

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Epivir 150 mg comprimidos con cubierta pelicular

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido con cubierta pelicular contiene 150 mg de lamivudina.

Lista de excipientes, en 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido con cubierta pelicular.

Los comprimidos con cubierta pelicular son blancos, tienen forma de rombo y llevan grabado en una cara "GX CJ7".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Epivir está indicado en terapia de combinación antirretroviral para el tratamiento de adultos y niños infectados por el VIH.

4.2 Posología y forma de administración

La terapia deberá iniciarse por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad: la dosis recomendada de Epivir es 150 mg dos veces al día. Alternativamente, Epivir puede administrarse una vez al día como un comprimido de 300 mg o dos comprimidos de 150 mg (ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). El comprimido de 300 mg solo es adecuado para la pauta de una vez al día

Los pacientes que se cambian a la pauta de una vez al día deberían tomar 150 mg dos veces al día y cambiar a 300 mg una vez al día la mañana siguiente. Cuando se prefiere una pauta de una vez al día por la noche, debería tomar 150 mg de Epivir sólo en la primera mañana, seguido de 300 mg por la noche. Cuando se vuelve al régimen de dos veces al día los pacientes deberían completar los días de tratamiento y comenzar con 150 mg dos veces al día la mañana siguiente.

Niños:

De tres meses a 12 años de edad: la dosis recomendada es de 4 mg/kg dos veces al día, hasta un máximo de 300 mg al día.

Menores de tres meses de edad: los limitados datos disponibles son insuficientes para proponer recomendaciones posológicas específicas (ver 5.2. Propiedades farmacocinéticas).

Epivir también se encuentra disponible en una solución oral.

Epivir puede administrarse con o sin alimentos.

Alteración Renal: Las concentraciones de lamivudina aumentan en pacientes con alteración renal moderada a grave, debido a una disminución del aclaramiento. Se debe, por tanto, ajustar la dosis, utilizando la presentación en forma de solución oral de Epivir para pacientes cuyo aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min (ver tablas).

Recomendaciones de Posología - Adultos y adolescentes mayores de 12 años:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Primera Dosis	Dosis de Mantenimiento
≥50	150 mg	150 mg dos veces al día
30-<50	150 mg	150 mg una vez al día
<30	Cuando se necesiten dosis menores de 150 mg, se recomienda el uso de la solución oral	

No se dispone de datos acerca del uso de lamivudina en niños con alteración renal. Asumiendo que el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de lamivudina se correlacionan de forma parecida en niños y adultos, se recomienda que la posología para niños con alteración renal sea reducida en función de su aclaramiento de creatinina en la misma proporción que en adultos.

Recomendaciones de Posología - Niños de 3 meses a 12 años de edad:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Primera Dosis	Dosis de Mantenimiento
≥50	4 mg/kg	4 mg/kg dos veces al día
30 a <50	4 mg/kg	4 mg/kg una vez al día
15 a <30	4 mg/kg	2,6 mg/kg una vez al día
5 a <15	4 mg/kg	1,3 mg/kg una vez al día
<5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg una vez al día

Alteración Hepática: Los datos obtenidos en pacientes con alteración hepática moderada a grave demuestran que la farmacocinética de lamivudina no se ve afectada de forma significativa por la disfunción hepática. Según estos datos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración hepática moderada o grave a menos que esté acompañada de alteración renal.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a lamivudina o a cualquier excipiente.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda el uso de Epivir como monoterapia.

En pacientes con alteración renal moderada a grave, la semivida plasmática terminal de lamivudina aumenta, debido a una disminución del aclaramiento, por consiguiente, la dosis deberá ajustarse (ver posología en alteración renal, en 4.2. Posología y forma de administración).

Administración una vez al día (300 mg una vez al día): un estudio clínico ha demostrado no-inferioridad entre las pautas de Epivir una vez al día y Epivir dos veces al día. Estos resultados se obtuvieron en una población tratada por primera vez, que constaba principalmente de pacientes infectados por el VIH asintomáticos (estadio A según el CDC).

Los pacientes que reciben Epivir o cualquier otra terapia antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH y, por consiguiente, deberán permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos experimentados en el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas al VIH.

Deberá informarse a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo Epivir, no ha demostrado prevenir el riesgo de transmisión del VIH a otras personas por vía sexual o contaminación sanguínea. Deberá continuarse tomando las precauciones apropiadas.

Pancreatitis: Raramente han aparecido casos de pancreatitis. Sin embargo, no está claro si estos casos se debieron al tratamiento antirretroviral o a la enfermedad por VIH subyacente. El tratamiento con Epivir deberá interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas o anormalidades de laboratorio indicativos de pancreatitis.

Acidosis láctica: con el uso de análogos de nucleósidos se ha comunicado la aparición de acidosis láctica generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática. Los síntomas iniciales (hiperlactatemia sintomática) incluyen síntomas digestivos benignos (náuseas, vómitos y dolor abdominal), malestar inespecífico, pérdida de apetito, pérdida de peso, síntomas respiratorios (respiración rápida y/o profunda) o síntomas neurológicos (incluyendo debilidad motora).

La acidosis láctica es causa de una elevada mortalidad y puede estar asociada a pancreatitis, fallo hepático o fallo renal.

La acidosis láctica generalmente aparece después de unos pocos o varios meses de tratamiento.

El tratamiento con análogos de nucleósidos debe interrumpirse si aparece hiperlactatemia sintomática y acidosis metabólica/láctica, hepatomegalia progresiva o una elevación rápida de los niveles de aminotransferasas.

Deberá tenerse precaución cuando se administren análogos de nucleósidos a pacientes (en especial, mujeres obesas) con hepatomegalia, hepatitis u otros factores de riesgo conocidos de enfermedad hepática y esteatosis hepática (incluyendo determinados medicamentos y alcohol). Los pacientes con hepatitis C concomitante y tratados con interferón alfa y ribavirina pueden constituir un grupo de riesgo especial.

Los pacientes que tienen un riesgo mayor deberán ser vigilados estrechamente.

Pacientes con infección por el virus de la hepatitis B: Se ha demostrado que en algunos pacientes con enfermedad crónica causada por el virus de la hepatitis B (VHB), el uso de lamivudina en ensayos clínicos y una vez comercializada, puede dar lugar a una evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al interrumpir la administración de lamivudina, lo que puede tener consecuencias más graves en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se interrumpe la administración de Epivir en pacientes con infección por el virus de la hepatitis B, deberá considerarse la realización de un seguimiento periódico de las pruebas de función hepática y de marcadores de la replicación del VHB.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La probabilidad de aparición de interacciones metabólicas es baja, debido al limitado metabolismo, la baja unión a proteínas plasmáticas y al casi total aclaramiento renal.

Se observó un modesto incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ (28%) de zidovudina cuando se administró con lamivudina, no obstante la exposición general (AUC) no se modifica significativamente. Zidovudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética de lamivudina (ver 5.2. Propiedades farmacocinéticas).

Deberá considerarse la posibilidad de interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, particularmente cuando la principal vía de eliminación sea la secreción renal activa vía el sistema de transporte catiónico orgánico, por ej. trimetoprima. Otros medicamentos (por ej. ranitidina, cimetidina) se eliminan solamente en parte por este mecanismo, no mostrando interaccionar

con lamivudina. Los análogos de los nucleósidos (por ej. didanosina y zalcitabina) como zidovudina, no se eliminan por este mecanismo, siendo improbable que interactúen con lamivudina.

La administración de 160mg de trimetoprima/800mg de sulfametoxazol da lugar a un aumento en un 40% de la exposición a lamivudina, debido al componente trimetoprima; el componente sulfametoxazol no interactuó. No obstante, a menos que el paciente tenga una alteración renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina (ver 4.2. Posología y forma de administración). Lamivudina carece de efecto sobre la farmacocinética de trimetoprima o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante está justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente. Debe evitarse la administración de lamivudina con elevadas dosis de cotrimoxazol para el tratamiento de neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) y toxoplasmosis.

En el metabolismo de lamivudina no interviene CYP3A, siendo improbable que haya interacciones con otros medicamentos metabolizados por este sistema (por ej. inhibidores de la proteasa).

Hasta que se disponga de más información, no se recomienda la administración de lamivudina con foscarnet o ganciclovir por vía intravenosa.

Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de zalcitabina cuando ambos medicamentos se utilizan al mismo tiempo. Por lo tanto no se recomienda la utilización de Eпивir en combinación con zalcitabina.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: No se ha determinado la seguridad de lamivudina en el embarazo en humanos. Los estudios de reproducción con animales no han mostrado evidencia de teratogenicidad y mostraron la ausencia de efecto sobre la fertilidad en machos o hembras. Lamivudina induce la muerte precoz de los embriones cuando se administra a conejas preñadas, con niveles de exposición comparables a los alcanzados en el hombre. En seres humanos, conforme a la transmisión pasiva de lamivudina a través de la placenta, las concentraciones de lamivudina en suero de bebés al nacer fueron similares a las alcanzadas en suero materno y de cordón umbilical en el parto.

Aunque los estudios de reproducción con animales no siempre predicen la respuesta en humanos, no se recomienda la administración durante los tres primeros meses de embarazo.

Lactancia: Después de administrarse por vía oral, lamivudina se excretó en leche materna en concentraciones similares a las halladas en suero. Como lamivudina y el virus pasan a la leche materna, se recomienda que las madres que toman Eпивir no amamenten a sus niños. Se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamenten a sus niños bajo ninguna circunstancia, a fin de evitar la transmisión del VIH.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios relativos a los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento de la enfermedad causada por VIH con Epivir. No está claro si la mayoría de ellos están relacionados con Epivir, con otros medicamentos tomados al mismo tiempo o son el resultado de la enfermedad subyacente.

A continuación se presentan las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento, clasificadas por sistema corporal, órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: Muy Frecuentes (más del 10%), Frecuentes (1%-10%), Nada Frecuentes (0,1%-1%), Escasas (0,01%-0,1%) y Muy Escasas (menos del 0,01%).

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo

Nada frecuentes: Neutropenia y anemia (ambas ocasionalmente graves), trombocitopenia

Muy escasas: Aplasia eritrocitaria pura

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Dolor de cabeza, insomnio

Muy escasas: Se han comunicado casos de neuropatía periférica (o parestesia)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos, síntomas nasales

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, dolor o calambres abdominales, diarrea

Escasas: Aumento de la amilasa en suero. Se han comunicado casos de pancreatitis..

Trastornos hepatobiliares

Nada frecuentes: Aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT)

Escasas: Hepatitis

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos

Frecuentes: Erupción, alopecia

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos

Nada frecuentes: Artralgia, alteraciones musculares

Escasas: Rabdomiolisis

Trastornos generales y condiciones en el punto de administración

Frecuentes: Fatiga, letargo, fiebre

Con el uso de análogos de nucleósidos se ha comunicado la aparición de casos de acidosis láctica, a veces fatales, generalmente asociada a hepatomegalia y esteatosis hepática graves (ver 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico - análogo de nucleósido, Código ATC - J05A F05.

Lamivudina es un análogo de nucleósidos que tiene actividad frente al virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el virus de la Hepatitis B (VHB). Es metabolizada intracelularmente a su fracción activa lamivudina-5'-trifosfato. Su principal mecanismo de acción es como terminador de cadena de la transcripción inversa viral. El trifosfato presenta actividad inhibitoria selectiva frente a la replicación del VIH-1 y VIH-2 *in vitro*; también es activo frente a aislados clínicos de VIH resistentes a zidovudina. Lamivudina en combinación con zidovudina presenta actividad sinérgica anti-VIH frente a aislados clínicos en cultivo celular.

La resistencia del VIH-1 a lamivudina implica el desarrollo de un cambio de aminoácido en M184V cerca del centro activo de la transcriptasa inversa viral (TI). Esta variante se produce tanto *in vitro* como en pacientes infectados por el VIH-1 tratados con terapia antirretroviral que incluye lamivudina. Los mutantes M184V presentan una sensibilidad a lamivudina muy reducida y una capacidad replicativa viral disminuida *in vitro*. Estudios *in vitro* indican que los aislados de virus resistentes a zidovudina pueden convertirse en sensibles a zidovudina cuando adquieren resistencia a lamivudina simultáneamente. Sin embargo, la relevancia clínica de dichos hallazgos sigue sin estar bien definida.

La resistencia cruzada conferida por la TI M184V es limitada dentro de la clase de fármacos antirretrovirales análogos de nucleósidos. Zidovudina y estavudina mantienen su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistentes a lamivudina. Abacavir mantiene su actividad antirretroviral frente a VIH-1 resistente a lamivudina únicamente con la mutación M184V. La mutante TI M184V muestra un descenso <4 veces en la sensibilidad a didanosina y zalcitabina; se desconoce la significación clínica de estos hallazgos. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* no han sido estandarizadas y los resultados pueden variar dependiendo de factores metodológicos.

Lamivudina manifiesta baja citotoxicidad hacia linfocitos de sangre periférica, líneas celulares conocidas de linfocitos y monocitos-macrófagos, y hacia una gran variedad de células progenitoras de médula ósea *in vitro*.

Experiencia clínica:

En ensayos clínicos, lamivudina en combinación con zidovudina ha demostrado una reducción en la carga viral VIH-1 e incrementos en el recuento de células CD4. Los datos correspondientes a los parámetros de eficacia indican que lamivudina en combinación con zidovudina, da lugar a una reducción significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad y mortalidad

Los estudios clínicos evidencian que lamivudina más zidovudina retrasan la aparición de aislados resistentes a zidovudina en pacientes sin terapia antirretroviral previa.

Lamivudina y zidovudina han sido extensamente empleadas como parte de la terapia combinada antirretroviral junto a otros agentes antirretrovirales de la misma clase (análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa) o de diferentes clases (inhibidores de la proteasa, no análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa).

La terapia antirretroviral múltiple que incluye lamivudina se ha mostrado eficaz en pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve) así como en pacientes que presentan virus con la mutación M184V.

Continúa investigándose *in vitro* la relación entre la sensibilidad del VIH a lamivudina y zidovudina y su respuesta clínica al tratamiento que contienen lamivudina/zidovudina.

Lamivudina a dosis de 100 mg una vez al día también se ha mostrado eficaz para el tratamiento de pacientes adultos con infección crónica por el VHB (para detalles de los estudios clínicos, véase la

ficha técnica de Zeffix). Sin embargo, para el tratamiento de la infección por el VIH únicamente una dosis diaria de lamivudina de 300 mg (en combinación con otros agentes antirretrovirales).ha mostrado eficacia.

No se ha estudiado específicamente lamivudina en pacientes VIH co-infectados con VHB.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Lamivudina se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal y la biodisponibilidad de lamivudina por vía oral en adultos está normalmente entre 80% y 85%. Tras la administración por vía oral, el tiempo medio ($t_{m\acute{a}x}$) hasta las concentraciones séricas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) es de aproximadamente una hora. A dosis terapéuticas, esto es, 4mg/kg/día (administrados en dos dosis cada 12 horas), la $C_{m\acute{a}x}$ es aproximadamente 1,5-1,9µg/ml.

El comprimido de 150 mg es bioequivalente y dosis-proporcional al comprimido de 300 mg en lo que respecta a la AUC_{∞} , $C_{m\acute{a}x}$, y $t_{m\acute{a}x}$.

La administración de lamivudina con alimentos da lugar a un retraso de la $t_{m\acute{a}x}$ y a una menor $C_{m\acute{a}x}$ (reducida en un 47%). No obstante, el grado de absorción de lamivudina (basándose en el AUC) no se ve afectado.

La coadministración de zidovudina da lugar a un aumento del 13% de la exposición de zidovudina y a un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos. Se considera que esto carece de significación para la seguridad del paciente y, por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis.

Distribución: Según los estudios realizados por vía intravenosa, el volumen medio de distribución es 1,3 l/kg. La semivida de eliminación observada es 5 a 7 horas. El aclaramiento sistémico medio de lamivudina es aproximadamente 0,32 l/h/kg, con un aclaramiento predominantemente renal (>70%) vía sistema de transporte catiónico orgánico.

Lamivudina presenta una farmacocinética lineal a lo largo del intervalo de dosis terapéuticas y muestra una unión limitada a la principal proteína plasmática, la albúmina (<16% - 36% a albúmina sérica en estudios *in vitro*).

Los limitados datos de los que se dispone muestran que lamivudina penetra en el sistema nervioso central y alcanza el líquido cefalorraquídeo (LCR). La relación media LCR/concentración sérica de lamivudina a las 2-4 horas de la administración oral fue aproximadamente 0,12. El verdadero grado de penetración o relación con la eficacia clínica es desconocido.

Metabolismo: La fracción activa, lamivudina trifostato intracelular, tiene una semivida terminal prolongada en la célula (16 a 19 horas) comparada con la semivida plasmática de lamivudina (5 a 7 horas). En 60 voluntarios adultos sanos, Epivir 300 mg una vez al día ha demostrado ser farmacocinéticamente equivalente en el estado de equilibrio a Epivir 150 mg dos veces al día en lo que respecta a la AUC_{24} y $C_{m\acute{a}x}$ del trifostato intracelular.

El aclaramiento de lamivudina inalterada tiene lugar predominantemente por excreción renal. La probabilidad de interacciones metabólicas de lamivudina con otros medicamentos es baja, debido al pequeño grado de metabolismo hepático (5-10%) y a la baja unión a proteínas plasmáticas.

Eliminación: Los estudios realizados con pacientes con alteración renal muestran que la eliminación de lamivudina se ve afectada por la disfunción renal. El régimen posológico recomendado para pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min se indica en el apartado de posología (ver 4.2. Posología y forma de administración).

Una interacción con trimetoprima, un constituyente de cotrimoxazol, causa un aumento del 40% en la exposición a lamivudina a dosis terapéuticas. Esto no requiere ajustar la dosis, a menos que el paciente tenga además una alteración renal (ver 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de

interacción, y ajustes de posología en alteración renal en el 4.2. Posología y forma de administración). La administración de cotrimoxazol con lamivudina a pacientes con alteración renal deberá evaluarse cuidadosamente.

Farmacocinética en niños: En general, la farmacocinética de lamivudina en pacientes pediátricos es similar a la de adultos. No obstante, la biodisponibilidad absoluta (aproximadamente 55-65%) se redujo en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad. Además, los valores del aclaramiento sistémico fueron mayores en los pacientes pediátricos más pequeños y disminuyeron con la edad, alcanzando los valores de adultos hacia los 12 años de edad. Debido a estas diferencias, la dosis recomendada para niños de tres meses a 12 años de edad es 8 mg/kg/día, con la cual la exposición alcanzada será parecida en adultos y niños (AUC de aproximadamente 5000 ng·h/ml).

Se dispone de datos limitados referentes a la farmacocinética en pacientes de menos de tres meses de edad. En neonatos de una semana de vida, el aclaramiento de lamivudina por vía oral se vio reducido en comparación con el de pacientes pediátricos, debiéndose probablemente a una función renal inmadura y a una absorción variable. Por consiguiente, con el fin de que la exposición en adultos y en pediatría sean similares, la dosis que se recomienda para neonatos es de 4 mg/kg/día. Las determinaciones de filtración glomerular indican que, para conseguir una exposición similar en niños y en adultos, la dosis recomendada en niños a partir de las seis semanas de vida, podría ser de 8 mg/kg/día.

Farmacocinética en el embarazo: Después de administrarse por vía oral, la farmacocinética de lamivudina en el estadio último del embarazo fue similar a la de mujeres no embarazadas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La administración de lamivudina en los estudios de toxicidad con animales a dosis elevadas no se asoció con toxicidad en ningún órgano principal. Con las dosis más altas, se observaron efectos menores sobre los indicadores de la función hepática y renal, junto a reducciones ocasionales en el peso del hígado. Los efectos clínicamente importantes apreciados fueron una reducción en el recuento de eritrocitos y neutropenia.

Lamivudina no fue mutagénica en los ensayos con bacterias pero, como muchos análogos de nucleósidos, mostró actividad en un ensayo citogenético *in vitro* y en el ensayo de linfoma en ratón. Lamivudina no fue genotóxica *in vivo* a dosis que dieron lugar a concentraciones plasmáticas de alrededor de 40-50 veces más elevadas que los niveles plasmáticos clínicos previstos. Como la actividad mutagénica *in vitro* de lamivudina no pudo confirmarse en las pruebas *in vivo*, se concluye que lamivudina no constituiría un riesgo de aparición de genotoxicidad en pacientes sometidos a tratamiento.

Los resultados de los estudios de carcinogenicidad a largo plazo realizados con ratas y ratones mostraron la ausencia de potencial carcinogénico relevante para el hombre.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina, Carboximetilalmidón de sodio (sin gluten), Estearato de magnesio,

Cubierta pelicular:

Hipromelosa, Dióxido de titanio, Macrogol, Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Período de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Envases conteniendo 60 comprimidos con cubierta pelicular en un frasco blanco de polietileno de alta densidad (PEAD), con un cierre a prueba de niños.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

No se requieren.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Reino Unido.

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/96/015/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

8 de Agosto 2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO