

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lamivudina e Zidovudina Sandoz 150 mg/300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di lamivudina e 300 mg di zidovudina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Comprese rivestite con film biconvesse, di colore bianco, a forma di capsula, con una linea di frattura su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lamivudina e Zidovudina Sandoz è indicato nella terapia di associazione antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV) (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Lamivudina e Zidovudina Sandoz può essere assunto con o senza cibo.

Al fine di garantire la somministrazione dell'intera dose, la/e compressa/e devono preferibilmente essere deglutita/e senza essere rotta/e. Per i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse, queste possono essere frantumate e aggiunte ad una piccola quantità di cibo semisolido o di liquido, il tutto deve essere assunto immediatamente (vedere paragrafo 5.2).

Adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 30 kg: la dose raccomandata di Lamivudina e Zidovudina Sandoz è una compressa due volte al giorno.

Bambini di peso compreso fra 21 e 30 kg: la dose orale raccomandata di Lamivudina e Zidovudina Sandoz è mezza compressa assunta al mattino e una compressa intera assunta alla sera.

Bambini di peso compreso fra 14 e 21 kg: la dose orale raccomandata di Lamivudina e Zidovudina Sandoz è mezza compressa due volte al giorno.

Il regime posologico per i pazienti pediatrici con peso compreso tra 14 e 30 kg si basa in prevalenza su modelli farmacocinetici ed è supportato dai dati provenienti da studi clinici in cui i componenti lamivudina e zidovudina sono stati usati singolarmente. Può verificarsi una sovraesposizione farmacocinetica di zidovudina, pertanto in questi pazienti deve essere garantito un accurato monitoraggio di sicurezza. Se si verifica intolleranza gastrointestinale nei pazienti con peso compreso tra 21 e 30 kg, può essere adottato uno schema posologico alternativo che prevede l'assunzione di mezza compressa tre volte al giorno nel tentativo di migliorare la tollerabilità.

Le compresse di Lamivudina e Zidovudina Sandoz non devono essere usate nei bambini con peso inferiore a 14 kg, poiché non è possibile aggiustare in modo adeguato il dosaggio in funzione del peso del bambino. Questi pazienti devono assumere lamivudina e zidovudina in formulazioni separate, secondo le raccomandazioni di dosaggio prescritte per questi prodotti. Per questi pazienti, e per quelli che non sono in grado di deglutire le compresse, sono disponibili soluzioni orali di lamivudina e zidovudina.

Nei casi in cui si renda necessaria l'interruzione della terapia con uno dei principi attivi di Lamivudina e Zidovudina Sandoz o la riduzione della dose, sono disponibili preparazioni a base di lamivudina e zidovudina separate, in compresse/capsule e in soluzione orale.

Compromissione renale: Nei pazienti con compromissione renale, le concentrazioni di lamivudina e zidovudina sono aumentate, a causa della riduzione della clearance. Pertanto, poiché possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio, si raccomanda di somministrare preparazioni separate di lamivudina e zidovudina nei pazienti con ridotta funzionalità renale (clearance creatinina ≤ 50 ml/min). I medici devono fare riferimento alle relative informazioni di prescrizione dei singoli medicinali.

Compromissione epatica: dati limitati ottenuti da pazienti con cirrosi suggeriscono che può verificarsi accumulo di zidovudina in pazienti con compromissione epatica, a causa della diminuzione della glucuronidazione. I dati ottenuti da pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, mostrano che la farmacocinetica della lamivudina non viene alterata in modo significativo dalla disfunzione epatica. Tuttavia, poiché possono rendersi necessari aggiustamenti posologici della zidovudina, si raccomanda di somministrare preparazioni separate di lamivudina e zidovudina nei pazienti con grave compromissione epatica. I medici devono fare riferimento alle relative informazioni di prescrizione dei singoli medicinali.

Aggiustamenti posologici nei pazienti con reazioni avverse ematologiche: Possono rendersi necessari aggiustamenti nella posologia della zidovudina se i livelli di emoglobina scendono al di sotto di 9 g/dl o 5,59 mmol/l, oppure se la conta dei neutrofili scende al di sotto di $1,0 \times 10^9/l$ (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4). Poiché non è possibile l'aggiustamento della posologia di Lamivudina e

Zidovudina Sandoz, si devono usare preparazioni separate di zidovudina e lamivudina. I medici devono fare riferimento alle relative informazioni di prescrizione dei singoli medicinali.

Posologia nei pazienti anziani: non sono disponibili dati specifici, tuttavia si consiglia di prestare particolare attenzione in questa classe di età, a causa delle modifiche associate all'età, come la diminuzione della funzionalità renale e le alterazioni dei parametri ematologici.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La zidovudina è controindicata nei pazienti con conta dei neutrofilo anormalmente bassa ($<0,75 \times 10^9/l$) o con livelli di emoglobina anormalmente bassi ($<7,5 \text{ g/dl}$ o $4,65 \text{ mmol/l}$). Pertanto Lamivudina e Zidovudina Sandoz è controindicata in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In questo paragrafo sono incluse le avvertenze speciali e le precauzioni relative sia alla lamivudina sia alla zidovudina. Non vi sono ulteriori precauzioni e avvertenze relative all'associazione dei due principi attivi.

Nei casi in cui è necessario un aggiustamento della posologia, si raccomanda di somministrare preparazioni separate di lamivudina e zidovudina (vedere paragrafo 4.2). In questi casi i medici devono fare riferimento alle relative informazioni di prescrizione dei singoli medicinali.

L'uso concomitante di stavudina e zidovudina deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Infezioni opportunistiche: i pazienti che ricevono Lamivudina e Zidovudina Sandoz o qualsiasi altra terapia antiretrovirale possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicanze dovute all'infezione da HIV. Pertanto, i pazienti devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV.

Trasmissione dell'HIV: i pazienti devono essere avvertiti che le attuali terapie antiretrovirali, inclusa quella con Lamivudina e Zidovudina Sandoz, non hanno dimostrato di prevenire il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri tramite contatto sessuale o contaminazione con il sangue. Si deve continuare ad adottare le adeguate precauzioni.

Reazioni ematologiche avverse: ci si può attendere che nei pazienti in trattamento con zidovudina insorgano anemia, neutropenia e leucopenia (di solito secondaria alla neutropenia). Queste reazioni si verificano con maggiore frequenza ai dosaggi più alti di zidovudina (1200-1500 mg/die) e nei pazienti con scarsa riserva di tessuto midollare prima del trattamento, in particolare in quelli con patologia da HIV in fase avanzata. Pertanto, nei pazienti che ricevono Lamivudina e Zidovudina Sandoz i parametri

ematologici devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.3). Questi effetti ematologici di solito non vengono osservati prima di 4-6 settimane di terapia. Nei pazienti con patologia da HIV sintomatica in fase avanzata, in genere si raccomanda di effettuare i controlli ematologici almeno ogni due settimane per i primi tre mesi di terapia, e almeno una volta al mese in seguito.

Nei pazienti con patologia da HIV in fase precoce le reazioni avverse ematologiche non sono frequenti. A seconda delle condizioni generali del paziente, i test ematologici possono essere effettuati con minore frequenza, per esempio ogni 1-3 mesi. Inoltre, può essere necessario un aggiustamento della posologia della zidovudina se durante il trattamento con Lamivudina e Zidovudina Sandoz si verificano anemia grave e mielosoppressione, oppure nei pazienti con compromissione midollare pre-esistente, per esempio emoglobina <9 g/dl (5,59 mmol/l) o conta dei neutrofili <1,0 x 10⁹/l (vedere paragrafo 4.2). Poiché non è possibile un aggiustamento della posologia di Lamivudina e Zidovudina Sandoz, si devono usare preparazioni separate di zidovudina e lamivudina. I medici devono fare riferimento alle relative informazioni di prescrizione dei singoli medicinali.

Pancreatite: Raramente si sono verificati casi di pancreatite nei pazienti trattati con lamivudina e zidovudina. Tuttavia non è chiaro se questi casi siano dovuti al trattamento antiretrovirale o alla patologia da HIV in corso. Se insorgono segni clinici, sintomi o anomalie di laboratorio indicativi di pancreatite, il trattamento con Lamivudina e Zidovudina Sandoz deve essere interrotto immediatamente.

Acidosi lattica: con l'uso di analoghi nucleosidici è stata segnalata acidosi lattica, di solito associata a epatomegalia e steatosi epatica. Sintomi precoci (iperlattatemia sintomatica) includono sintomi benigni a carico dell'apparato digerente (nausea, vomito e dolore addominale), malessere non specifico, perdita dell'appetito, perdita di peso, sintomi respiratori (respirazione accelerata e/o profonda) o sintomi neurologici (compresa debolezza motoria).

L'acidosi lattica presenta un'elevata mortalità e può essere associata a pancreatite, insufficienza epatica o insufficienza renale.

In genere l'acidosi lattica si è verificata sia dopo i primi mesi di trattamento sia dopo diversi mesi.

Il trattamento con analoghi nucleosidici deve essere interrotto in caso di insorgenza di iperlattatemia sintomatica e acidosi metabolica/lattica, epatomegalia progressiva o rapido incremento dei livelli di aminotransferasi.

Si deve prestare cautela quando si somministrano analoghi nucleosidici a qualunque paziente (in particolare le donne obese) con epatomegalia, epatite o altri fattori di rischio noti per la patologia epatica e la steatosi epatica (compresi alcuni medicinali e gli alcolici). I pazienti con infezione concomitante da epatite C e trattati con alfa interferone e ribavirina possono essere particolarmente a rischio.

I pazienti con aumentato rischio devono essere attentamente monitorati .

Disfunzione mitocondriale: è stato dimostrato sia *in vitro* sia *in vivo* che gli analoghi nucleosidici e nucleotidici causano un danno mitocondriale di grado variabile. Sono stati segnalati casi di disfunzione mitocondriale nei neonati HIV-negativi esposti agli analoghi nucleosidici *in utero* e/o dopo la nascita. I principali eventi avversi segnalati sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi metabolici (iperlattatemia e iperlipasemia). Questi eventi sono spesso transitori. Sono stati segnalati alcuni disturbi neurologici a insorgenza ritardata (ipertonia, convulsioni, comportamenti anomali). Attualmente non è noto se i disturbi neurologici siano transitori o permanenti. Qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici, anche i bambini HIV-negativi, deve essere sottoposto a *follow-up* clinico e di laboratorio e, nel caso insorgano i relativi segni o sintomi, deve essere esaminato a fondo per una possibile disfunzione mitocondriale. Queste osservazioni non influenzano le attuali linee guida nazionali sull'uso della terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza per prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Lipodistrofia: nei pazienti con infezione da HIV la terapia antiretrovirale combinata è stata associata alla redistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia). Le conseguenze a lungo termine di questi eventi sono attualmente sconosciute. La conoscenza del meccanismo è incompleta. È stata ipotizzata una correlazione tra lipomatosi viscerale e inibitori della proteasi (PI) e lipoatrofia e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI). Un rischio maggiore di lipodistrofia è stato associato alla presenza di fattori individuali, come l'età avanzata, e fattori correlati al farmaco, come la maggior durata del trattamento antiretrovirale e i disturbi metabolici correlati. L'esame clinico deve includere la valutazione dei segni fisici di redistribuzione del grasso. Occorre prendere in considerazione il dosaggio dei lipidi serici e della glicemia a digiuno. I disturbi lipidici devono essere trattati in maniera clinicamente appropriata (vedere il paragrafo 4.8).

Sindrome da riattivazione immunitaria: nei pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residui e causare condizioni cliniche gravi, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (in precedenza nota come polmonite da *Pneumocystis carinii*). Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un trattamento. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves) 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.

Patologia epatica: se la lamivudina viene impiegata in concomitanza per il trattamento dell'HIV e dell'HBV, nelle indicazioni di prescrizione specifiche per lamivudina sono disponibili ulteriori informazioni relative all'impiego di lamivudina nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite B.

La sicurezza e l'efficacia di zidovudina non sono state stabilite nei pazienti con significativi disturbi epatici in corso.

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

Se Lamivudina e Zidovudina Sandoz viene sospeso nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B, si raccomanda il monitoraggio periodico sia dei test di funzionalità epatica sia dei marker di replicazione dell'HBV per 4 mesi, poiché la sospensione della lamivudina può provocare un'esacerbazione acuta dell'epatite.

I pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, compresa l'epatite cronica attiva, presentano un'aumentata frequenza di anomalie della funzionalità epatica durante la terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere monitorati secondo la prassi consueta. Se in tali pazienti si evidenzia un peggioramento della patologia epatica, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la sospensione del trattamento.

Pazienti con co-infezione da virus dell'epatite C: l'uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato, a causa di un aumento del rischio di anemia (vedere paragrafo 4.5).

Osteonecrosi: sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compresi l'uso di corticosteroidi, il consumo di alcolici, l'immunosoppressione grave e un elevato indice di massa corporea), sono stati segnalati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti a lungo termine alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolori e rigidità articolare o difficoltà nel movimento.

Lamivudina e Zidovudina Sandoz non deve essere assunto in concomitanza con altri medicinali contenenti lamivudina o con medicinali contenenti emtricitabina.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Lamivudina e Zidovudina Sandoz contiene lamivudina e zidovudina, pertanto ogni interazione identificata con i singoli principi attivi è pertinente anche a

Lamivudina e Zidovudina Sandoz. Studi clinici hanno dimostrato che non si verificano interazioni clinicamente significative tra lamivudina e zidovudina.

La zidovudina è metabolizzata principalmente dagli enzimi UGT; la somministrazione concomitante di induttori o inibitori degli enzimi UGT può alterare l'esposizione a zidovudina. La lamivudina viene eliminata per via renale. La secrezione renale attiva della lamivudina nell'urina è mediata dai trasportatori dei cationi organici (OCT); la somministrazione concomitante di lamivudina con inibitori degli OCT o con farmaci nefrotossici può aumentare l'esposizione alla lamivudina.

La lamivudina e la zidovudina non vengono metabolizzate in maniera significativa dagli enzimi del citocromo P₄₅₀ (come CYP 3A4, CYP 2C9 o CYP 2D6) e non inibiscono né inducono tale sistema enzimatico. Pertanto, vi è uno scarso potenziale di interazioni con gli inibitori della proteasi antiretrovirale, con i non nucleosidi e con altri medicinali metabolizzati dai principali enzimi del citocromo P₄₅₀.

Sono stati condotti studi di interazione solo negli adulti. L'elenco seguente non deve essere considerato esaustivo, ma è rappresentativo delle classi studiate.

Farmaci per area terapeutica	Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
MEDICINALI ANTIRETROVIRALI		
Didanosina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Didanosina/Zidovudina	Interazione non studiata.	
Stavudina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Combinazione non raccomandata.
Stavudina/ Zidovudina	<i>In vitro</i> l'antagonismo dell'attività anti-HIV tra stavudina e zidovudina può provocare una riduzione dell'efficacia di entrambi i farmaci.	
MEDICINALI ANTINFETTIVI		
Atovaquone/Lamivudina	Interazione non studiata.	Poiché i dati disponibili sono limitati, non è noto il significato clinico.
Atovaquone/Zidovudina (750 mg due volte al giorno con cibo/200 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑ 33% Atovaquone AUC ↔	
Claritromicina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Lasciar trascorrere almeno 2 ore tra la somministrazione di Lamivudina e Zidovudina Sandoz e claritromicina.
Claritromicina /Zidovudina (500 mg due volte al giorno/100 mg ogni 4 ore)	Zidovudina AUC ↓ 12%	
Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Lamivudina	Lamivudina: AUC ↑ 40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametossazolo: AUC ↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Lamivudina e Zidovudina Sandoz, a meno che il

(160 mg/800 mg una volta al giorno per 5 giorni/300 mg in dose singola)	(inibizione dei trasportatori dei cationi organici)	paziente non abbia compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).
Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Zidovudina	Interazione non studiata.	Qualora sia necessaria la somministrazione concomitante con co-trimossazolo, i pazienti devono essere clinicamente monitorati. Dosi elevate di trimetoprim/sulfametossazolo per il trattamento della polmonite da <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) e della toxoplasmosi non sono state studiate e devono essere evitate.
ANTIMICOTICI		
Fluconazolo/Lamivudina	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati, il significato clinico non è noto. Monitorare i segni di tossicità da zidovudina (vedere il paragrafo 4.8).
Fluconazolo/Zidovudina (400 mg una volta al giorno/200 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑74% (inibizione dell'UGT)	
ANTIMICOBATTERICI		
Rifampicina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.
Rifampicina/Zidovudina (600 mg una volta al giorno /200 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↓48% (induzione dell'UGT)	
ANTICONVULSIVANTI		
Fenobarbitale/Lamivudina	Interazione non studiata.	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.
Fenobarbitale/Zidovudina	Interazione non studiata. Da potenziale a leggera diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di zidovudina mediante induzione dell'UGT.	
Fenitoina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Monitorare le concentrazioni di fenitoina.
Fenitoina/Zidovudina	Fenitoina AUC ↑ ↓	
Acido valproico/Lamivudina	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati, il significato clinico non è noto. Monitorare per segni di tossicità da zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Acido valproico/Zidovudina (250 mg o 500 mg tre volte al giorno/100 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑80% (inibizione dell'UGT)	
ANTISTAMINICI (ANTAGONISTI DEI RECETTORI H1 DELL'ISTAMINA)		
Ranitidina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

	Sono improbabili interazioni clinicamente significative. La ranitidina viene eliminata solo in parte dal sistema di trasporto renale dei cationi organici.	
Ranitidina/Zidovudina	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Cimetidina/Lamivudina	Interazione non studiata. Sono improbabili interazioni clinicamente significative. La cimetidina viene eliminata solo in parte dal sistema di trasporto renale dei cationi organici.	
Cimetidina/Zidovudina	Interazione non studiata.	
CITOTOSSICI		
Cladribina/Lamivudina	Interazione non studiata. In vitro la lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare della cladribina portando ad un potenziale rischio di perdita di efficacia della cladribina in caso di associazione in ambito clinico. Alcune evidenze cliniche supportano anche una possibile interazione tra lamivudina e cladribina.	Pertanto, l'uso concomitante di lamivudina con cladribina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).
OPPIOIDI		
Metadone/Lamivudina	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati, il significato clinico non è noto. Monitorare per segni di tossicità da zidovudina (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti è improbabile che si renda necessario l'aggiustamento della dose di metadone; talvolta può essere necessaria una rititolazione di metadone.
Metadone/Zidovudina (da 30 a 90 mg una volta al giorno/200 mg ogni 4 ore)	Zidovudina AUC ↑43% Metadone AUC ↔	
URICOSURICI		

Probenecid/Lamivudina	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati, il significato clinico non è noto. Monitorare per segni di tossicità da zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Probenecid/Zidovudina (500 mg quattro volte al giorno/2 mg/kg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑106% (inibizione dell'UGT)	

Abbreviazioni: ↑ = aumento; ↓ = riduzione; ↔ = nessun cambiamento significativo; AUC = area sotto la curva della concentrazione in funzione del tempo; C_{max} = concentrazione massima osservata; CL/F = clearance orale apparente.

Quando zidovudina è stata inclusa nel regime di trattamento dell'HIV è stato segnalato un peggioramento dell'anemia dovuto a ribavirina, sebbene l'esatto meccanismo non sia ancora stato stabilito. Non è raccomandato l'uso concomitante di ribavirina e zidovudina, a causa dell'aumento del rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4).

Si deve prendere in considerazione la sostituzione di zidovudina nel regime di combinazione ART se tale regime è già stato istituito. Questo è particolarmente importante nei pazienti con anamnesi nota di anemia indotta da zidovudina.

Il trattamento concomitante, specialmente la terapia acuta, con medicinali potenzialmente nefrotossici o mielosoppressivi (per esempio pentamidina sistemica, dapsona, pirimetamina, co-trimossazolo, amfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferone, vincristina, vinblastina e doxorubicina) può anche aumentare il rischio di reazioni avverse della zidovudina. Se si rende necessaria la terapia concomitante con Lamivudina e Zidovudina Sandoz e uno qualsiasi di questi medicinali, ulteriore cautela deve essere posta nel monitoraggio della funzionalità renale e dei parametri ematologici e, se necessario, deve essere ridotto il dosaggio di uno o più agenti.

Dati limitati provenienti da studi clinici non indicano un aumento significativo del rischio di reazioni avverse alla zidovudina con il co-trimossazolo (vedere le informazioni sulle interazioni relative alla lamivudina e al co-trimossazolo sopra riportate), pentamidina per aerosol, pirimetamina e aciclovir, alle dosi usate nella profilassi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza: come regola generale, quando si decide di usare un agente antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da HIV nelle donne in gravidanza, e di conseguenza per ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, devono essere presi in considerazione i dati sull'impiego negli animali, oltre all'esperienza clinica nelle donne in gravidanza. Nel caso specifico, è stato dimostrato che l'uso della zidovudina nelle donne in gravidanza, e il successivo trattamento dei neonati, riducono la frequenza della trasmissione materno-fetale dell'HIV. Una grande quantità di dati sulle donne in gravidanza trattate con lamivudina o zidovudina indica che non vi è tossicità malformativa (oltre 3000 esiti di esposizione a ciascuno dei due

principi attivi a partire dal primo trimestre di gravidanza, di cui oltre 2000 esiti relativi all'esposizione sia a lamivudina sia a zidovudina). Sulla base della sopra citata grande quantità di dati, nell'uomo il rischio di malformazioni è improbabile.

I principi attivi di Lamivudina e Zidovudina Sandoz possono inibire la replicazione del DNA cellulare e in uno studio condotto nell'animale zidovudina ha dimostrato di essere cancerogena per via transplacentare (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota. Per le pazienti con infezione concomitante da epatite che vengono trattate con medicinali contenenti lamivudina, come Lamivudina e Zidovudina Sandoz, e che successivamente iniziano una gravidanza, deve essere presa in considerazione la possibilità di una recidiva dell'epatite correlata alla sospensione della lamivudina.

Disfunzione mitocondriale: gli analoghi nucleosidici e nucleotidici hanno dimostrato di causare un grado variabile di danno mitocondriale sia *in vivo* che *in vitro*. Sono stati segnalati casi di disfunzione mitocondriale nei neonati HIV-negativi esposti agli analoghi nucleosidici *in utero* e/o dopo la nascita (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento al seno: sia la lamivudina sia la zidovudina sono escrete nel latte materno, a concentrazioni simili a quelle rinvenute nel siero. Come regola generale, si raccomanda che le madri con infezione da HIV non allattino al seno i loro neonati in nessun caso, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità: negli studi condotti nei ratti maschi e femmine, né zidovudina né lamivudina hanno mostrato evidenze di compromissione della fertilità. Non esistono dati relativi al loro effetto sulla fertilità nella donna. Nell'uomo la zidovudina non ha mostrato di influenzare la conta, la morfologia o la motilità spermatica.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sono stati segnalati effetti indesiderati durante la terapia per la patologia da HIV con la lamivudina e la zidovudina, in monoterapia o in associazione. Per molti di questi effetti, non è chiaro se siano correlati alla lamivudina, alla zidovudina o all'ampia gamma di medicinali usati per il trattamento della patologia da HIV, oppure se siano dovuti al decorso della patologia di base.

Poiché Lamivudina e Zidovudina Sandoz contiene lamivudina e zidovudina, si possono prevedere effetti indesiderati del tipo e della gravità associati a ciascuno dei due composti. Non ci sono evidenze di tossicità additiva in seguito alla somministrazione concomitante dei due composti.

Con l'uso degli analoghi nucleosidici sono stati riferiti casi di acidosi lattica, talvolta fatali, di solito associati a grave epatomegalia e steatosi epatica (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con infezione da HIV la terapia antiretrovirale di combinazione è stata associata alla ridistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia), inclusi la perdita di grasso sottocutaneo periferico e facciale, l'aumento del grasso intraddominale e viscerale, l'ipertrofia mammaria e l'accumulo di grasso dorso-cervicale (gobba di bufalo).

La terapia antiretrovirale di combinazione è stata associata ad anomalie metaboliche come ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, insulino-resistenza, iperglicemia e iperlattatemia (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves) 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).

Sono stati segnalati casi di osteonecrosi specialmente nei pazienti con fattori di rischio generalmente riconosciuti, con patologia da HIV in stadio avanzato o esposizione a lungo termine alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). La frequenza di tali casi non è nota (vedere paragrafo 4.4).

Lamivudina

Gli effetti indesiderati considerati almeno possibilmente correlati al trattamento sono elencati di seguito per classificazione per sistemi e organi 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 ($< 1/10.000$). Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Molto raro: aplasia eritrocitaria pura

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, insonnia

Molto raro: neuropatia periferica (o parestesia)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: tosse, sintomi nasali

Patologie gastrointestinali

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

Raro: pancreatite, aumenti dell'amilasi sierica

Patologie epatobiliari

Non comune: aumenti transitori dei livelli 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.

Zidovudina

Il profilo degli effetti indesiderati appare simile sia negli adulti sia negli adolescenti. Gli effetti indesiderati più gravi includono anemia (che può richiedere trasfusioni), neutropenia e leucopenia. Questi insorgono con maggiore frequenza a dosaggi più elevati (1200-1500 mg/die) e nei pazienti con patologia da HIV in fase avanzata (specialmente in caso di scarsa riserva di midollo osseo prima del trattamento), e in particolare nei pazienti con conta delle cellule CD4 inferiore a 100/mm³ (vedere paragrafo 4.4).

L'incidenza di neutropenia è aumentata anche nei pazienti che presentano una bassa conta dei neutrofili o bassi livelli di emoglobina e di vitamina B₁₂ all'inizio della terapia con zidovudina.

Gli effetti indesiderati considerati almeno possibilmente correlati al trattamento sono elencati di seguito, per classificazione per sistemi e organi 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 ($< 1/10.000$). Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia, neutropenia e leucopenia

Non comune: trombocitopenia e pancitopenia (con ipoplasia midollare)

Rara: aplasia eritrocitaria pura

Molto raro: anemia aplastica

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: acidosi lattica in assenza di ipossiemia, anoressia

Disturbi psichiatrici

Raro: ansia e depressione

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Comune: capogiri

Raro: insonnia, parestesia, sonnolenza, perdita della concentrazione mentale, convulsioni

Patologie cardiache

Raro: cardiomiopatia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea

Raro: tosse

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea

Comune: vomito, dolore addominale e diarrea

Non comune: flatulenza

Raro: pigmentazione della mucosa orale, alterazioni del gusto e dispepsia. Pancreatite

Patologie epatobiliari

Comune: aumento dei livelli ematici degli enzimi epatici e della bilirubina

Raro: patologie epatiche, quali grave epatomegalia con steatosi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzione cutanea e prurito

Raro: pigmentazione delle unghie e della pelle, orticaria e sudorazione

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia

Non comune: miopatia

Patologie renali e urinarie

Raro: pollachiuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: malessere

Non comune: febbre, dolore generalizzato e astenia

Raro: brividi, dolore toracico e sindrome simil-influenzale.

I dati disponibili relativi a studi controllati con placebo e condotti in aperto indicano che l'incidenza di nausea e di altri effetti indesiderati clinici segnalati di frequente si riducono in modo consistente nel tempo durante le prime settimane di terapia con zidovudina.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'esperienza nel sovradosaggio con lamivudina/zidovudina è limitata. Non sono stati identificati sintomi e segni specifici in seguito a sovradosaggio acuto con zidovudina o lamivudina, a parte quelli elencati come effetti indesiderati. Non sono stati osservati decessi e tutti i pazienti si sono ristabiliti.

Trattamento

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere monitorato per evidenziare segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8) e, se necessario, deve essere sottoposto al trattamento standard di supporto. Poiché lamivudina è dializzabile, nel trattamento del sovradosaggio può essere usata l'emodialisi continua, sebbene tale pratica non è stata studiata. L'emodialisi e la dialisi peritoneale sembrano avere un effetto limitato sull'eliminazione della zidovudina, ma aumentano l'eliminazione del metabolita glucuronide. Per maggiori dettagli i medici devono fare riferimento alle relative informazioni di prescrizione dei singoli medicinali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per il trattamento dell'infezione da HIV, associazioni.

Codice ATC: J05AR01.

La lamivudina e la zidovudina sono analoghi nucleosidici che esercitano un'attività contro l'HIV. Inoltre, la lamivudina esercita un'attività contro il virus dell'epatite B (HBV). Entrambi i medicinali vengono metabolizzati all'interno delle cellule nelle rispettive porzioni attive lamivudina 5'-trifosfato (TP) e zidovudina 5'-TP. Il loro principale meccanismo d'azione si basa sull'interruzione della catena nucleotidica durante la trascrizione inversa virale. La lamivudina-TP e la zidovudina-TP hanno un'attività inibitoria selettiva nei confronti della replicazione dell'HIV-1 e dell'HIV-2 *in vitro*; la lamivudina è attiva anche verso i ceppi zidovudina-resistenti dell'HIV isolati clinicamente. La lamivudina in associazione con la zidovudina mostra attività sinergica anti-HIV nei confronti degli isolati clinici nelle colture cellulari.

La resistenza dell'HIV-1 alla lamivudina comporta lo sviluppo di una mutazione dell'aminoacido in posizione 184 vicino al sito attivo della trascrittasi inversa virale (RT). Tale variante si verifica 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* indicano che l'uso continuato di lamivudina nel regime antiretrovirale nonostante lo sviluppo della mutazione M184V, può provocare un'attività anti-retrovirale residua (probabilmente in seguito a un'alterata idoneità virale). La rilevanza clinica di tali dati non è stata stabilita. In realtà i dati clinici disponibili sono molto limitati e precludono qualsiasi conclusione attendibile in materia. In ogni caso 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'emergenza della mutazione M184V, deve essere preso in considerazione solo nei casi in cui non siano disponibili altri NRTI attivi.

La resistenza crociata conferita dalla mutazione M184V 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 lamivudina-resistenti. Abacavir mantiene la sua attività antiretrovirale contro i ceppi lamivudina-resistenti dell'HIV-1 che ospitano solo la mutazione M184V. I virus con mutazione M184V della trascrittasi inversa mostrano una diminuzione di 4 volte inferiore nella sensibilità alla didanosina; il significato clinico di queste osservazioni non è noto. I test di sensibilità *in vitro* non sono stati standardizzati e i risultati possono variare a seconda dei fattori metodologici.

La lamivudina mostra bassa citotossicità *in vitro* sui linfociti del sangue periferico, sulle linee cellulari linfocitarie mature e monocitarie-macrofagiche e su una varietà di cellule progenitrici del midollo osseo. La resistenza agli analoghi della timidina (inclusa zidovudina) è stata ben caratterizzata e viene provocata dall'accumulo graduale di più di sei specifiche mutazioni nella trascrittasi inversa dell'HIV ai codoni 41, 67, 70, 210, 215 e 219. I virus acquisiscono una resistenza fenotipica agli analoghi della timidina attraverso la combinazione delle mutazioni ai codoni 41 e 215, oppure mediante l'accumulo di almeno quattro delle sei mutazioni. Queste mutazioni degli analoghi della timidina non provocano da sole elevati livelli di resistenza crociata ad alcun altro analogo nucleosidico, permettendo l'uso successivo di uno qualsiasi degli altri inibitori della trascrittasi inversa disponibili.

Sono due gli schemi di mutazione che conferiscono resistenza a molteplici farmaci: il primo è caratterizzato da mutazioni della trascrittasi inversa dell'HIV ai codoni 62, 75, 77, 116 e 151, e il secondo coinvolge una mutazione T69S più un'inserzione alla sesta coppia di basi nella stessa posizione; questi schemi causano una resistenza fenotipica all'AZT, così come ad altri NRTI disponibili. Ciascuno di questi due schemi di mutazione della resistenza multinucleosidica limita fortemente le future opzioni terapeutiche.

Esperienza clinica

Negli studi clinici, lamivudina in associazione con la zidovudina ha dimostrato di ridurre la carica virale dell'HIV-1 e di aumentare la conta delle cellule CD4. I dati clinici di *end-point* indicano che lamivudina in associazione con la zidovudina provoca una riduzione significativa del rischio di progressione della patologia e della mortalità.

La lamivudina e la zidovudina sono state largamente impiegate come componenti della terapia antiretrovirale di associazione con altri agenti antiretrovirali della stessa classe (NRTI) o di classi differenti (PI, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa).

La terapia antiretrovirale multi-farmacologica contenente lamivudina ha dimostrato di essere efficace nei pazienti mai sottoposti a terapia antiretrovirale, così come nei pazienti con virus contenenti le mutazioni M184V.

Gli studi clinici dimostrano che l'associazione lamivudina più zidovudina ritarda l'insorgenza di isolati zidovudina-resistenti negli individui mai esposti prima a terapia antiretrovirale. I soggetti che ricevono lamivudina e zidovudina con o senza ulteriore terapia antiretrovirale concomitante e che già presentano il virus con la mutazione M184V riscontrano anche un ritardo nell'insorgenza delle mutazioni che conferiscono resistenza alla zidovudina e alla stavudina (mutazioni timidina-analoghe, o TAM).

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

La lamivudina al dosaggio di 100 mg una volta al giorno ha dimostrato di essere efficace anche nel trattamento dei pazienti adulti con infezione cronica da HBV (per i dettagli degli studi clinici vedere le singole informazioni di prescrizione di lamivudina). Tuttavia per il trattamento dell'infezione da HIV solo una dose giornaliera di 300 mg di lamivudina (in associazione con altri agenti antiretrovirali) ha dimostrato di essere efficace.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: la lamivudina e la zidovudina vengono ben assorbite dal tratto gastrointestinale. La biodisponibilità della lamivudina per via orale negli adulti è compresa di norma fra l'80 e l'85%, quella della zidovudina fra il 60 e il 70%.

Uno studio di bioequivalenza ha paragonato il trattamento del medicinale lamivudina e zidovudina con un trattamento a base di compresse di lamivudina da 150mg e di compresse di zidovudina da 300mg assunte simultaneamente. Sono stati studiati anche gli effetti del cibo sulla velocità e il grado di assorbimento. Lo studio ha evidenziato come il trattamento di

pazienti a digiuno con il medicinale lamivudina e zidovudina è bioequivalente a quello con lamivudina 150 mg e zidovudina 300 mg assunti per compresse distinte.

Dopo la somministrazione di una singola dose di lamivudina/zidovudina a volontari sani, i valori medi (CV) della C_{max} della lamivudina e della zidovudina sono stati rispettivamente di 1,6 µg/ml (32%) e 2,0 µg/ml (40%) e i corrispondenti valori di AUC sono stati rispettivamente di 6,1 µg ora/ml (20%) e 2,4 µg ora/ml (29%). La mediana (intervallo) dei valori di t_{max} della lamivudina e della zidovudina sono stati rispettivamente di 0,75 (0,50-2,00) ore e 0,50 (0,25-2,00) ore. Il grado di assorbimento della lamivudina e della zidovudina (AUC_{∞}) e le emivite stimate dopo la somministrazione di lamivudina/zidovudina con il cibo sono state simili a quelle riscontrate nei soggetti a digiuno, anche se la velocità di assorbimento (C_{max} , t_{max}) è diminuito. In base a questi dati, lamivudina/zidovudina può essere somministrata con o senza cibo.

Non si prevede che la somministrazione delle compresse frantumate con una piccola quantità di cibo semi-solido o di liquido influenzi la qualità farmaceutica e pertanto non ci si aspetta un'alterazione dell'effetto clinico. Questa conclusione si basa su dati chimico-fisici e farmacocinetici, i quali presuppongono che il paziente frantumi la compressa, la utilizzi al 100 % e la ingerisca immediatamente.

Distribuzione: gli studi per via endovenosa hanno dimostrato che il volume medio apparente di distribuzione di lamivudina e zidovudina è rispettivamente di 1,3 e 1,6 l/kg. La lamivudina mostra una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosi terapeutiche e un legame limitato alla frazione proteica plasmatica più importante, l'albumina (<36% dell'albumina sierica *in vitro*). Il legame della zidovudina con le proteine plasmatiche è del 34-38%. Non sono prevedibili interazioni con spostamento dei siti di legame con Lamivudina e Zidovudina Sandoz.

I dati mostrano che la lamivudina e la zidovudina penetrano nel sistema nervoso centrale (SNC) e raggiungono il liquido cerebrospinale. I rapporti medi tra le concentrazioni di lamivudina e zidovudina nel liquor e nel siero, 2-4 ore dopo la somministrazione orale, sono stati rispettivamente, di circa 0,12 e 0,5. La reale entità del passaggio nel SNC di lamivudina e il suo rapporto con una qualsiasi efficacia clinica non sono note.

Metabolismo: il metabolismo della lamivudina rappresenta una via di eliminazione minore. La lamivudina è principalmente escreta immodificata per via renale. Le probabilità di interazioni metaboliche di altri farmaci con lamivudina sono scarse, a causa del suo limitato metabolismo epatico (5-10%) e del basso legame plasmatico.

Il 5'-glucuronide di zidovudina è il principale metabolita sia nel plasma sia nelle urine e rappresenta circa il 50-80% della dose somministrata eliminata mediante escrezione renale. La 3'-amino-3'-deossitimidina (AMT) è stata

identificata come metabolita della zidovudina in seguito alla somministrazione per via endovenosa.

Eliminazione: l'emivita di eliminazione osservata per lamivudina è di 5-7 ore. La clearance sistemica media della lamivudina è circa 0,32 l/ora/kg, e prevalentemente renale (>70 %) attraverso il sistema di trasporto dei cationi organici. Gli studi nei pazienti con compromissione renale dimostrano che l'eliminazione della lamivudina è influenzata dalla disfunzione renale. Nei pazienti con clearance della creatinina ≤ 50 ml/min è necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Da studi condotti con la zidovudina per via endovenosa, l'emivita plasmatica terminale media è stata di 1,1 ora e la clearance sistemica media di 1,6 l/ora/kg. La clearance renale della zidovudina è stimata intorno a 0,34 l/ora/kg, il che indica una filtrazione glomerulare e una secrezione tubulare attiva da parte dei reni. Le concentrazioni di zidovudina sono aumentate nei pazienti con insufficienza renale in fase avanzata.

Farmacocinetica nei bambini: nei bambini di età superiore a 5-6 mesi, il profilo farmacocinetico della zidovudina è simile a quello degli adulti. La zidovudina viene ben assorbita dall'intestino e a tutti i livelli di dosaggio studiati negli adulti e nei bambini, la biodisponibilità è compresa tra il 60 e il 74%, con una media del 65%. I livelli di $C_{ss_{max}}$ sono stati 4,45 μM (1,19 $\mu\text{g/ml}$) dopo l'assunzione di una dose di 120 mg di zidovudina (in soluzione)/ m^2 di superficie corporea e 7,7 μM (2,06 $\mu\text{g/ml}$) dopo l'assunzione di 180 mg/ m^2 di superficie corporea. Il dosaggio di 180 mg/ m^2 quattro volte al giorno nei bambini ha prodotto un'esposizione sistemica simile ($AUC_{24 \text{ ore}}$ 40,0 h μM o 10,7 h $\mu\text{g/ml}$) al dosaggio di 200 mg sei volte al giorno negli adulti (40,7 h μM o 10,9 h $\mu\text{g/ml}$).

In sei bambini con infezione da HIV di età compresa fra 2 e 13 anni è stata valutata la farmacocinetica plasmatica di zidovudina mentre i soggetti assumevano 120 mg/ m^2 di zidovudina tre volte al giorno e di nuovo dopo il passaggio a 180 mg/ m^2 due volte al giorno. Le esposizioni sistemiche nel plasma (AUC e C_{max} giornaliere) derivanti dal regime di due somministrazioni al giorno sono apparse equivalenti a quelle derivanti dalla stessa dose totale giornaliera suddivisa in tre somministrazioni [Bergshoeff, 2004].

In generale, la farmacocinetica di lamivudina nei pazienti in età pediatrica è simile a quella negli adulti. Tuttavia la biodisponibilità assoluta (pari a circa il 55-65%) è risultata ridotta nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 12 anni. Inoltre, i valori di clearance sistemica sono stati più elevati nei pazienti pediatrici più giovani e sono diminuiti con l'aumentare dell'età, avvicinandosi ai valori dei pazienti adulti intorno ai 12 anni di età. A causa di queste differenze, la dose raccomandata di lamivudina nei bambini (di età superiore ai tre mesi e di peso inferiore ai 30 kg) è di 4 mg/kg due volte al giorno. Questo dosaggio consente di ottenere una AUC_{0-12} media compresa tra circa 3800 e 5300 ng h/ml. I risultati di studi recenti indicano l'esposizione nei bambini di età inferiore ai 6 anni può essere ridotta di circa il 30% rispetto ad altri gruppi di età. Al momento si attendono ulteriori dati relativi a questo

argomento. Attualmente i dati disponibili non suggeriscono che la lamivudina sia meno efficace in questo gruppo di età.

Farmacocinetica in gravidanza: la farmacocinetica della lamivudina e della zidovudina sono state simili a quelle nelle donne non in gravidanza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli effetti clinicamente rilevanti della lamivudina e della zidovudina in associazione sono anemia, neutropenia e leucopenia.

Mutagenicità e carcinogenicità

Né lamivudina né zidovudina sono risultate mutagene nei test sui batteri ma, con altri analoghi dei nucleosidi, inibiscono la replicazione del DNA cellulare nei test *in vitro* sui mammiferi, come il test sul linfoma di topo.

La lamivudina non ha mostrato alcuna attività genotossica negli studi *in vivo* a dosi che producevano concentrazioni plasmatiche fino a 40-50 volte più elevate dei livelli plasmatici clinici. La zidovudina ha mostrato effetti clastogenici in un test con dosi orali ripetute nel micronucleo di topo. È stato osservato, inoltre, un numero più elevato di rotture cromosomiche nei linfociti del sangue periferico dei pazienti affetti da AIDS che ricevevano il trattamento con la zidovudina.

Uno studio pilota ha dimostrato che la zidovudina viene incorporata all'interno del DNA nucleare dei leucociti dei soggetti adulti, comprese le donne in gravidanza che assumono zidovudina come trattamento dell'infezione da HIV-1 o come prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione virale. La zidovudina è stata anche incorporata all'interno del DNA dei leucociti provenienti dal cordone ombelicale dei neonati nati da madri trattate con zidovudina. Uno studio di genotossicità transplacentare condotto sulle scimmie ha confrontato la zidovudina in monoterapia con l'associazione di zidovudina e lamivudina a livelli di esposizioni equivalenti a quelli umani. Questo studio ha dimostrato che i feti esposti *in utero* all'associazione hanno sofferto di un livello maggiore di incorporazione di analoghi nucleosidici del DNA all'interno di vari organi fetali e evidenziavano un maggior accorciamento dei telomeri rispetto a quanto osservato nei feti esposti alla sola zidovudina. Il significato clinico di questi dati non è noto.

Il potenziale carcinogenico di una associazione di lamivudina e zidovudina non è stato verificato.

Negli studi a lungo termine di carcinogenesi per somministrazione orale sul ratto e sul topo, la lamivudina non ha mostrato alcun potenziale carcinogenico.

Negli studi di carcinogenesi condotti sul ratto e sul topo con zidovudina per via orale, sono stati osservati tumori dell'epitelio vaginale a insorgenza tardiva. Uno studio successivo di carcinogenesi intravaginale ha confermato l'ipotesi che i tumori vaginali sono stati il risultato di una esposizione locale a lungo termine dell'epitelio vaginale dei roditori a elevate concentrazioni di

zidovudina non metabolizzata nelle urine. Non sono comparsi altri tumori correlati a zidovudina in alcuno dei due sessi delle due specie animali.

Sono stati inoltre condotti due studi di carcinogenesi transplacentare sui topi. In uno studio, condotto dal National Cancer Institute degli Stati Uniti, la zidovudina è stata somministrata a femmine di topo in gravidanza, dal giorno 12 al giorno 18 della gestazione, alle dosi massime tollerate. Un anno dopo la nascita si è verificato un aumento dell'incidenza di tumori del polmone, del fegato e dell'apparato riproduttivo femminile della prole esposta al livello di dose più elevato (420 mg/kg di peso corporeo a termine).

In un secondo studio ai topi è stata somministrata zidovudina per 24 mesi a dosi fino a 40 mg/kg, con l'inizio dell'esposizione nel periodo prenatale, al giorno 10 della gestazione. Le osservazioni correlate al trattamento sono state limitate a tumori dell'epitelio vaginale a insorgenza tardiva, riscontrati con incidenza e tempo di insorgenza simili a quelli dello studio standard di carcinogenesi per via orale. Il secondo studio non ha pertanto fornito alcuna evidenza che la zidovudina abbia un effetto cancerogeno transplacentare.

Sebbene la rilevanza clinica di queste osservazioni non sia nota, questi dati suggeriscono che un eventuale rischio carcinogenico nell'uomo è superato dai potenziali benefici clinici.

Tossicologia riproduttiva

Negli studi di tossicità riproduttiva la lamivudina ha dimostrato di causare un incremento delle morti embrionali precoci nel coniglio a esposizioni sistemiche relativamente basse, comparabili a quelle raggiunte nell'uomo, ma non nel ratto, anche a esposizioni sistemiche molto elevate. La zidovudina ha avuto un effetto simile in entrambe le specie, ma solo a esposizioni sistemiche molto elevate. Negli studi sugli animali la lamivudina non si è dimostrata teratogena. A dosi tossiche per la madre, la zidovudina somministrata ai ratti durante l'organogenesi ha provocato un aumento dell'incidenza di malformazioni, ma a dosaggi bassi non è stata osservata alcuna prova di anomalie fetali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Cellulosa microcristallina
Sodio amido glicolato (tipo A)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/Alu

Confezioni (blister da): 10, 20, 28, 30, 60, 90, 120 o 200 compresse rivestite con film

Flacone in HDPE

Confezioni (flacone) da: 60 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 per lo smaltimento

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

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

040542019 - "150 MG/300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL	10
040542021 - "150 MG/300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL	20
040542033 - "150 MG/300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL	28
040542045- "150 MG/300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL	30
040542058 - "150 MG/300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL	60
040542060 - "150 MG/300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL	90
040542072 - "150 MG/300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL	120
040542084 - "150 MG/300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL	200
040542096 - "150 MG/300 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" COMPRESSE IN FLACONE HDPE	60

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

Marzo 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco