidici (vedere paragrafo 4.4).

##### Allattamento

Dopo somministrazione orale, lamivudina è 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, nei lattanti allattati al seno da madri in trattamento per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina 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 esistono dati

disponibili sulla sicurezza di lamivudina 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 bambini, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

### Fertilità

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

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Durante la terapia con lamivudina, per la malattia da HIV, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse:

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento sono elencate di seguito per organo, apparato/sistema e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), 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 talvolta gravi), trombocitopenia.

*Molto raro:* aplasia specifica della serie rossa.

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:* stanchezza, malessere, febbre.

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

Nei pazienti con infezione da HIV, con grave deficienza immunitaria al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves e l'epatite autoimmune), in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati segnalati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (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 quello 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 riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi di tossicità acuta nell'animale, la somministrazione della lamivudina, a dosi particolarmente elevate, non ha dato origine ad alcuna tossicità d'organo. Non è stato identificato alcun segno o sintomo specifico a seguito di sovradosaggio acuto di lamivudina, a parte quelli elencati come effetti indesiderati.

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 potrebbe essere usata l'emodialisi continua, sebbene tale pratica non sia stata studiata.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: - Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa, 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). La lamivudina è metabolizzata all'interno delle cellule nella parte attiva, lamivudina 5'-trifosfato. Il suo meccanismo d'azione principale è basato sull'interruzione della catena nucleotidica durante la trascrizione inversa virale. Il trifosfato ha 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. *In vitro*, non è stato osservato alcun effetto antagonista con lamivudina e altri antiretrovirali (agenti testati: abacavir, didanosina, nevirapina e zidovudina).

#### Resistenza

La resistenza dell'HIV-1 alla lamivudina comporta lo sviluppo di una modifica dell'aminoacido 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, *in vitro*, mostrano una diminuita capacità replicativa virale. Studi *in vitro* indicano che isolati di virus resistenti alla zidovudina possono diventare sensibili alla zidovudina qualora essi acquisiscano simultaneamente resistenza alla lamivudina. La rilevanza clinica di tali osservazioni rimane, tuttavia, non ben definita.

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

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

La lamivudina, *in vitro*, 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.

#### 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 malattia e di mortalità.

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

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

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

Negli studi clinici, i bambini trattati con lamivudina soluzione orale, in concomitanza con altre soluzioni orali antiretrovirali, 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 politerapia antiretrovirale contenente lamivudina ha dimostrato di essere efficace nei pazienti mai sottoposti a terapie antiretrovirali (pazienti *naïve*), 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 anche dimostrato 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 abacavir e lamivudina una volta al giorno, rispetto a quello di due volte al giorno, 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 (*Antiretroviraltherapy 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 48<sup>a</sup> settimana e alla 96<sup>a</sup> settimana, nella randomizzazione una volta al giorno *versus* due volte al giorno di abacavir + lamivudina dello studio ARROW (Analisi Osservata)**

	<b>Due volte al giorno N (%)</b>	<b>Una volta al giorno N (%)</b>
<b>Settimana 0 (Dopo ≥36 settimane di trattamento)</b>		
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 da -11,5% a +1,9%), p=0,16	
<b>48<sup>a</sup> settimana</b>		
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 da -8,4% a +5,2%), p=0,65	
<b>96<sup>a</sup> settimana</b>		
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 da -9,3% a +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 48<sup>a</sup> settimana. 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 48<sup>a</sup> settimana, così come alla 96<sup>a</sup> settimana (*endpoint* secondario) e per tutti gli altri valori soglia testati (<200 c/ml, <400 c/ml, <1000 c/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, alla randomizzazione, alcun effetto significativo per sesso, età o carica virale. Le conclusioni supportano la non inferiorità a prescindere dal metodo di analisi.

Al momento della randomizzazione al regime di dosaggio una volta al giorno vs due volte al giorno (Settimana 0), in qualunque momento, 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. 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 96<sup>a</sup> settimana con il dosaggio una volta al giorno.

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

	Due volte al giorno HIV-1 RNA plasmatico <80 c/ml: n/N (%)	Una volta al giorno HIV-1 RNA plasmatico <80 c/ml: n/N (%)
<i>Settimana 0 (dopo 36 settimane di trattamento)</i>		
Qualsiasi regime in soluzione in qualsiasi momento	14/26 (54)	15/30 (50)
Regime basato tutto sulle compresse	236/305 (77)	222/305 (73)
<i>96<sup>a</sup> Settimana</i>		
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. Tra i pazienti che avevano ricevuto lamivudina in soluzione, in combinazione con altri antiretrovirali in soluzione, sono stati rilevati più casi di resistenza 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, negli adulti, la biodisponibilità della lamivudina orale è normalmente tra l'80 e l'85%. A seguito di somministrazione orale, il tempo di picco ( $t_{max}$ ) medio della massima concentrazione sierica ( $C_{max}$ ), è di circa 1 ora. Sulla base di dati provenienti da uno studio in volontari sani, alla dose terapeutica di 150 mg, due volte al giorno, le medie (CV) allo stato stazionario (*steady-state*) delle  $C_{max}$  e delle  $C_{min}$  della lamivudina nel plasma sono, rispettivamente, di 1.2 µg/ml (24%) e 0.09 µg/ml (27%). Nell'ambito di un intervallo di

somministrazione di 12 ore, la media (CV) dell'AUC è di 4.7 µg•ora/ml (18%). Alla dose terapeutica di 300 mg, una volta al giorno, le medie (CV) allo stato stazionario (*steady-state*), delle  $C_{max}$  e delle  $C_{min}$  e l'AUC a 24 ore, erano, rispettivamente, di 2.0 µg/ml (26%), 0.04 µg/ml (34%) e 8.9 µg•ora/ml (21%).

La compressa da 150 mg è bioequivalente e proporzionale nella dose, alla compressa da 300 mg, per quanto riguarda  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{max}$ , e  $t_{max}$ . Negli adulti, la somministrazione di lamivudina compresse è bioequivalente a lamivudina soluzione orale, per quanto riguarda  $AUC_{\infty}$  e  $C_{max}$ . 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 dovrebbe avere un impatto sulla qualità del farmaco e pertanto non ci si dovrebbe attendere un'alterazione dell'effetto clinico. Questa conclusione si basa su dati chimico-fisici e di farmacocinetica, presumendo che il paziente frantumi la compressa, la trasferisca 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% del picco dei livelli plasmatici. Questo dato non viene ritenuto significativo per la sicurezza del paziente e pertanto non è necessario alcun adattamento posologico.

### Distribuzione

Dagli studi per via endovenosa, è risultato che il volume di distribuzione medio è di 1,3 l/kg. 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, nell'ambito delle dosi terapeutiche, presenta una farmacocinetica di tipo lineare e mostra una ridotta capacità di legame con le principali proteine plasmatiche (<16% -36% con l'albumina sierica, in studi *in vitro*).

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

### Biotrasformazione

L'emivita plasmatica della lamivudina dopo somministrazione orale è di 18-19 ore e la componente attiva, lamivudina trifosfato intracellulare, ha un'emivita terminale prolungata nella cellula (da 16 a 19 ore). In 60 adulti volontari sani lamivudina 300 mg una volta al giorno ha dimostrato di possedere, allo stato stazionario (*steady state*), per quanto riguarda l'AUC<sub>24</sub> e la  $C_{max}$  del trifosfato intracellulare, una farmacocinetica equivalente a lamivudina 150 mg, due volte al giorno.

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. Per i pazienti con *clearance* della creatinina inferiore ai

50 ml/min, il regime posologico raccomandato è riportato nel paragrafo 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). Nei pazienti con compromissione renale, la somministrazione di co-trimossazolo con lamivudina 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  $AUC_{\infty}$  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 dell'intervallo 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 di farmacocinetica pediatrici, sia con formulazioni in soluzione orale, sia in compresse, hanno dimostrato che il dosaggio una volta al giorno fornisce una  $AUC_{0-24}$  equivalente a quella del dosaggio due volte al giorno, a parità di dose giornaliera totale.

Nei pazienti di età inferiore a tre mesi, vi sono dati limitati di farmacocinetica. Nei neonati di una settimana, la clearance dalla lamivudina orale era ridotta in confronto a quella dei bambini, e ciò è probabilmente una conseguenza della immaturità della funzione renale e della variabilità dell'assorbimento. Pertanto, per raggiungere esposizioni simili a quelle degli adulti e dei bambini, nei neonati è appropriata una dose di 4 mg/kg/giorno. La stima della filtrazione glomerulare suggerisce che, per ottenere esposizioni simili a quelle degli adulti e dei bambini, la dose appropriata per i bambini di età di sei settimane e oltre potrebbe essere 8 mg/kg/giorno.

I dati di farmacocinetica 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.

### **Sommario dell' $AUC_{(0-24)}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{ml}$ ) plasmatica, allo stato stazionario (*steady state*) di lamivudina e confronto statistico negli studi per la somministrazione orale del regime Una volta al giorno e Due volte al giorno**

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 Media del rapporto GLS (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 plasmatica (0-24) (95% CI) 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•ora/ml nel dosaggio di una volta al giorno e di 9,24 (4,66; 18,3) µg•ora/ml, nel dosaggio di due volte al giorno.

*Gravidanza:* dopo somministrazione orale, la farmacocinetica della lamivudina nell'ultimo periodo della gravidanza era simile a quella nella donna non gravida.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità nell'animale, la somministrazione di lamivudina, ad alte dosi, non è stata associata ad alcuna rilevante tossicità d'organo. Alle dosi più elevate, sono stati osservati effetti minori sugli indicatori della funzionalità epatica e renale, oltre che occasionali riduzioni nel peso del fegato. Gli effetti clinicamente rilevanti evidenziati 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 mostrato, *in vitro*, attività in un test citogenetico e nel test sul linfoma del topo. La lamivudina non è genotossica *in vivo* a dosi che inducono concentrazioni plasmatiche circa 40-50 volte più alte dei livelli plasmatici previsti in ambito clinico. Poiché l'attività mutagena *in vitro* della lamivudina non è stata confermata dai test *in vivo*, ne consegue che la lamivudina non dovrebbe rappresentare un rischio genotossico per i pazienti in trattamento.

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

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

Nei ratti, uno studio di fertilità ha mostrato che lamivudina non ha alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Carbossimetilamido sodico(Tipo A)  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Ipromellosa3cP  
Ipromellosa 6cP  
Titanio diossido  
Macrogol 400  
Polisorbato 80  
Ferro ossido giallo  
Ferro ossido nero

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

#### Blister

Blister bianchi opachi in PVC/PVdC – Alluminio  
Confezioni da 20, 30, 60, 80, 90, 100 o 500 compresse rivestite con film

#### Contenitori per compresse

##### LamivudinaTeva Pharma B.V. 150 mg compresse rivestite con film:

Contenitori per compresse bianchi opachi in HDPE, con tappo a vite bianco opaco in polietilene, a prova di bambino, con sigillo a induzione  
Confezione da 60 compresse rivestite con film

Contenitori per compresse bianchi opachi in HDPE, con tappo a vite bianco opaco in polipropilene, a prova di bambino e di manomissione, con sigillo a induzione  
Confezione da 60 compresse rivestite con film

##### LamivudinaTeva Pharma B.V. 300 mg compresse rivestite con film:

Contenitori per compresse bianchi opachi in HDPE, con tappo a vite bianco opaco in polietilene, a prova di bambino, con sigillo a induzione  
Confezione da 30 compresse rivestite con film

Contenitori per compresse bianchi opachi in HDPE, con tappo a vite bianco opaco in polipropilene, a prova di bambino e di manomissione, con sigillo a induzione  
Confezione da 30 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Paesi Bassi

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

##### LamivudinaTeva Pharma B.V. 150 mg compresse rivestite con film

EU/1/09/596/001	20 compresse (blister)
EU/1/09/596/002	30 compresse (blister)

EU/1/09/596/003	60 compresse s (blister)
EU/1/09/596/004	90 compresse (blister)
EU/1/09/596/005	100 compresse (blister)
EU/1/09/596/006	500 compresse (blister)
EU/1/09/596/007	60 compresse (flacone)
EU/1/09/596/015	80 compresse (blister)
EU/1/09/596/017	60 compresse (flacone con tappo a prova di manomissione)

LamivudinaTeva Pharma B.V. 300 mg compresse rivestite con film

EU/1/09/596/008	20 compresse (blister)
EU/1/09/596/009	30 compresse (blister)
EU/1/09/596/010	60 compresse (blister)
EU/1/09/596/011	90 compresse (blister)
EU/1/09/596/012	100 compresse (blister)
EU/1/09/596/013	500 compresse (blister)
EU/1/09/596/014	30 compresse (flacone)
EU/1/09/596/016	80 compresse (blister)
EU/1/09/596/018	30 compresse (flacone con tappo a prova di manomissione)

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10 dicembre 2009

Data del rinnovo più recente: 11 settembre 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

{MM/AAAA}

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

## **ALLEGATO II**

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

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagiút 13  
Debrecen H-4042  
Ungheria

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Paesi Bassi

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

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

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

Non pertinente.