

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lamivudina e Zidovudina Mylan 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 paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse rivestite con film sono biconvesse, a forma di capsula, di colore da bianco a biancastro, con impresso "M" sul lato sinistro della linea di incisione e "103" sul lato destro, su un lato della compressa, e con impressa una linea di frattura sul lato opposto.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lamivudina e Zidovudina Mylan 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.

Posologia

Adulti e adolescenti di peso almeno pari ad almeno 30 kg

La dose raccomandata di Lamivudina e Zidovudina Mylan è una compressa due volte al giorno.

Bambini di peso compreso fra 21 kg e 30 kg

La dose orale raccomandata di Lamivudina e Zidovudina Mylan è mezza compressa assunta al mattino e una compressa intera assunta alla sera.

Bambini di peso compreso fra 14 kg e 21 kg

La dose orale raccomandata di Lamivudina e Zidovudina Mylan è mezza compressa due volte al giorno.

Il regime posologico per pazienti in età pediatrica 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 fra 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 Mylan 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 Mylan o la riduzione della dose, sono disponibili preparazioni a base di lamivudina e zidovudina separate in compresse/capsule e in soluzione orale.

Danno renale

Nei pazienti con danno 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). Il medico deve 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 è significativamente alterata 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. Il medico deve fare riferimento alle relative informazioni di prescrizione dei singoli medicinali.

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 o se la conta dei neutrofili scende al di sotto di $1,0 \times 10^9/l$ (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Poiché non è possibile l'aggiustamento della posologia di Lamivudina e Zidovudina Mylan, devono essere usate preparazioni separate di zidovudina e lamivudina. Il medico deve fare riferimento alle relative informazioni di prescrizione dei singoli medicinali.

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.

Modo di somministrazione

Uso orale

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

Al fine di garantire la somministrazione dell'intera dose, la/e compressa/e deve/ono preferibilmente essere deglutita/e senza essere rotta/e. Per i pazienti che non sono in grado di deglutire le compresse, queste 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 ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha 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.

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 di Lamivudina e Zidovudina Mylan.

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 il medico deve far 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 Mylan o qualsiasi altra terapia antiretrovirale possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche ed 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.

Reazioni ematologiche avverse

Ci si può attendere che nei pazienti in trattamento con zidovudina si verifichino anemia, neutropenia e leucopenia (di solito secondaria alla neutropenia). Queste reazioni si verificano con maggior frequenza ai dosaggi più alti di zidovudina (1200 - 1500 mg/die) e in pazienti con una scarsa riserva di tessuto midollare prima del trattamento, in particolar modo in quelli con patologia da HIV in fase avanzata. Pertanto, nei pazienti che ricevono Lamivudina e Zidovudina Mylan 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, si raccomanda generalmente di effettuare i controlli ematologici almeno ogni due settimane per i primi tre mesi di terapia ed 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 uno-tre mesi.

Inoltre, può essere richiesto un aggiustamento della posologia della zidovudina se si verificano anemia grave e mielosoppressione durante il trattamento con Lamivudina e Zidovudina Mylan, o nei pazienti con preesistente compromissione midollare, ad es. emoglobina <9 g/dl ($5,59$ mmol/l) o conta dei neutrofili $<1,0 \times 10^9 /l$ (vedere paragrafo 4.2). Poiché non è possibile un aggiustamento della posologia di Lamivudina e Zidovudina Mylan, devono essere impiegate preparazioni separate di zidovudina e lamivudina. Il medico deve far 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. Il trattamento con Lamivudina e Zidovudina Mylan deve essere interrotto immediatamente se si verificano segni clinici, sintomi, o anomalie di laboratorio indicativi di pancreatite.

Acidosi lattica: Con l'uso di analoghi nucleosidici è stata segnalata acidosi lattica di solito associata ad 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 di appetito, perdita di peso, sintomi respiratori (respirazione accelerata e/o profonda) o sintomi neurologici (compresa debolezza motoria).

L'acidosi lattica presenta un'alta 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 molti 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 donne obese) con epatomegalia, epatite od altri noti fattori di rischio di patologia epatica e 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 seguiti.

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. Sono stati segnalati casi di disfunzione mitocondriale in neonati HIV-negativi esposti agli analoghi nucleosidici *in utero* e/o dopo la nascita; questi riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse segnalate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi metabolici (iperlattatemia e iperlipasemia). Queste reazioni sono state spesso transitorie. Raramente sono stati segnalati disturbi neurologici a insorgenza ritardata (ipertonia, convulsioni, comportamenti anomali). 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 di eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Queste osservazioni non hanno effetto sulle attuali linee guida nazionali di impiego della terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza per prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Lipoatrofia

Il trattamento con zidovudina è stato associato con la perdita del grasso sottocutaneo che è stato collegato alla tossicità mitocondriale. L'incidenza e la gravità della lipoatrofia sono legate all'esposizione cumulativa. Questa perdita di grasso che risulta più evidente nel viso, negli arti e nei glutei, può non essere reversibile quando si passa ad un regime terapeutico privo di zidovudina. I pazienti devono essere regolarmente valutati per i segni di lipoatrofia durante la terapia con zidovudina e con medicinali contenenti zidovudina. Qualora vi sia il sospetto di sviluppo di lipoatrofia, si deve passare ad un regime terapeutico alternativo.

Peso e parametri metabolici

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

Sindrome da riattivazione immunitaria

In 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 residuali 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 le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (spesso indicata come PCP). Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario. Patologie autoimmuni (come la malattia di Graves e epatite autoimmune) si sono verificate nell'ambito della riattivazione immunitaria; tuttavia, il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Patologia epatica

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

La sicurezza e l'efficacia della 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 di combinazione antiretrovirale 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 Mylan 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, dal momento che la sospensione della lamivudina può provocare un'esacerbazione acuta dell'epatite.

I pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, compresa 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 patologia epatica, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la sospensione del trattamento.

Co-infezione da virus dell'epatite C

L'uso concomitante di ribavirina con zidovudina non è raccomandato a causa dell'aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.5).

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.

Lamivudina e Zidovudina Mylan non deve essere assunto in associazione ad altri medicinali contenenti lamivudina o medicinali contenenti emtricitabina.

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

Lamivudina e Zidovudina Mylan contiene sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

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

La zidovudina è metabolizzata principalmente dagli enzimi UGT; la co-somministrazione 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 co-somministrazione di lamivudina con inibitori degli OCT o con farmaci nefrotossici può aumentare l'esposizione alla lamivudina.

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

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

Medicinali 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.	Associazione non raccomandata.
Stavudina/Zidovudina	L'antagonismo <i>in vitro</i> dell'attività anti-HIV tra stavudina e zidovudina può determinare una riduzione dell'efficacia di entrambi i farmaci.	

Medicinali anti-infettivi		
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/zidovudina e claritromicina.
Claritromicina/Zidovudina (500 mg due volte al giorno / 100 mg ogni 4 ore)	Zidovudina AUC ↓ 12%	
Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Lamivudina (160 mg/800 mg una volta al giorno per 5 giorni/ 300 mg in dose singola)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ sulfametossazolo: AUC ↔ (inibizione dei trasportatori dei cationi organici)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di lamivudina/zidovudina, a meno che il paziente non abbia compromissione renale (vedere paragrafo 4.2). Qualora sia necessaria la co-somministrazione con co-trimossazolo, i pazienti devono essere clinicamente monitorati. Alte dosi 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.
Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Zidovudina	Interazione non studiata.	
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 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.	

Fenitoina/Zidovudina	Fenitoina AUC ↑↓	Monitorare le concentrazioni di fenitoina.
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. Sono improbabili interazioni clinicamente significative. La ranitidina viene eliminata solo in parte dal sistema di trasporto renale dei cationi organici.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Ranitidina/Zidovudina	Interazione non studiata.	
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.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Cimetidina/Zidovudina	Interazione non studiata.	
Citotossici		
Cladribina/Lamivudina	Interazione non studiata. In vitro lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare di cladribina portando ad un potenziale rischio di perdita di efficacia di 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.	

Metadone/Zidovudina (da 30 a 90 mg una volta al giorno / 200 mg ogni 4 ore)	Zidovudina AUC ↑43% Metadone AUC ↔	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 del metadone; talvolta può essere richiesta una rititolazione del metadone.
---	---------------------------------------	---

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/2mg/kg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑106% (inibizione dell'UGT)	

MISCELLANEA

<u>Soluzione di sorbitolo (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Lamivudina</u>	<u>Singola dose di 300 mg di lamivudina soluzione orale</u> <u>Lamivudina:</u> <u>AUC ↓ 14%; 32%; 36%</u> <u>Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.</u>	<u>Quando possibile, evitare la co-somministrazione cronica di lamivudina con medicinali contenenti sorbitolo o altri poli-alcoli ad azione osmotica o alcoli monosaccaridici (per esempio xilitolo, mannitolo, lactitolo, maltitolo). Qualora la co-somministrazione cronica non possa essere evitata, prendere in considerazione un monitoraggio più frequente della carica virale dell'HIV-1.</u>
---	---	--

Abbreviazioni: ↑ = aumento; ↓ = riduzione; ↔ = nessuna alterazione significativa; AUC = area sotto la curva della concentrazione in funzione del tempo; Cmax = massima concentrazione osservata; CL/F=clearance orale apparente.

E' stato segnalato un peggioramento dell'anemia dovuto a ribavirina quando zidovudina è stata inclusa nel regime di trattamento dell'HIV, sebbene l'esatto meccanismo non sia ancora stato stabilito. Non è raccomandato l'uso concomitante di ribavirina con zidovudina dato l'aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4).

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

Il trattamento concomitante, in special modo la terapia acuta, con medicinali potenzialmente nefrotossici o mielosoppressivi (ad es. pentamidina sistemica, dapsonsone, pirimetamina, cotrimossazolo, 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 Mylan ed uno qualsiasi di questi medicinali, ulteriore cautela deve essere posta nel monitoraggio della funzionalità renale e dei parametri ematologici e, se richiesto, deve essere ridotto il dosaggio di uno o più agenti. Dati limitati, relativi a 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 in 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 così come l'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 (più di 3000 esiti di esposizioni a ciascuno dei due principi attivi dal primo trimestre di gravidanza di cui oltre 2000 esiti riguardavano esposizioni sia a lamivudina sia a zidovudina). Sulla base della menzionata grande quantità di dati, nell'uomo il rischio di malformazioni è improbabile.

I principi attivi di Lamivudina e Zidovudina Mylan possono inibire la replicazione del DNA cellulare e in uno studio nell'animale la 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/zidovudina 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 in neonati HIV-negativi esposti agli analoghi nucleosidici in utero e/o dopo la nascita (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento al seno

Sia la lamivudina che la zidovudina sono escrete nel latte materno in concentrazioni simili a quelle ritrovate nel siero.

Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio in trattamento per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina nei lattanti allattati al seno da madri in trattamento per l'HIV sono molto basse (meno del 4% delle concentrazioni sieriche materne) e progressivamente diminuiscono a livelli non rilevabili quando i lattanti allattati al seno raggiungono le 24 settimane di età. Non esistono dati disponibili sulla sicurezza di lamivudina quando somministrata a bambini di età inferiore a tre mesi.

Dopo somministrazione di una singola dose di 200 mg di zidovudina a donne con infezione da HIV, la concentrazione media di zidovudina era simile nel latte materno e nel siero.

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 evidenza di compromissione della fertilità. Non esistono dati relativi al loro effetto sulla fertilità nella donna.

Nell'uomo la zidovudina non ha mostrato di interferire sul numero, sulla morfologia e sulla motilità degli spermatozoi.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sono state segnalate reazioni avverse durante la terapia per la patologia da HIV con la lamivudina e con la zidovudina, in monoterapia o in associazione. Per molti di questi eventi, 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 dovute al decorso della patologia di base.

Poiché Lamivudina e Zidovudina Mylan contiene lamivudina e zidovudina, si possono prevedere reazioni avverse del tipo e della gravità associate a ciascuno dei due composti. Non vi sono evidenze di tossicità additiva a seguito della concomitante somministrazione dei due composti.

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

Il trattamento con zidovudina è stato associato alla perdita del grasso sottocutaneo che risulta più evidente nel viso, negli arti e nei glutei. I pazienti in trattamento con Lamivudina e Zidovudina Mylan devono essere frequentemente esaminati e interrogati per i segni di lipoatrofia. Qualora si riscontri tale sviluppo, il trattamento con Lamivudina e Zidovudina Mylan non deve essere continuato (vedere paragrafo 4.4).

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

In 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 residuali (vedere paragrafo 4.4). Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves e 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).

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

Lamivudina

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Molto raro: aplasia eritrocitaria pura.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: acidosi lattica

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, insonnia.

Molto raro: neuropatia periferica (o parestesie).

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 delle reazioni avverse appare simile sia negli adulti sia negli adolescenti. Le reazioni avverse più gravi includono anemia (che può richiedere trasfusioni), neutropenia e leucopenia. Questi insorgono più frequentemente ai dosaggi maggiori (1200 - 1500 mg/die) ed in pazienti con patologia da HIV in fase avanzata (specialmente in caso di scarsa riserva di midollo osseo antecedente al trattamento) e particolarmente in pazienti con numero di cellule CD4 inferiore a $100/\text{mm}^3$ (vedere paragrafo 4.4).

L'incidenza della neutropenia è aumentata anche nei pazienti che presentano basse conte dei neutrofili, bassi livelli di emoglobina e di vitamina B12 all'inizio della terapia con zidovudina.

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento sono elencate di seguito per classificazione per sistemi e organi e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$). All'interno 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).

Raro: 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: capogiro.

Raro: insonnia, parestesie, 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, dolori addominali e diarrea.

Non comune: flatulenza.

Raro: pigmentazione della mucosa orale, disgeusia 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 eventi avversi clinici frequentemente segnalati si riducono consistentemente 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

C'è un'esperienza limitata di sovradosaggio con Lamivudina e Zidovudina Mylan.

Sintomi

Non sono stati identificati sintomi e segni specifici in seguito a sovradosaggio acuto con zidovudina o lamivudina, se si escludono quelli indicati 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 ad adeguato trattamento standard di supporto. Poiché la lamivudina è dializzabile, nel trattamento del sovradosaggio può essere usata l'emodialisi continua, sebbene tale pratica non è stata studiata. L'emodialisi e la dialisi peritoneale sembrano avere effetti limitati sull'eliminazione della zidovudina, ma aumentano l'eliminazione del metabolita glucuronide. Per maggiori dettagli il medico deve far riferimento alle relative informazioni di prescrizione dei singoli medicinali.

5. PROPRIETA' 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 hanno attività contro l'HIV. In aggiunta la lamivudina ha attività contro il virus dell'epatite B (HBV). Entrambi i medicinali sono metabolizzati all'interno delle cellule nelle parti attive lamivudina 5'- trifosfato (TP) e zidovudina 5'- TP, rispettivamente. Il loro principale meccanismo d'azione è basato sull'interruzione della catena nucleotidica durante la trascrizione inversa virale. La lamivudina-TP e la zidovudina-TP hanno un'attività inibitoria selettiva verso la replicazione dell'HIV-1 e dell'HIV-2 *in vitro*; la lamivudina è attiva anche verso i ceppi zidovudina-resistenti dell'HIV isolati clinicamente. Non è stato osservato alcun effetto antagonista *in vitro* con lamivudina e altri antiretrovirali (agenti testati:

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

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 presenta sia *in vitro* sia nei pazienti con infezione da HIV-1 trattati con una terapia antiretrovirale contenente lamivudina. I virus con mutazione M184V presentano una sensibilità alla lamivudina estremamente ridotta e mostrano una diminuita capacità replicativa virale *in vitro*. Studi *in vitro* indicano che isolati di virus resistenti alla zidovudina possono diventare sensibili alla zidovudina qualora essi acquisiscano simultaneamente resistenza alla lamivudina. La rilevanza clinica di tali osservazioni rimane, tuttavia, non ben definita.

I dati *in vitro* indicano che l'uso continuato della lamivudina nel regime anti-retrovirale, nonostante lo sviluppo della mutazione M184V, può provocare una residua attività anti-retrovirale (probabilmente a seguito di una alterata idoneità 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'emergenza 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 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 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 e alla zalcitabina; 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 (in cui è compresa la zidovudina), è stata ben caratterizzata ed è conferita 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 la resistenza fenotipica agli analoghi della timidina attraverso la combinazione delle mutazioni ai codoni 41 e 215, ovvero attraverso l'accumulo di almeno quattro delle sei mutazioni. Queste mutazioni degli analoghi della timidina non provocano da sole alti livelli di resistenza crociata ad altri nucleosidici permettendo un impiego successivo di altri inibitori disponibili della trascrittasi inversa.

Sono due i patterns di mutazioni che conferiscono resistenza a molti 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; essi portano a resistenza fenotipica all'AZT così come ad altri NRTI disponibili. Entrambi questi due patterns di mutazioni conferiscono resistenza multipla agli analoghi nucleosidici e rappresentano una evidente limitazione per future opzioni terapeutiche.

Esperienza 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 di end-point

indicano che la lamivudina in associazione con la zidovudina porta ad una riduzione significativa del rischio di progressione della patologia e di 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 terapie antiretrovirali, così come nei pazienti che si presentano con virus contenenti le mutazioni M184V.

Gli studi clinici evidenziano che la lamivudina associata alla zidovudina ritarda l'insorgenza di isolati resistenti alla zidovudina negli individui mai esposti prima a terapia antiretrovirale. I soggetti che ricevono lamivudina e zidovudina con o senza terapie antiretrovirali concomitanti aggiuntive 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 TAMs).

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 anche di essere efficace per il trattamento dei pazienti adulti con infezione cronica da HBV (per i dettagli degli studi clinici vedere le singole informazioni di prescrizione relative). 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 affetti da HIV con infezione concomitante da HBV.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Uno studio di bioequivalenza ha confrontato la combinazione lamivudina/zidovudina con la lamivudina 150 mg e la zidovudina 300 mg assunte insieme. È stato anche studiato l'effetto del cibo sulla velocità ed il grado di assorbimento. Lamivudina/zidovudina si è dimostrato bioequivalente alla lamivudina 150 mg ed alla zidovudina 300 mg, somministrate in compresse separate, nei soggetti a digiuno.

Dopo la somministrazione di una singola dose di lamivudina/zidovudina in volontari sani, i valori medi (CV) della C_{max} della lamivudina e della zidovudina sono stati di 1,6 mcg/ml (32%) e 2,0 mcg/ml (40%), rispettivamente e i corrispondenti valori di AUC sono stati 6,1 mcg ora/ml (20%) e 2,4 mcg ora/ml (29%), rispettivamente. La mediana (intervallo) dei valori di t_{max} della lamivudina e della zidovudina è stata di 0,75 (0,50 - 2,00) ore e 0,50 (0,25 - 2,00) ore, rispettivamente. Il grado di assorbimento della lamivudina e della zidovudina (AUC_{∞}) e le stime dell'emivita dopo somministrazione di lamivudina/zidovudina con il cibo sono state simili quando confrontate con i

sogetti a digiuno, benchè la velocità di assorbimento (C_{max} , t_{max}) fosse ridotta. In base a questi dati Lamivudina e Zidovudina Mylan può essere somministrato con o senza cibo.

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

Distribuzione

Il volume medio apparente di distribuzione della lamivudina e della zidovudina, misurato negli studi per via endovenosa, è di 1,3 e 1,6 litri/kg, rispettivamente. La lamivudina mostra una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosi terapeutiche ed un limitato legame 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 Mylan.

I dati mostrano che la lamivudina e la zidovudina penetrano nel sistema nervoso centrale (SNC) e raggiungono il liquido cerebrospinale. I rapporti medi tra la concentrazione della lamivudina e della zidovudina nel liquor e nel siero, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, sono stati di circa 0,12 e 0,5, rispettivamente. Non è nota la reale entità del passaggio nel SNC della lamivudina ed il suo rapporto con una eventuale efficacia clinica.

Biotrasformazione

Il metabolismo della lamivudina rappresenta una via di eliminazione minore. La lamivudina è principalmente escreta immodificata per via renale. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10%) e del basso legame nel plasma, è ridotta la probabilità di interazioni metaboliche di altri farmaci con la lamivudina.

Il 5'-glucuronide della zidovudina è il maggiore metabolita sia nel plasma sia nelle urine e rappresenta circa il 50-80% della dose somministrata eliminata attraverso l'escrezione renale. La 3'-amino-3'-deossitimidina (AMT) è stata identificata come metabolita della zidovudina a seguito della somministrazione per via endovenosa.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione osservata per la lamivudina è di 5-7 ore. La clearance sistemica media della lamivudina è circa 0,32 litri/ora/kg, e prevalentemente (>70%) renale attraverso il sistema di trasporto dei cationi organici. Gli studi nei pazienti con compromissione renale mostrano 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 era di 1,1 ora e la clearance sistemica media di 1,6 litri/ora/kg. La clearance renale della zidovudina è valutata intorno a 0,34 litri/ora/kg, e ciò indica una filtrazione glomerulare e 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 negli adulti. La zidovudina è ben assorbita dall'intestino e a tutti i livelli di dosaggio studiati negli adulti e nei bambini, la biodisponibilità era fra 60 e 74% con una media di 65%. I livelli di

$C_{ss_{max}}$ erano 4,45 mcM (1,19 mcg/ml) dopo l'assunzione di 120 mg di zidovudina (in soluzione)/m² di superficie corporea e 7,7 mcM (2,06 mcg/ml) dopo l'assunzione di 180 mg/m² di superficie corporea. Il dosaggio di 180 mg/m² quattro volte al giorno nei bambini ha prodotto un'esposizione sistemica simile (24 ore AUC 40,0 h mcM o 10,7 h mcg/ml) al dosaggio di 200 mg sei volte al giorno negli adulti (40,7 h mcM o 10,9 h mcg/ml).

In sei bambini con infezione da HIV di età compresa fra 2 e 13 anni, sono state valutate le farmacocinetiche plasmatiche di zidovudina mentre i soggetti assumevano 120 mg/m² di zidovudina tre volte al giorno e successivamente dopo il passaggio a 180 mg/m² 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 (circa 55-65%) risultava ridotta nei pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni. Inoltre, i valori di clearance sistemica erano più elevati nei pazienti pediatrici più giovani e diminuivano con l'aumentare dell'età, avvicinandosi, intorno ai 12 anni di età, ai valori dei pazienti adulti. Date queste differenze, la dose raccomandata di lamivudina nei bambini (di età superiore ai tre mesi e di peso inferiore ai 30 kg) è 4 mg/kg due volte al giorno. Questo dosaggio consentirà di ottenere una AUC₀₋₁₂ media che oscilla tra circa 3.800 e 5.300 ng h/ml. Risultati di studi recenti indicano che si può ridurre l'esposizione nei bambini di età inferiore ai 6 anni di circa il 30% in confronto ad altri gruppi di età. Al momento si attendono ulteriori dati a supporto di tale osservazione. I dati attualmente disponibili non suggeriscono che la lamivudina sia meno efficace in tale gruppo di età.

Farmacocinetica in gravidanza

Le farmacocinetiche della lamivudina e della zidovudina erano simili a quelle nelle donne non gravide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Mutagenicità e carcinogenicità

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

La lamivudina non ha dimostrato alcuna attività genotossica negli studi *in vivo* a dosi che producono concentrazioni plasmatiche fino a 40-50 volte più alte dei livelli plasmatici in ambito clinico. La zidovudina ha mostrato effetti clastogenici nel test del micronucleo in un test con dosi orali ripetute nel micronucleo di topo. Si è osservato, inoltre, un più alto numero di rotture cromosomiche nei linfociti del sangue periferico di pazienti con 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 di soggetti adulti incluse 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 viene anche incorporata nel 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 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* all'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.

Non è stato verificato il potenziale cancerogenico di una associazione di lamivudina e zidovudina.

Negli studi a lungo termine di cancerogenesi per somministrazione orale nei ratti e nei topi, la lamivudina non ha mostrato potenziale cancerogeno.

In studi di cancerogenesi nei topi e nei ratti con somministrazione orale di zidovudina, sono stati osservati tumori dell'epitelio vaginale a comparsa tardiva. Uno studio successivo di cancerogenesi intravaginale ha confermato l'ipotesi che i tumori vaginali erano il risultato di una esposizione locale a lungo termine dell'epitelio vaginale dei roditori a elevate concentrazioni di zidovudina non metabolizzata nelle urine. Non vi erano altri tumori correlati a zidovudina in alcuno dei due sessi delle due specie animali.

Inoltre sono stati condotti sui topi due studi di cancerogenesi transplacentare. In uno studio condotto dal National Cancer Institute degli Stati Uniti, è stata somministrata zidovudina alle dosi massime tollerate a femmine di topo gravide dal 12° al 18° giorno di gestazione. Un anno dopo la nascita, c'è stato 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 10° giorno della gestazione. Le osservazioni collegate al trattamento erano limitate a tumori dell'epitelio vaginale a comparsa tardiva, riscontrati con incidenza e un tempo di insorgenza simili a quelli dello studio standard di cancerogenesi orale. Il secondo studio pertanto, non ha fornito prove che la zidovudina abbia un effetto cancerogeno transplacentare.

Benchè la rilevanza clinica di queste osservazioni non sia conosciuta, questi dati suggeriscono che il rischio di cancerogenesi nell'uomo venga superato dal potenziale beneficio clinico.

Negli studi di tossicità della riproduzione la lamivudina ha dimostrato di causare un incremento delle morti embrionali precoci nel coniglio ad esposizioni sistemiche relativamente basse comparabili a quelle ottenute nell'uomo ma non nel ratto anche ad esposizioni sistemiche molto alte. La zidovudina ha avuto un effetto simile in entrambe le specie ma solo ad esposizioni sistemiche molto alte. La lamivudina non si è dimostrata teratogena negli studi animali. Alle dosi tossiche per la madre, la zidovudina somministrata ai ratti durante l'organogenesi ha comportato un incremento nell'incidenza delle malformazioni, ma non è stata osservata alcuna evidenza di anomalie fetali a dosaggi bassi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460)

Silice colloidale anidra (E551)

Sodio amido glicolato

Magnesio stearato (E572)

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Glicole propilenico (E1520)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

Dopo prima apertura: 60 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVdC-PVC/foglio di alluminio.

Flacone HDPE e tappo PP

Lamivudina e Zidovudina Mylan è disponibile in:

Confezioni da (blister): 30, 60, 60 x 1 (blister monodose), 100 e 200 compresse

Confezioni da (flacone): 60 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

041389014 - "150 Mg/300 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister
Pvdc-Pvc/Al

041389026 - "150 Mg/300 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In Blister
Pvdc-Pvc/Al

041389038 - "150 Mg/300 Mg Compresse Rivestite Con Film" 100 Compresse In Blister
Pvdc-Pvc/Al

041389040 - "150 Mg/300 Mg Compresse Rivestite Con Film" 200 Compresse In Blister
Pvdc-Pvc/Al

041389053 - "150 Mg/300 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60 Compresse In
Flacone Hdpe

041389065 - "150 Mg/300 Mg Compresse Rivestite Con Film" 60x1 Compresse In Blister Pvc-
Pvdc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Ottobre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco