

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lamivudina Accord 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lamivudina.

Eccipiente con effetto noto: Isomalto (Farm. Eur.).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa color rosa a forma di capsula, compresse rivestite con film, biconvessa, con una dimensione 12,00 x 6,00 mm, con '37' impresso su un lato e 'I' sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lamivudina Accord è indicato per il trattamento dell'epatite cronica B nei pazienti adulti con:

- malattia epatica compensata con evidenza di attiva replicazione virale, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva del fegato e/o fibrosi. L'inizio del trattamento con lamivudina deve essere considerato solo quando non sia disponibile o appropriato l'impiego di un agente antivirale alternativo con una maggiore barriera genetica alla resistenza (vedere paragrafo 5.1).
- malattia epatica scompensata in associazione con un secondo agente senza resistenza crociata a lamivudina (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Lamivudina Accord deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'epatite cronica B.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di Lamivudina Accord è di 100 mg una volta al giorno.

Nei pazienti con malattia epatica scompensata, lamivudina deve essere sempre usata in associazione con un secondo agente antivirale senza resistenza crociata a lamivudina per ridurre il rischio di resistenza ed ottenere una rapida soppressione virale.

Durata del trattamento

La durata ottimale del trattamento non è nota

- nei pazienti con epatite B cronica (CHB) HBeAg positiva senza cirrosi, il trattamento deve essere somministrato per almeno 6-12 mesi dopo che la sierconversione HBeAg (scomparsa di HBeAg e HBV DNA con rilevazione di HBeAb) è stata confermata, per limitare il rischio di ricaduta virologica o fino alla sierconversione HBsAg o se si verifica perdita di efficacia (vedere paragrafo 4.4). I livelli sierici di ALT e HBV DNA devono essere monitorati regolarmente dopo la sospensione del trattamento per rilevare ogni ricaduta virologica tardiva.
- nei pazienti con CHB HBeAg negativa (mutanti pre-core) senza cirrosi, il trattamento deve essere somministrato almeno fino alla sierconversione HBs o se vi è evidenza di perdita di efficacia. Con il trattamento prolungato si raccomanda un regolare controllo per confermare che la continuazione della terapia scelta rimanga appropriata per il paziente.
- nei pazienti con malattia epatica scompensata o cirrosi e in quelli sottoposti a trapianto di fegato non è raccomandata la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Se lamivudina viene interrotta, i pazienti devono essere periodicamente controllati allo scopo di evidenziare una epatite recidivante (vedere paragrafo 4.4).

Resistenza clinica

Nei pazienti con CHB, sia HBeAg positiva che HBeAg negativa, lo sviluppo del mutante YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato) dell'HBV può portare ad una diminuita risposta terapeutica a lamivudina, evidenziata da un aumento dell'HBV DNA e di ALT rispetto ai precedenti livelli in corso di trattamento. Per ridurre il rischio di resistenza nei pazienti trattati con lamivudina in monoterapia deve essere presa in considerazione un passaggio a/o l'aggiunta di un agente alternativo senza resistenza crociata a lamivudina, sulla base delle linee guida terapeutiche qualora l'HBV DNA sierico rimanga rilevabile a 24 settimane o oltre di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Per il trattamento dei pazienti con co-infezione da HIV e che ricevono contestualmente, o stanno per ricevere la terapia con lamivudina o l'associazione lamivudina/zidovudina, deve essere mantenuta la dose di lamivudina prescritta per l'infezione da HIV (in genere 150 mg due volte al giorno in associazione con altri antiretrovirali).

Popolazioni speciali

Danno renale

Nei pazienti con danno renale da moderato a grave, le concentrazioni di lamivudina nel siero (AUC) sono aumentate a causa della ridotta clearance renale. Il dosaggio deve pertanto essere ridotto nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/minuto. Se sono richieste dosi inferiori ai 100 mg, si deve impiegare la soluzione orale di Lamivudina (vedere Tabella 1 seguente).

Tabella 1: Dosaggio di Lamivudina nei pazienti con clearance renale ridotta.

Clearance della creatinina ml/min	Dose iniziale di lamivudina soluzione orale *	Dose di mantenimento una volta al giorno
> 30 - < 50	20 ml (100 mg)	10 ml (50 mg)
> 15 - < 30	20 ml (100 mg)	5 ml (25 mg)
> 5 - < 15	7 ml (35 mg)	3 ml (15 mg)
< 5	7 ml (35 mg)	2 ml (10 mg)

* Lamivudina soluzione orale contenente 5 mg/ml di lamivudina.

I dati disponibili in pazienti sottoposti ad emodialisi intermittente (per una durata inferiore o uguale a 4 ore di dialisi 2-3 volte a settimana) indicano che dopo la riduzione della dose iniziale di lamivudina per

compensare la clearance della creatinina, durante la dialisi non è necessaria nessun'altra modifica di dosaggio.

Compromissione epatica

I dati ottenuti nei pazienti con compromissione epatica, compresi quelli con malattia epatica avanzata in attesa di trapianto, mostrano che la farmacocinetica di lamivudina non è significativamente influenzata da disfunzioni epatiche. In base a tali dati, non è necessario un aggiustamento della posologia nei pazienti con compromissione epatica a meno che non sia accompagnata a danno renale.

Anziani

Nei pazienti anziani il normale invecchiamento accompagnato dal declino della funzionalità renale non ha alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione a lamivudina, se si escludono i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Lamivudina Accord nei neonati, nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono descritti nei paragrafi 4.4 e 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Uso orale

Lamivudina Accord può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Riacutizzazione dell'epatite

Riacutizzazione durante il trattamento

Le riacutizzazioni spontanee dell'epatite cronica B sono relativamente comuni e sono caratterizzate da aumenti transitori di ALT nel siero. Dopo l'inizio della terapia antivirale, ALT del siero può aumentare in alcuni pazienti mentre i livelli sierici di HBV DNA diminuiscono. Nei pazienti con malattia epatica compensata questi aumenti di ALT del siero in generale non sono stati accompagnati da un aumento delle concentrazioni della bilirubina sierica o da segni di scompenso epatico.

Con una terapia prolungata sono state identificate sub-popolazioni virali HBV con ridotta suscettibilità a lamivudina (mutante YMDD dell'HBV). In alcuni pazienti lo sviluppo del mutante YMDD dell'HBV può portare a riacutizzazione dell'epatite evidenziata soprattutto da innalzamento dei valori sierici di ALT e ricomparsa dell'HBV DNA (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con presenza del mutante YMDD dell'HBV si deve considerare un passaggio a/o l'aggiunta di un agente alternativo senza resistenza crociata a lamivudina sulla base delle linee guida terapeutiche (vedere paragrafo 5.1).

Riacutizzazione dopo la sospensione del trattamento

Riacutizzazione acuta dell'epatite è stata osservata nei pazienti che avevano sospeso la terapia per l'epatite B ed era in generale evidenziata dall'innalzamento dei valori sierici di ALT e dalla ricomparsa dell'HBV-DNA. Negli studi controllati di fase III con nessun trattamento attivo di follow-up, l'incidenza dell'innalzamento dei valori sierici di ALT dopo trattamento (più di tre volte rispetto ai valori basali) è stata maggiore nei pazienti trattati con lamivudina (21%) rispetto a quelli che ricevevano il placebo (8%). Tuttavia, la percentuale di pazienti che avevano avuto aumenti dopo il trattamento associati con

incrementi della bilirubina è stata più bassa e simile in entrambi i gruppi di trattamento (vedere la Tabella 3 nel paragrafo 5.1). Per i pazienti trattati con lamivudina la maggior parte dell'innalzamento dei valori sierici di ALT dopo trattamento si è verificata tra le 8 e le 12 settimane dopo il trattamento. La maggior parte degli eventi è risultata essere autolimitante, tuttavia si sono osservati alcuni decessi. Se Lamivudina Accord viene sospeso, i pazienti devono essere periodicamente monitorati sia a livello clinico che attraverso la valutazione di test sierici di funzionalità epatica (livelli di ALT e bilirubina) per almeno quattro mesi, e in seguito come previsto dalla pratica clinica.

Riacutizzazione nei pazienti con cirrosi scompensata

Coloro che subiscono il trapianto e i pazienti con cirrosi scompensata corrono maggior rischio di replicazione virale attiva. A causa di una ridotta funzionalità epatica in questi pazienti, la riattivazione dell'epatite dovuta alla sospensione di lamivudina o alla perdita di efficacia durante il trattamento può provocare scompenso grave, anche fatale. Questi pazienti devono essere controllati per i parametri clinici, virologici e sierologici associati con l'epatite B, per la funzione epatica e renale e per la risposta antivirale durante il trattamento (almeno ogni mese), e, se il trattamento viene sospeso per qualsiasi ragione, per almeno 6 mesi dopo il trattamento. I parametri di laboratorio da controllare devono includere (come minimo) ALT sierica, la bilirubina, l'albumina, l'azotemia, la creatinina e lo stato virologico: antigeni/anticorpi HBV, e dove possibile, le concentrazioni sieriche di DNA dell'HBV. I pazienti che manifestano segni di insufficienza epatica durante o dopo il trattamento devono essere controllati più frequentemente come ritenuto appropriato.

Per i pazienti che manifestano evidenza di epatite ricorrente dopo trattamento, non esistono dati sufficienti sul beneficio di una ripresa del trattamento con lamivudina.

Disfunzione mitocondriale

E' stato dimostrato che gli analoghi nucleosidici e nucleotidici sia *in vivo* che *in vitro* causano un grado variabile di danno mitocondriale. Sono stati riportati casi di disfunzione mitocondriale in neonati esposti agli analoghi nucleosidici *in utero* e/o dopo la nascita. I principali eventi avversi riportati sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia), disturbi metabolici (iperlipasemia). Sono stati riportati disturbi neurologici a comparsa ritardata (ipertonia, convulsioni, anomalie comportamentali). I disturbi neurologici potrebbero essere transitori o permanenti. Ogni bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici, deve essere sottoposto a follow-up clinico e di laboratorio e deve essere controllato a fondo per quanto riguarda una possibile disfunzione mitocondriale in caso di comparsa dei segni e sintomi relativi.

Pazienti pediatrici

Lamivudina è stata somministrata ai bambini (dai 2 anni in poi) e agli adolescenti con epatite cronica B compensata. Tuttavia a causa della limitazione dei dati, la somministrazione di lamivudina in questa popolazione di pazienti non è attualmente raccomandata (vedere paragrafo 5.1).

Epatite Delta o epatite C

L'efficacia di lamivudina in pazienti con concomitante infezione da epatite Delta o epatite C non è stata stabilita e si raccomanda cautela.

Trattamenti immunosoppressivi

Esistono dati limitati sull'uso di lamivudina nei pazienti HBeAg negativi (mutanti pre-core) e in quelli sottoposti a concomitanti regimi immunosoppressivi, compresa la chemioterapia antineoplastica. Lamivudina deve essere usata con cautela in tali pazienti.

Monitoraggio

Durante la terapia con Lamivudina Accord i pazienti devono essere controllati regolarmente. I livelli sierici di ALT e dell'HBV DNA devono essere controllati ad intervalli di 3 mesi e nei pazienti HBeAg positivi, l'HBeAg deve essere valutato ogni 6 mesi.

Co-infezione da HIV

Nei pazienti con co-infezione da HIV e che ricevono, o stanno per ricevere, la terapia con lamivudina o l'associazione lamivudina/zidovudina, deve essere mantenuta la dose di lamivudina prescritta per l'infezione da HIV (in genere 150 mg due volte al giorno in associazione con altri antiretrovirali). Nei pazienti con co-infezione da HIV che non richiedono terapia antiretrovirale, esiste il rischio di mutazione HIV quando lamivudina viene usata da sola per il trattamento dell'epatite cronica B.

Trasmissione dell'epatite B

Esistono informazioni limitate disponibili sulla trasmissione materno-fetale del virus dell'epatite B nelle donne gestanti trattate con lamivudina. Devono essere seguite le normali procedure raccomandate per l'immunizzazione contro il virus dell'epatite B nei bambini.

I pazienti devono essere informati che la terapia con lamivudina non ha dimostrato di essere in grado di ridurre il rischio di trasmissione del virus dell'epatite B. Pertanto devono continuare ad essere adottate adeguate precauzioni.

Interazioni con altri medicinali

Lamivudina Accord non deve essere assunto con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina o medicinali contenenti emtricitabina (vedere paragrafo 4.5).

L'associazione di lamivudina con cladribina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

La probabilità di interazioni metaboliche è bassa a causa del limitato metabolismo, del basso legame con le proteine plasmatiche e della eliminazione renale pressoché completa della sostanza nella sua forma immodificata.

Lamivudina è prevalentemente eliminata per secrezione cationica attiva. Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di interazioni con altri medicinali somministrati in concomitanza, particolarmente se la loro via di eliminazione principale è la secrezione renale attiva per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici, per esempio trimetoprim. Altri medicinali (per esempio ranitidina, cimetidina) vengono eliminati solo in parte tramite questo meccanismo e non hanno mostrato di interagire con lamivudina.

Le sostanze prevalentemente escrete tramite il sistema attivo degli anioni organici oppure tramite filtrazione glomerulare difficilmente danno luogo ad interazioni significative, dal punto di vista clinico, con lamivudina. La somministrazione di trimetoprim/sulfametossazolo 160 mg/800 mg determina un aumento di circa il 40 % nei livelli plasmatici di lamivudina. Lamivudina non ha alcun effetto sulla farmacocinetica del trimetoprim o del sulfametossazolo. Tuttavia, non è necessaria alcuna modifica posologica di lamivudina, a meno che il paziente non abbia danno renale.

È stato osservato un lieve aumento della C_{max} (28 %) di zidovudina quando somministrata in associazione a lamivudina; tuttavia l'esposizione complessiva (AUC) non risulta alterata in modo significativo. Zidovudina non ha effetti sulla farmacocinetica di lamivudina (vedere paragrafo 5.2).

Lamivudina non presenta alcuna interazione farmacocinetica con l'alfa-interferone, quando i due medicinali sono somministrati insieme. Nei pazienti che ricevevano lamivudina in concomitanza con comuni medicinali immunosoppressori (per es. ciclosporina A) non è stata riscontrata alcuna interazione sfavorevole rilevante dal punto di vista clinico. Tuttavia, non sono stati realizzati studi formali sulle interazioni.

Cladribina

In vitro la 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 supportano anche una possibile interazione tra lamivudina e cladribina. Pertanto, la somministrazione concomitante di lamivudina con cladribina non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Emtricitabina

A causa di somiglianze, lamivudina non deve essere somministrato in concomitanza ad altri analoghi della citidina come emtricitabina. Inoltre, lamivudina non deve essere preso con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi nell'animale con lamivudina hanno mostrato un aumento delle morti embrionali precoci nei conigli ma non nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo è stato dimostrato il verificarsi del passaggio di lamivudina attraverso la placenta. I dati disponibili nell'uomo dall'*Antiretroviral Pregnancy Registry* che riportano più di 1000 esiti dopo esposizione dal primo trimestre e più di 1000 esiti dal secondo e terzo trimestre nelle donne in gravidanza non indicano alcun effetto in termini di malformazione e a livello fetoneonatale. Meno dell'1% di queste donne erano state trattate per l'HBV, mentre la maggior parte erano state trattate per l'HIV a dosaggi più alti e con altri medicinali concomitanti. Lamivudina Accord può essere usata durante la gravidanza se clinicamente necessario.

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

Allattamento

Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio in trattamento per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina nei bambini 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 bambini allattati al seno raggiungono le 24 settimane di età. La quantità totale di lamivudina ingerita da un bambino allattato al seno è molto bassa e pertanto è probabile che ciò porti ad esposizioni che esercitano un effetto antivirale sub-ottimale. L'epatite B materna non comporta una controindicazione all'allattamento al seno se il neonato viene adeguatamente gestito per la prevenzione dell'epatite B alla nascita e non vi è evidenza che la bassa concentrazione di lamivudina nel latte materno comporti reazioni avverse nei bambini allattati al seno. Pertanto l'allattamento al seno può essere preso in considerazione nelle madri che allattano trattate con lamivudina per l'HBV tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia per la madre. Qualora vi sia trasmissione materna dell'HBV, nonostante l'adeguata profilassi, deve essere presa in considerazione l'interruzione dell'allattamento al seno per ridurre il rischio di emergenza di mutanti resistenti a lamivudina nel neonato.

Fertilità

Studi sulla riproduzione negli animali non hanno mostrato alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

Disfunzione mitocondriale

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

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

I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con lamivudina sono stati riportati malessere ed affaticamento. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse a lamivudina devono essere tenuti presenti quando si considera la capacità del paziente di guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'incidenza di reazioni avverse e le anomalie di laboratorio (ad eccezione dell'innalzamento dei livelli di ALT e CPK, vedere di seguito) sono risultate simili tra i pazienti trattati con placebo e quelli trattati con lamivudina. Le reazioni avverse più comunemente riportate erano malessere ed affaticamento, infezioni del tratto respiratorio, mal di gola e disturbi tonsillari, cefalea, dolore o crampi addominali, nausea, vomito e diarrea.

Riassunto tabulare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione sistemica organica e alla frequenza. Le categorie di frequenza sono solo assegnate a quelle reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate causalmente a lamivudina. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le categorie di frequenza assegnate alle reazioni avverse sono soprattutto basate sull'esperienza proveniente dagli studi clinici comprendenti un totale di 1171 pazienti con epatite cronica B trattati con lamivudina 100 mg.

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto raro	Acidosi lattica
Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Angioedema
Patologie epatobiliari	
Molto comune	Aumento dei livelli di ALT (vedere paragrafo 4.4)

Le riacutizzazioni dell'epatite rilevate essenzialmente dagli incrementi di ALT sieriche sono state riportate durante il trattamento e dopo la sospensione di lamivudina. La maggior parte degli eventi è stata di natura autolimitante tuttavia molto raramente sono stati osservati casi fatali (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Eruzione cutanea, prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Aumento dei livelli di CPK
Comune	Disturbi muscolari, comprendenti mialgia e crampi*
Non nota	Rabdomiolisi

*La frequenza osservata negli studi clinici di fase III nel gruppo in trattamento con lamivudina non è stata maggiore di quella osservata nel gruppo trattato con placebo.

Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati limitati nei bambini da 2 a 17 anni di età, non è stato identificato alcun nuovo problema di sicurezza rispetto agli adulti.

Altre popolazioni speciali

In pazienti con infezione da HIV sono stati riferiti casi di pancreatite e neuropatie periferiche (o parestesie). In pazienti con epatite cronica B non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di questi eventi fra pazienti trattati con lamivudina e con placebo.

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di lamivudina a dosaggi particolarmente elevati negli studi di tossicità acuta nell'animale non ha dato origine ad alcuna tossicità d'organo. I dati disponibili sulle conseguenze del sovradosaggio acuto per via orale nell'uomo sono limitati. Non vi sono stati decessi e i pazienti si sono ristabiliti. Non è stato identificato alcun segno o sintomo specifico a seguito di sovradosaggio.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica – Antivirali per uso sistemico, nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AF05.

Lamivudina è un agente antivirale attivo contro il virus dell'epatite B in tutte le linee cellulari testate e negli animali con infezione sperimentale.

Sia nelle cellule sane che in quelle infette, lamivudina è metabolizzata nel suo derivato trifosfato (TP), che rappresenta la forma attiva del prodotto originario. L'emivita intracellulare del trifosfato negli epatociti è 17-19 ore *in vitro*. Lamivudina-TP funge da substrato della polimerasi virale dell'HBV.

La formazione di ulteriore DNA virale è bloccata per incorporazione di lamivudina-TP nella catena e sua successiva terminazione.

Lamivudina-TP non interferisce con il normale metabolismo cellulare dei desossinucleotidi. Inoltre è solo un debole inibitore delle DNA polimerasi alfa e beta dei mammiferi. Inoltre lamivudina-TP ha scarsi effetti sul contenuto in DNA delle cellule dei mammiferi.

In saggi sui potenziali effetti delle sostanze sulla struttura mitocondriale e sul contenuto e funzione del DNA, lamivudina è risultata priva di effetti tossici apprezzabili. Ha un bassissimo potenziale nel diminuire il contenuto di DNA mitocondriale, non viene incorporata all'interno del DNA mitocondriale in maniera permanente e non funge da inibitore della DNA polimerasi gamma mitocondriale.

Esperienza clinica

Esperienza in pazienti con CHB HBeAg positiva e con malattia epatica compensata

In studi controllati, un anno di terapia con lamivudina ha soppresso significativamente la replicazione dell'HBV DNA [il 34-57 % dei pazienti è risultato al di sotto dei limiti di rilevazione del test (test di ibridizzazione in soluzione Abbott Genostics, LLOD < 1,6 pg/ml)], ha normalizzato i livelli di ALT (nel 40-72 % dei pazienti), ha indotto sierconversione HBeAg (perdita dell'HBeAg e rilevazione dell'HBeAb con perdita dell'HBV DNA [mediante test convenzionali], nel 16-18 % dei pazienti), ha migliorato il quadro istologico (il 38-52 % dei pazienti ha avuto una diminuzione \geq di 2 punti secondo l'indice di attività istologica di Knodell [HAI]) e ha ridotto la progressione a fibrosi (nel 3-17 % dei pazienti) e la progressione a cirrosi.

Il trattamento protratto con lamivudina per ulteriori 2 anni, nei pazienti che non erano stati in grado di raggiungere la sierconversione HBeAg negli studi iniziali controllati di 1 anno, ha evidenziato un ulteriore miglioramento nella fibrosi "a ponte". Nei pazienti con mutante YMDD dell'HBV, 41/82 (50 %) pazienti hanno avuto un miglioramento dei parametri di infiammazione epatica, 40/56 (71 %) pazienti senza mutante YMDD dell'HBV, hanno avuto un miglioramento. Il miglioramento nella fibrosi "a ponte" si è verificato in 19/30 (63 %) pazienti senza mutante YMDD e in 22/44 (50 %) pazienti con il mutante. Il cinque per cento (3/56) dei pazienti senza mutante YMDD e il 13 % (11/82) dei pazienti con mutante YMDD ha mostrato un peggioramento nei parametri di infiammazione epatica rispetto alla situazione pre-trattamento. La progressione a cirrosi si è verificata in 4/68 (6 %) pazienti con mutante YMDD, mentre nessun paziente senza mutante ha avuto una progressione a cirrosi.

In uno studio prolungato di trattamento in pazienti asiatici (NUCB3018) il tasso di sierconversione HBeAg e quello di normalizzazione di ALT alla fine del periodo di trattamento di 5 anni, è stato rispettivamente del 48 % (28/58) e del 47 % (15/32). La sierconversione HBeAg è risultata aumentata nei pazienti con livelli elevati di ALT; il 77 % (20/26) dei pazienti con valori di ALT > di 2 ULN prima del trattamento avevano avuto sierconversione. Alla fine dei 5 anni tutti i pazienti hanno mostrato livelli di HBV DNA che risultavano non rilevabili o al di sotto dei livelli pre-trattamento.

Ulteriori risultati dallo studio distribuiti in base alla presenza del mutante YMDD sono sintetizzati in Tabella 2.

Tabella 2: efficacia a 5 anni - risultati in base allo status YMDD (Studio asiatico) NUCB3018

<i>Status del mutante YMDD dell'HBV</i>	Soggetti, % (numero)			
	YMDD ¹		Non-YMDD ¹	
<u>Sieroconversione HBeAg</u>	38	(15/40)	72	(13/18)
- Tutti i pazienti	9	(1/11)	33	(2/6)
- Valori basali di ALT ≤ di 1 ULN ²	60	(9/15)	100	(11/11)
- Valori basali di ALT > di 2 ULN				
<u>Valori di HBV DNA non rilevabili</u>				
- Valore basale ³	5	(2/40)	6	(1/18)
- <u>Settimana 260</u> ⁴				
negativo	8		0	
positivo < del valore basale	92	(2/25)	100	
positivo > del valore basale	0	(23/25)	0	(4/4)
<u>Normalizzazione di ALT</u>				
- Valore basale normale	28		33	
- Valore basale sopra il normale	73	(11/40)	67	(6/18)
		(29/40)		(12/18)
- <u>Settimana 260</u>				
normale	46		50	
sopra il normale < del valore basale	21	(13/28)	0	(2/4)
sopra il normale > del valore basale	32	(6/28)	50	
		(9/28)		(2/4)

1 i pazienti contrassegnati come mutanti YMDD erano quelli con mutante YMDD dell'HBV ≥ del 5% ad almeno un test annuale durante il periodo dei 5 anni. I pazienti classificati come non mutanti YMDD erano quelli con una percentuale di virus dell'HBV selvaggio > del 95 % in tutti i test annuali durante il periodo di studio dei 5 anni

2 limiti superiori della norma

3 test di ibridizzazione in soluzione Abbott Genostics (LLOD < 1,6 pg/ml)

4 Chiron Quantiplex test (LLOD 0,7 Meq/ml)

Dati di confronto in base alla presenza del mutante YMDD erano anche disponibili per un'analisi istologica ma solamente fino a tre anni. Nei pazienti con mutante YMDD dell'HBV, 18/39 (46 %) hanno avuto miglioramenti nell'attività necroinfiammatoria e 9/39 (23%) hanno evidenziato un peggioramento. Nei pazienti senza il mutante, 20/27 (74 %) hanno avuto miglioramenti nell'attività necroinfiammatoria e 2/27 (7 %) hanno avuto un peggioramento.

A seguito della sieroconversione HBeAg, la risposta sierologia e la remissione clinica sono generalmente durature dopo l'interruzione di lamivudina. Tuttavia, si può verificare una ricaduta a seguito di sieroconversione. In uno studio di follow-up a lungo termine, in pazienti che avevano avuto una precedente sieroconversione e sospeso la lamivudina, una ricaduta virologica tardiva è avvenuta nel 39 % dei soggetti. Pertanto, dopo la sieroconversione HBeAg, i pazienti devono essere controllati periodicamente per valutare che siano mantenute le risposte sierologiche e cliniche. Nei pazienti in cui non è mantenuta una risposta sierologia prolungata deve essere preso in considerazione il ri-trattamento sia con la lamivudina o con un farmaco antivirale alternativo per ristabilire il controllo clinico dell'HBV.

In pazienti seguiti fino a 16 settimane dopo la sospensione del trattamento ad un anno, si sono osservati aumenti di ALT post-trattamento più frequentemente in quelli trattati con lamivudina rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo. Un confronto post-trattamento degli aumenti di ALT tra la 52° e la 68° settimana nei pazienti che avevano sospeso lamivudina alla 52° settimana e i pazienti che, negli stessi studi, avevano ricevuto il placebo durante tutto il corso del trattamento è mostrato in Tabella 3. La proporzione dei pazienti che avevano avuto innalzamenti di ALT post-trattamento con un incremento dei livelli di bilirubina è stata bassa e simile in pazienti esposti sia a lamivudina che a placebo.

Tabella 3: aumenti di ALT dopo trattamento in 2 studi controllati con placebo negli adulti

Valori anomali	Pazienti con aumenti di ALT/ Pazienti osservati *	
	Lamivudina	Placebo
ALT \geq di 2 volte i valori basali	37/137 (27 %)	22/116 (19 %)
ALT \geq di 3 volte i valori basali †	29/137 (21 %)	9/116 (8 %)
ALT \geq di 2 volte i valori basali e valori assoluti di ALT >500 IU/l	21/137 (15 %)	8/116 (7 %)
ALT \geq 2 volte i valori basali; e bilirubina > di 2 volte ULN e \geq di 2 volte i valori basali	1/137 (0,7 %)	1/116 (0,9 %)

* Ciascun paziente può essere rappresentato in una o più categorie.

† Paragonabile al Grado 3 di tossicità in accordo con i criteri modificati WHO.

ULN = Upper limit of normal (limiti superiori della norma).

Esperienza in pazienti con CHB HBeAg negativa:

Dati preliminari indicano che l'efficacia di lamivudina nei pazienti con CHB HBeAg negativa è simile a quella nei pazienti con CHB HBeAg positiva, con il 71 % dei pazienti che presentano soppressione del HBV DNA al di sotto del limite di rilevazione del test, il 67 % di normalizzazione di ALT e il 38 % con miglioramento nell'HAI dopo un anno di trattamento. Quando lamivudina veniva sospesa, la maggior parte dei pazienti (70 %) ha mostrato una ripresa della replicazione virale. I dati derivano da uno studio di trattamento prolungato (NUCAB3017) in pazienti HBeAg negativi trattati con lamivudina. Dopo due anni di trattamento in questo studio, la normalizzazione di ALT e la non rilevabilità del HBV DNA si è verificata in 30/69 (43 %) e 32/68 (47 %) pazienti rispettivamente, mentre il miglioramento nel punteggio necroinfiammatorio è stato evidenziato in 18/49 (37 %) pazienti. Nei pazienti senza mutante YMDD dell'HBV, 14/22 (64 %) pazienti hanno mostrato miglioramento dell'indice necroinfiammatorio e 1/22 (5 %) pazienti aveva avuto un peggioramento rispetto alla situazione pre-trattamento. Nei pazienti con mutante, 4/26 (15 %) pazienti hanno mostrato miglioramento dell'indice necroinfiammatorio e 8/26 (31 %) pazienti hanno avuto un peggioramento rispetto alla situazione pre-trattamento. Nessun paziente di entrambi i gruppi ha avuto una progressione a cirrosi.

Frequenza di emergenza del mutante YMDD dell'HBV e impatto sulla risposta al trattamento

La monoterapia con lamivudina porta ad una selezione del mutante YMDD dell'HBV in circa il 24 % dei pazienti dopo un anno di terapia, che aumentano a 69 % dopo 5 anni di terapia. Lo sviluppo del mutante YMDD dell'HBV è associato ad una ridotta risposta al trattamento in alcuni pazienti come evidenziato dai livelli aumentati di HBV DNA e dall'innalzamento di ALT rispetto ai precedenti livelli in corso di trattamento, dalla progressione dei segni e sintomi di epatite e /o dal peggioramento degli indici di necroinfiammazione epatica. Dato

il rischio di presenza di mutanti YMDD dell'HBV, non è appropriato il mantenimento di lamivudina in monoterapia nei pazienti con HBV DNA sierico rilevabile a 24 settimane o oltre di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio in doppio cieco, in pazienti con CHB con mutante YMDD dell'HBV e malattia epatica compensata (NUC20904), con una ridotta risposta virologica e biochimica a lamivudina (n=95), l'aggiunta di adefovir dipivoxil 10 mg una volta al giorno al corrente regime di lamivudina 100 mg per 52 settimane è risultata in una riduzione mediana dell'HBV DNA di 4,6 log₁₀ copie/ml rispetto all'incremento mediano di 0,3 log₁₀ copie/ml nei pazienti trattati con lamivudina in monoterapia. La normalizzazione dei livelli di ALT si è verificata nel 31 % (14/45) dei pazienti trattati con la terapia combinata rispetto al 6 % (3/47) dei pazienti trattati con lamivudina da sola. La soppressione virale si è mantenuta (studio di follow-on NUC20917) con la terapia di associazione durante il secondo anno di trattamento alla settimana 104 con i pazienti che avevano continuato a migliorare nella risposta virologica e biochimica.

In uno studio retrospettivo per determinare i fattori associati all'innalzamento dell'HBV DNA, 159 pazienti asiatici HBeAg positivi erano stati trattati con lamivudina e seguiti per un periodo medio di almeno 30 mesi. Quei pazienti con livelli di HBV DNA maggiori di 200 copie/ml a 6 mesi (24 settimane) di terapia con lamivudina avevano un 60 % di possibilità di sviluppare il mutante YMDD in confronto all'8 % di quei soggetti con livelli di HBV DNA inferiori a 200 copie/ml a 24 settimane di terapia con lamivudina. Il rischio di sviluppo del mutante YMDD è stato del 63 % rispetto al 13 % con un limite di 1000 copie/ml (NUCB3009 e NUCB3018).

Esperienza in pazienti con malattia epatica scompensata

In pazienti con malattia epatica scompensata non sono stati intrapresi studi controllati con placebo perchè considerati inappropriati. In studi non controllati, nei quali lamivudina veniva somministrata prima e durante il trapianto, veniva dimostrata un'efficace soppressione dell'HBV DNA e la normalizzazione di ALT. Quando la terapia con lamivudina è stata protratta dopo il trapianto, si verificavano una riduzione del tasso di re-infezione del trapianto da parte dell'HBV, un aumento della perdita dell'HBsAg e un tasso di sopravvivenza ad un anno dal trapianto del 76 - 100 %.

Come previsto, a causa della concomitante immunosoppressione, il tasso di insorgenza di mutanti YMDD dell'HBV dopo 52 settimane di trattamento, è stato più alto (36% - 64 %) nella popolazione con trapianto del fegato rispetto ai pazienti immunocompetenti con CHB (14% - 32 %).

Quaranta pazienti (HBeAg negativi o HBeAg positivi) sia con malattia epatica scompensata o con ricomparsa dell'HBV dopo trapianto del fegato e mutante YMDD sono stati arruolati in un braccio in aperto dello studio NUC20904. L'aggiunta di 10 mg di adefovir dipivoxil una volta al giorno al corrente regime di lamivudina di 100 mg per 52 settimane, ha evidenziato una diminuzione mediana dell'HBV DNA pari a 4,6 log₁₀ copie/ml. Inoltre è stato riscontrato un miglioramento della funzionalità epatica dopo un anno di terapia. Questo livello di soppressione virale si è mantenuto (studio di follow-on NUC20917) con la terapia di associazione durante il secondo anno di trattamento alla settimana 104 e la maggior parte dei pazienti ha avuto un miglioramento nei marker di funzionalità epatica e ha continuato a trarre beneficio clinico.

Esperienza nei pazienti con CHB con fibrosi avanzata o cirrosi

In uno studio controllato con placebo in 651 pazienti con epatite cronica B compensata clinicamente e con fibrosi o cirrosi confermata istologicamente, il trattamento con lamivudina (durata mediana 32 mesi) ha ridotto in maniera significativa il livello di progressione complessiva della malattia (34/436, 7,8 % per la lamivudina rispetto a 38/215, 17,7 % per il placebo, $p = 0,001$), dimostrato da una riduzione significativa della quota di pazienti che avevano valori di Child-Pugh aumentati (15/436, 3,4 % rispetto a 19/215, 8,8 %, $p = 0,023$) o che sviluppavano carcinoma epatocellulare (17/436, 3,9 % rispetto a 16/215, 7,4 %, $p = 0,047$). Il tasso di progressione complessiva della malattia nel gruppo trattato con lamivudina è stato maggiore nei soggetti con presenza di mutante YMDD dell'HBV (23/209, 11 %) in confronto a quelli senza presenza di mutante YMDD dell'HBV (11/221, 5 %). Tuttavia la progressione della malattia nei soggetti con mutante YMDD nel gruppo trattato con lamivudina è stata più bassa rispetto alla progressione della malattia nel gruppo trattato con placebo (23/209, 11 % rispetto a 38/214, 18 % rispettivamente). La sierconversione HBeAg confermata si è verificata nel 47 % (118/252) dei soggetti trattati con lamivudina e il 93 % (320/345) dei soggetti che assumevano lamivudina diventava HBV DNA negativo (VERSANT [versione 1], test bDNA, LLOD < 0,7 Meq/ml) durante lo studio.

Esperienza nei bambini e negli adolescenti

Lamivudina è stata somministrata ai bambini e agli adolescenti con CHB compensata in uno studio controllato con placebo di 286 pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni. Questa popolazione era costituita soprattutto da bambini con epatite B minima. Un dosaggio di 3 mg/kg una volta al giorno (fino ad un massimo di 100 mg al giorno) è stato impiegato nei bambini di età compresa tra i 2 e gli 11 anni e un dosaggio di 100 mg una volta al giorno negli adolescenti di età pari o superiore ai 12 anni. Tale dosaggio necessita di essere ulteriormente convalidato. La differenza negli indici di sierconversione HBeAg (scomparsa dell'HBeAg e HBV DNA con rilevazione di HBeAb) tra i gruppi trattati con placebo e quelli trattati con lamivudina non era statisticamente significativa in questa popolazione (gli indici dopo un anno erano 13 % (12/95) per il gruppo trattato con placebo rispetto al 22 % (42/191) per il gruppo trattato con lamivudina; $p = 0,057$). L'incidenza del mutante YMDD dell'HBV è risultata simile a quella osservata negli adulti con un range dal 19 %, alla 52° settimana, fino a raggiungere il 45 % nei pazienti trattati ininterrottamente per 24 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lamivudina è ben assorbita nel tratto gastrointestinale, e la biodisponibilità di lamivudina orale negli adulti è compresa normalmente tra l'80 e l'85 %. A seguito di somministrazione orale, il tempo di picco (t_{max}) medio della concentrazione sierica massima (C_{max}) è di circa 1 ora. A dosi terapeutiche, cioè 100 mg/die, la C_{max} è dell'ordine di 1,1-1,5 µg/ml, ed i valori minimi sono 0,015-0,020 µg/ml.

La somministrazione di lamivudina in concomitanza con il cibo determina un ritardo del t_{max} e una diminuzione del C_{max} (ridotto fino al 47 %). Tuttavia, non essendo influenzato il tasso (calcolato in base alla AUC) di lamivudina assorbita, lamivudina può essere somministrata con o senza cibo.

Distribuzione

Studi in seguito alla somministrazione per via endovenosa mostrano che il volume medio di distribuzione è pari a 1,3 l/kg. Lamivudina mostra una farmacocinetica lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche ed evidenzia una bassa percentuale di legame plasmatico con l'albumina. Dati limitati mostrano che lamivudina penetra nel sistema nervoso centrale e raggiunge il fluido cerebrospinale. Il rapporto medio tra la concentrazione di lamivudina nel liquor e nel siero, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, è di circa 0,12.

Biotrasformazione

Lamivudina viene escreta, immodificata, principalmente per via renale. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10 %) e del ridotto legame con le proteine plasmatiche, è bassa la probabilità di interazioni metaboliche di altre sostanze con lamivudina.

Eliminazione

Il valore medio di clearance sistemica di lamivudina è circa 0,3 l/h/kg. Il tempo medio di eliminazione osservato è compreso fra le 5 e le 7 ore. Lamivudina è prevalentemente escreta immodificata nelle urine attraverso filtrazione glomerulare e secrezione attiva (sistema di trasporto dei cationi organici). La clearance renale è responsabile del 70 % dell'eliminazione di lamivudina

Popolazioni speciali

Studi in pazienti con danno renale mostrano che l'eliminazione di lamivudina è influenzata dalla disfunzione renale. È necessaria una riduzione della dose in quei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di lamivudina non è modificata dalla disfunzione epatica. Dati limitati su pazienti sottoposti a trapianto di fegato mostrano che lo scompenso della funzionalità epatica non influenza la farmacocinetica di lamivudina in maniera significativa, a meno che non si accompagni a disfunzione renale.

Sulla base del profilo farmacocinetico di lamivudina è ipotizzabile che nei pazienti anziani il normale invecchiamento con il concomitante declino della funzionalità renale non abbia significativi effetti clinici sull'esposizione a lamivudina, se si escludono i pazienti con clearance della creatinina inferiore a 50 ml/min (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità nell'animale, la somministrazione di lamivudina ad alte dosi non è stata associata ad alcuna rilevante tossicità d'organo. Alle dosi più elevate, sono stati osservati effetti minori sugli indicatori della funzionalità epatica e renale, oltre che occasionali riduzioni nel peso del fegato. Una riduzione del numero di eritrociti e di neutrofili è stata identificata come l'effetto probabilmente più rilevante dal punto di vista clinico. Questi eventi sono stati riferiti raramente durante gli studi clinici.

Lamivudina non si è dimostrata mutagena nei test sui batteri ma, come molti analoghi dei nucleosidi, ha presentato attività in un test citogenetico *in vitro* e nel test sul linfoma del topo. Lamivudina non è genotossica *in vivo* a dosi che inducono concentrazioni plasmatiche circa 60-70 volte più alte dei livelli plasmatici previsti in ambito clinico. Poiché l'attività mutagena *in vitro* di lamivudina non è stata confermata dai test *in vivo*, ne consegue che lamivudina non dovrebbe rappresentare un rischio genotossico per i pazienti in trattamento.

Gli studi sulla riproduzione negli animali non hanno evidenziato teratogenicità, né alcun effetto sulla fertilità nel maschio o nella femmina. Quando somministrata a coniglie gravide, a livelli di esposizione paragonabili a quelli raggiunti nell'uomo, lamivudina induce letalità precoce dell'embrione. Ciò non si verifica nel ratto anche a esposizioni sistemiche molto elevate.

I risultati di studi a lungo termine di cancerogenesi con lamivudina nel ratto e nel topo non hanno mostrato alcun potenziale cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Isomalto (E953)
Crospovidone A
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento de la compressa:
Ipromellosa (E464)
Titano diossido (E171)
Macrogol 400
Polisorbato 80 (E433)
Ossidi di ferro giallo e rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister in Alu/PVC-Alu-OPA
– 28, 84 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex,
HA1 4HF,
Regno unito

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

AIC n. 042142012
AIC n. 042142024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28 Aprile 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

Lamivudina Accord 150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di lamivudina.

Eccipiente con effetto noto: Isomalto (Farm. Eur.).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, di colore bianco, biconvessa, a forma di capsula, con una dimensione di 15.00 x 6.50 mm, con 'J' impresso su un lato e '16' sull'altro, 1 e 6, separati da una linea di frattura.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Modo di somministrazione

Lamivudina Accord può essere somministrata con o senza cibo.

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

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

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

Posologia

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

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

Bambini (che pesano meno di 25 kg):

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

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

Bambini che pesano da 14 kg a < 20 kg: la dose raccomandata è 150 mg al giorno. Questa può essere somministrata sia come 75 mg (mezza compressa da 150 mg) assunti due volte al giorno, sia come 150 mg (una compressa intera da 150 mg) assunti una volta al giorno.

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

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

Popolazioni speciali

Anziani: non sono disponibili dati specifici; tuttavia si consiglia particolare cautela in tale gruppo di età a causa dei cambiamenti associati all'età stessa come la diminuzione della funzionalità renale e l'alterazione dei parametri ematologici.

Danno renale: nei pazienti con danno renale da moderato a grave, le concentrazioni di lamivudina sono aumentate a causa della ridotta clearance. Pertanto la dose deve essere modificata, usando la formulazione di lamivudina in soluzione orale, nei pazienti con clearance della creatinina che diminuisca al di sotto di 30 ml/min (vedere tabelle).

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

Clearance della creatinina (ml/min)	Prima dose	Dose di mantenimento
≥ 50	300 mg o 150 mg	300 mg una volta al giorno 150 mg due volte al giorno
$30 < 50$	150 mg	150 mg una volta al giorno
< 30 E' raccomandato l'impiego della soluzione orale quando sono necessarie dosi inferiori a 150 mg		
da 15 a < 30	150 mg	100 mg una volta al giorno
da 5 a < 15	150 mg	50 mg una volta al giorno
< 5	50 mg	25 mg una volta al giorno

Non vi sono dati sull'uso di lamivudina nei bambini con compromissione renale. Presumendo che la clearance della creatinina e quella di lamivudina siano correlate in maniera simile nei bambini e negli adulti, si raccomanda di ridurre la posologia nei bambini con compromissione renale in base alla loro clearance della creatinina, in maniera proporzionale a come effettuato negli adulti. Lamivudina

soluzione orale può risultare la formulazione più appropriata per ottenere la dose di mantenimento raccomandata nei pazienti pediatrici con compromissione renale.

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

Clearance della creatinina (ml/min)	Prima dose	Dose di mantenimento
≥ 50	8 mg/kg o 4 mg/kg	8 mg/kg una volta al giorno 4 mg/kg due volte al giorno
da 30 a <50	4 mg/kg	4 mg/kg una volta al giorno
da 15 a <30	4 mg/kg	2,6 mg/kg una volta al giorno
da 5 a <15	4 mg/kg	1,3 mg/kg una volta al giorno
<5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg una volta al giorno

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sebbene un'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.

Lamivudina Accord non è raccomandato per l'impiego in monoterapia.

Danno renale: nei pazienti con danno renale da moderato a grave, l'emivita plasmatica terminale di lamivudina è aumentata a causa della riduzione della clearance, pertanto la dose deve essere opportunamente modificata (vedere paragrafo 4.2).

Terapia con tre nucleosidi: sono stati osservati casi di un'elevata frequenza di fallimento virologico e di comparsa di resistenza in fase precoce di trattamento quando lamivudina veniva associata sia a tenofovir disoproxil fumarato e abacavir sia a tenofovir disoproxil fumarato e didanosina, somministrati una volta al giorno.

Infezioni opportunistiche: i pazienti in terapia con Lamivudina Accord, o con altri farmaci antiretrovirali, possono ugualmente essere soggetti ad infezioni opportunistiche o ad altre complicazioni dell'infezione da HIV, pertanto devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici con esperienza nel trattamento di pazienti con patologie HIV-correlate.

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

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

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

Sindrome da riattivazione immunitaria: In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario. 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.

Malattia epatica: Se lamivudina viene impiegata in concomitanza per il trattamento dell'HIV e dell'HBV, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Lamivudina Accord 100 mg sono disponibili ulteriori informazioni relative all'impiego di lamivudina nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite B.

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

Se Lamivudina Accord viene sospeso nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B, si raccomanda un controllo periodico sia dei test di funzionalità epatica sia dei marker di replicazione dell'HBV, dal momento che la sospensione di lamivudina può condurre ad una riacutizzazione dell'epatite (vedere RCP di Lamivudina Accord 100 mg).

I pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, comprendente l'epatite cronica attiva, presentano una aumentata frequenza di anomalie della funzionalità epatica durante la terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere monitorati secondo la prassi consueta. Qualora si evidenzino un peggioramento della malattia epatica in tali pazienti, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la definitiva sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica: In uno studio condotto in pazienti pediatriche (vedere paragrafo 5.1 studio ARROW), sono stati segnalati tassi più bassi di soppressione virologica e resistenza virale più frequente nei bambini trattati con la soluzione orale di Lamivudina Accord rispetto a quelli trattati con la formulazione in compresse. Quando possibile nei bambini, deve essere preferibilmente usato Lamivudina Accord in formulazione compresse.

Osteonecrosi: Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Interazioni farmacologiche: Lamivudina Accord non deve essere preso con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina o medicinali contenenti emtricitabina (vedere paragrafo 4.5).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

La probabilità di interazioni metaboliche è bassa a causa del limitato metabolismo e del basso legame con le proteine plasmatiche e della clearance renale pressoché completa.

La somministrazione di trimetoprim/sulfametossazolo 160 mg/800 mg determina un aumento del 40 % nella esposizione a lamivudina dovuto al componente trimetoprim; il componente sulfametossazolo non interagisce. Tuttavia, nessuna modifica posologica di lamivudina è necessaria, a meno che il paziente non abbia compromissione renale (vedere paragrafo 4.2). Lamivudina non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di trimetoprim o di sulfametossazolo. Quando è giustificata tale somministrazione concomitante, il paziente deve essere monitorato clinicamente. Deve essere evitata la somministrazione di lamivudina in concomitanza con alte dosi di co-trimossazolo per il trattamento della polmonite da *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) e della toxoplasmosi.

Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di interazioni con altri medicinali somministrati in concomitanza particolarmente quando la via di eliminazione principale è la secrezione renale attiva, per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici, come ad esempio con trimetoprim. Altri medicinali (per es. ranitidina, cimetidina) sono eliminati solo in parte per mezzo di questo sistema e non hanno mostrato di interagire con lamivudina. Gli analoghi dei nucleosidi (per es. didanosina), come zidovudina, non sono eliminati tramite questo sistema ed è improbabile che interagiscano con lamivudina.

E' stato osservato un lieve aumento della C_{max} (28 %) di zidovudina quando somministrata in associazione a lamivudina, tuttavia l'esposizione complessiva (AUC) non risulta alterata in modo significativo. Zidovudina non ha effetti sulla farmacocinetica di lamivudina (vedere paragrafo 5.2).

A causa di somiglianze, lamivudina non deve essere somministrato in concomitanza con altri analoghi della citidina come emtricitabina. Inoltre, lamivudina non deve essere preso con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina (vedere paragrafo 4.4).

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).

Il metabolismo di lamivudina non coinvolge il CYP3A, rendendo improbabili interazioni con altri medicinali metabolizzati attraverso questo sistema (per es. i PI).

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.

Gli studi nell'animale con lamivudina hanno mostrato un aumento delle morti embrionali precoci nei conigli ma non nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo è stato dimostrato il verificarsi del passaggio di lamivudina attraverso la placenta.

Resultati di più di 1.000 casi dopo esposizione dal primo trimestre e più di 1000 casi dal secondo e terzo trimestre nelle donne in gravidanza non indicano alcun effetto in termini di malformazione e a livello feto/neonatale. Lamivudina Accord può essere usato durante la gravidanza se clinicamente necessario. Il rischio di malformazioni nell'uomo è improbabile sulla base di questi dati.

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

Disfunzione mitocondriale:

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

Allattamento

Dopo somministrazione orale lamivudina era escreta nel latte materno a concentrazioni simili a quelle ritrovate nel siero. Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio in trattamento per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina nei lattanti allattati al seno da madri in trattamento per l'HIV sono molto basse (meno del 4% delle concentrazioni sieriche materne) e progressivamente diminuiscono a livelli non rilevabili quando i lattanti raggiungono le 24 settimane di età. Non esistono dati disponibili sulla sicurezza di lamivudina somministrata a bambini di età inferiore a tre mesi. Si raccomanda che le donne con infezione da HIV in nessun caso allattino al seno i loro bambini, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Durante la terapia per la malattia da HIV con lamivudina sono state riportate le seguenti reazioni avverse.

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento sono elencate di seguito per organo, apparato/sistema e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Molto raro: aplasia eritrocitaria pura

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: acidosi lattice

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, insonnia

Molto raro: neuropatia periferica (o parestesie)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: tosse, sintomatologia nasale

Patologie gastrointestinali

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

Raro: pancreatite, aumenti dell'amilasi sierica

Patologie epatobiliari

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

Raro: epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, alopecia

Raro: angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia, disturbi muscolari

Raro: rabdomiolisi

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento, malessere, febbre

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

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. 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).

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di lamivudina a dosaggi particolarmente elevati negli studi di tossicità acuta nell'animale non ha dato origine ad alcuna tossicità d'organo. I dati disponibili sulle conseguenze del sovradosaggio acuto per via orale nell'uomo sono limitati. Non vi sono stati decessi e i pazienti si sono ristabiliti. Non è stato identificato alcun segno o sintomo specifico a seguito di sovradosaggio.

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

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.5 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica- Analogo nucleosidico, codice ATC: J05A F05.

Meccanismo d'azione

Lamivudina è un analogo dei nucleosidi che possiede attività contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e dell'epatite B (HBV). Lamivudina è metabolizzata all'interno delle cellule nella parte attiva, lamivudina 5'-trifosfato. Il suo meccanismo d'azione principale è basato sull'interruzione della catena nucleotidica durante la trascrizione inversa virale. Il trifosfato ha una attività inibitoria selettiva verso la replicazione dell'HIV-1 e dell'HIV-2 *in vitro*, ed è anche attivo verso ceppi di HIV zidovudina-resistenti, isolati clinicamente. Non è stato osservato alcun effetto antagonista *in vitro* con lamivudina e altri antiretrovirali (agenti testati: abacavir, didanosina, nevirapina e zidovudina).

Resistenza

La resistenza HIV-1 a lamivudina comporta lo sviluppo di una modifica dell'aminoacido in posizione 184 (mutazione M184V) vicino al sito attivo della trascrittasi inversa virale (RT). Tale variante si presenta sia *in vitro* sia nei pazienti con infezione da HIV-1 trattati con una terapia antiretrovirale contenente lamivudina. I virus con mutazione M184V presentano una sensibilità a lamivudina

estremamente ridotta e mostrano una diminuita capacità replicativa virale *in vitro*. Studi *in vitro* indicano che isolati di virus resistenti a zidovudina possono diventare sensibili a zidovudina qualora essi acquisiscano simultaneamente resistenza a 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 anti-retrovirale, nonostante lo sviluppo della mutazione M184V, possa conferire una residua attività anti-retrovirale (probabilmente a seguito di una alterata fitness virale). La rilevanza clinica di tali dati non è stata stabilita. In ogni caso i dati clinici disponibili sono molto limitati e precludono qualsiasi conclusione attendibile in materia. Comunque l'avvio di una terapia con NRTI ai quali il virus è sensibile è sempre da preferirsi al mantenimento della terapia con lamivudina. Di conseguenza, il mantenimento della terapia con lamivudina, nonostante l'insorgenza della mutazione M184V, deve essere preso in considerazione solo nei casi in cui nessun altro NRTI attivo sia disponibile.

La resistenza crociata conferita con la mutazione M184V nella trascrittasi inversa è limitata all'interno della classe degli inibitori nucleosidici degli agenti antiretrovirali. Zidovudina e stavudina mantengono la loro attività antiretrovirale contro i ceppi dell'HIV-1 resistenti a lamivudina. Abacavir mantiene la sua attività antiretrovirale contro i ceppi HIV-1 resistenti a lamivudina che contengono solo la mutazione M184V. I virus con mutazione M184V della trascrittasi inversa mostrano una diminuzione di 4 volte inferiore nella sensibilità a 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.

Lamivudina mostra bassa citotossicità sui linfociti del sangue periferico, sulle linee cellulari linfocitarie mature e monocitarie-macrofagiche e su una varietà di cellule progenitrici del midollo osseo *in vitro*.

Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi clinici lamivudina in associazione con zidovudina ha mostrato di ridurre la carica virale dell'HIV-1 e di incrementare la conta delle cellule CD4. I risultati clinici indicano che lamivudina in associazione con zidovudina porta ad una riduzione significativa del rischio di progressione della malattia e di mortalità.

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

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

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

I bambini trattati con la soluzione orale di lamivudina in concomitanza con altre soluzioni orali antiretrovirali negli studi clinici hanno sviluppato resistenza virale più frequentemente rispetto ai bambini trattati con le compresse (vedere la descrizione dell'esperienza clinica nella popolazione pediatrica (studio ARROW) e il paragrafo 5.2).

La terapia antiretrovirale multi farmacologica contenente lamivudina ha dimostrato di essere efficace nei pazienti mai sottoposti a terapie antiretrovirali così come nei pazienti che si presentano con virus contenenti le mutazioni M184V.

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

Lamivudina al dosaggio di 100 mg una volta al giorno ha dimostrato anche di essere efficace per il trattamento dei pazienti adulti con infezione cronica da HBV (per i dettagli degli studi clinici vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Lamivudina Accord 100 mg). Tuttavia, per il trattamento dell'infezione da HIV solo una dose giornaliera di 300 mg di lamivudina (in associazione con altri agenti antiretrovirali) ha mostrato essere efficace.

Lamivudina non è stata specificatamente studiata nei pazienti HIV con infezione concomitante da HBV.

Dosaggio una volta al giorno (300 mg una volta al giorno): uno studio clinico ha dimostrato la non inferiorità tra regimi contenenti Lamivudina Accord una volta al giorno e Lamivudina Accord due volte al giorno. Questi risultati sono stati ottenuti in popolazioni di pazienti naive agli antiretrovirali costituite per la maggior parte da pazienti con infezione da HIV asintomatica (CDC A).

Popolazione pediatrica

Un confronto randomizzato di un regime di trattamento che comprendeva il dosaggio di una volta al giorno rispetto a quello di due volte al giorno di abacavir e lamivudina è stato condotto all'interno di uno studio randomizzato, multicentrico, controllato, di pazienti pediatrici con infezione da HIV. 1206 pazienti pediatrici di età compresa tra 3 mesi e 17 anni sono stati arruolati nello studio clinico ARROW (COL105677) e il dosaggio è stato stabilito secondo le raccomandazioni di dosaggio per fascia di peso delle linee guida di trattamento dell'Organizzazione Mondiale Della Sanità (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*). Dopo 36 settimane di un regime che comprendeva abacavir e lamivudina due volte al giorno, 669 soggetti eleggibili sono stati randomizzati a continuare la posologia di due volte al giorno o a passare a abacavir e lamivudina una volta al giorno per almeno 96 settimane. Da notare, da questo studio non sono disponibili dati clinici per i bambini al di sotto di un anno d'età. I risultati sono riassunti nella tabella di seguito.

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

	Due volte al giorno N (%)	Una volta al giorno N (%)
Settimana 0 (Dopo ≥36 settimane di trattamento)		
HIV-1 RNA plasmatico <80 c/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Differenza di rischio (una volta al giorno-due volte al giorno)	-4,8% (95% CI da -11,5% a +1,9%), p=0,16	
Settimana 48		
HIV-1 RNA plasmatico <80 c/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
Differenza di rischio (una volta al giorno-due volte al giorno)	-1,6% (95% CI da -8,4% a +5,2%), p=0,65	
Settimana 96		
HIV-1 RNA plasmatico <80 c/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Differenza di rischio (una volta al giorno-due volte al giorno)	-2,3% (95% CI da -9,3% a +4,7%), p=0,52	

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

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

Al momento della randomizzazione al regime di dosaggio una volta al giorno vs due volte al giorno (Settimana 0), i pazienti che avevano ricevuto formulazioni in compresse avevano un più alto tasso di soppressione della carica virale rispetto a quelli che avevano ricevuto qualsiasi formulazione in soluzione, in qualsiasi momento. Queste differenze sono state osservate in ogni differente gruppo di età studiato. Questa differenza nei tassi di soppressione tra compresse e soluzioni si è mantenuta fino alla Settimana 96 con il dosaggio una volta al giorno.

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

	Due volte al giorno HIV-1 RNA plasmatico <80 c/ml: n/N (%)	Una volta al giorno HIV-1 RNA plasmatico <80 c/ml: n/N (%)
Settimana 0 (dopo 36 settimane di trattamento)		
Qualsiasi regime in soluzione in qualsiasi momento	14/26 (54)	15/30 (50)
Regime basato tutto sulle compresse	236/305 (77)	222/305 (73)
Settimana 96		
Qualsiasi regime in soluzione in qualsiasi momento	13/26 (50)	17/30 (57)
Regime basato tutto sulle compresse	221/300 (74)	213/301 (71)

Sono state condotte analisi di resistenza genotipica su campioni con HIV-1 RNA plasmatico > 1000 copie/ml. Più casi di resistenza sono stati rilevati tra i pazienti che avevano ricevuto lamivudina in soluzione, in combinazione con altri antiretrovirali in soluzione, rispetto a quelli che avevano ricevuto dosi simili nella formulazione in compresse. Ciò è coerente con i tassi più bassi di soppressione antivirale osservati in questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lamivudina è ben assorbita nel tratto gastrointestinale, e la biodisponibilità di lamivudina orale negli adulti è normalmente tra l'80 e l'85 %. A seguito di somministrazione orale, il tempo di picco (t_{max}) medio della concentrazione sierica massima (C_{max}) è di circa 1 ora. Sulla base di dati provenienti da uno studio in volontari sani, alla dose terapeutica di 150 mg due volte al giorno, le medie (CV) allo steady-state delle C_{max} e delle C_{min} di lamivudina nel plasma sono di 1,2 µg/ml (24%) e 0,09 µg/ml (27%), rispettivamente. La media (CV) dell'AUC nell'ambito di un intervallo di somministrazione di 12 ore è di 4,7 µg/ora/ml (18%). Alla dose terapeutica di 300 mg una volta al giorno le medie (CV) allo steady-state delle C_{max} e delle C_{min} e l'AUC a 24 ore erano di 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) e 8,9 µg/ora/ml (21%), rispettivamente.

La compressa da 150 mg è bioequivalente e proporzionale nella dose alla compressa da 300 mg per quanto riguarda AUC_{∞} , C_{max} , e t_{max} . La somministrazione di Lamivudina Accord compresse è bioequivalente a lamivudina soluzione orale per quanto riguarda AUC_{∞} e C_{max} negli adulti. Differenze di assorbimento sono state osservate tra la popolazione adulta e quella pediatrica (Vedere Popolazioni speciali).

La somministrazione di lamivudina in concomitanza con il cibo determina un ritardo del t_{max} e una diminuzione del C_{max} (ridotto del 47 %). Tuttavia, non è influenzato il tasso (calcolato in base alla AUC) di lamivudina assorbita.

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

La contemporanea somministrazione in associazione con zidovudina, determina un aumento del 13 % nella esposizione a zidovudina e un aumento del 28 % nei livelli plasmatici di picco. Questo dato non viene ritenuto significativo per la sicurezza del paziente e pertanto non è necessario alcun adattamento posologico.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio, risultato dagli studi per via endovenosa, è di 1,3 l/kg. L'emivita di eliminazione osservata è di 5-7 ore. La clearance sistemica media di lamivudina è circa 0,32 l/ora/kg: la clearance renale è predominante (>70 %) ed avviene per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici.

Lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche e mostra una ridotta capacità di legame con le principali proteine plasmatiche (<16 % -36 % con l'albumina sierica in studi *in vitro*).

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

Biotrasformazione

La parte attiva, lamivudina trifosfato intracellulare, ha un'emivita finale prolungata nella cellula (da 16 a 19 ore) in confronto all'emivita di lamivudina plasmatica (da 5 a 7 ore). In 60 adulti volontari sani Lamivudina Accord 300 mg una volta al giorno ha dimostrato di possedere una farmacocinetica equivalente allo steady state a Lamivudina Accord 150 mg due volte al giorno per quanto riguarda l' AUC_{24} e la C_{max} del trifosfato intracellulare.

Lamivudina viene principalmente escreta, imm modificata, per via renale. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10 %) e del ridotto legame con le proteine plasmatiche, è bassa la probabilità di interazioni metaboliche di lamivudina con altri medicinali.

Eliminazione

Studi in pazienti con compromissione renale dimostrano che l'eliminazione di lamivudina è influenzata dalla alterata funzionalità renale. Il regime posologico raccomandato per i pazienti con clearance della creatinina inferiore ai 50 ml/min è riportato nel paragrafo Posologia (vedere paragrafo 4.2).

L'interazione con trimetoprim, un costituente del co-trimossazolo, causa un aumento del 40 % della esposizione a lamivudina, somministrata alle dosi terapeutiche. Ciò non richiede alcuna modifica posologica, a meno che il paziente non presenti anche compromissione renale (vedere paragrafi 4.5 e 4.2). La somministrazione di co-trimossazolo con lamivudina in pazienti con compromissione renale deve essere attentamente valutata.

Popolazioni speciali

Bambini: la biodisponibilità assoluta di lamivudina (circa 58- 66 %) era ridotta nei pazienti pediatrici sotto i 12 anni di età. Nei bambini, la somministrazione delle compresse in concomitanza con altre compresse di antiretrovirali ha fornito AUC_{∞} and C_{max} plasmatiche di lamivudina maggiori rispetto alla soluzione orale somministrata in concomitanza con altre soluzioni orali di antiretrovirali. I bambini trattati con la soluzione orale di lamivudina secondo il regime posologico raccomandato, ottengono un'esposizione plasmatica di lamivudina all'interno del *range* di valori osservati negli adulti. I bambini trattati con le compresse di lamivudina per via orale secondo il regime posologico raccomandato, ottengono un'esposizione plasmatica di lamivudina maggiore rispetto ai bambini trattati con la soluzione orale poiché dosi maggiori mg/kg vengono somministrate con la formulazione in compresse e la formulazione in compresse ha una biodisponibilità maggiore (vedere paragrafo 4.2). Studi pediatrici di farmacocinetica sia con formulazioni in soluzione orale sia in compresse, hanno dimostrato che il dosaggio una volta al giorno fornisce una AUC_{0-24} equivalente a quella del dosaggio due volte al giorno della stessa dose giornaliera totale.

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

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

Riassunto Steady-State dell' AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) plasmatica di lamivudina e confronto statistico per la somministrazione orale del regime Una volta al giorno e Due volte al giorno negli studi

Studio	Gruppo di età	Lamivudina 8 mg/kg dosaggio una volta al giorno Media geometrica (95% CI)	Lamivudina 4 mg/kg dosaggio due volte al giorno Media geometrica (95% CI)	Confronto Una volta al giorno-due volte al giorno GLS Mean Ratio (90% CI)
ARRO W PK Sub studio	da 3 a 12 anni (N=35)	13,0 (11,4,14,9)	12,0 (10,7, 13,4)	1,09 (0,979, 1,20)
PENTA 13	da 2 a 12 anni (N=19)	9,80 (8,64, 11,1)	8,88 (7,67, 10,3)	1,12 (1,03, 1,21)
PENTA 15	da 3 a 36 mesi (N=17)	8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)

Nello studio PENTA 15, la media geometrica di AUC (0-24) (95% CI) plasmatica di lamivudina per i quattro soggetti di età inferiore a 12 mesi che sono passati da un regime di due volte al giorno ad un regime di una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1) è di 10,31 (6,26, 17,0) µg.h/mL nel dosaggio di una volta al giorno e di 9,24 (4,66, 18,3) µg.h/mL nel dosaggio di due volte al giorno.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità nell'animale, la somministrazione di lamivudina ad alte dosi non è stata associata ad alcuna rilevante tossicità d'organo. Alle dosi più elevate, sono stati osservati effetti minori sugli indicatori della funzionalità epatica e renale, oltre che occasionali riduzioni nel peso del fegato. Gli effetti clinicamente rilevanti comparsi sono stati la riduzione nella conta eritrocitaria e la neutropenia.

Lamivudina non si è dimostrata mutagena nei test sui batteri ma, come molti analoghi dei nucleosidi, ha presentato attività in un test citogenetico *in vitro* e nel test sul linfoma del topo. Lamivudina non è genotossica *in vivo* a dosi che inducono concentrazioni plasmatiche circa 40-50 volte più alte dei livelli plasmatici previsti in ambito clinico. Poichè l'attività mutagena *in vitro* di lamivudina non è stata confermata dai test *in vivo*, ne consegue che lamivudina non dovrebbe rappresentare un rischio genotossico per i pazienti in trattamento.

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

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

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

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.2 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Isomalto(E953)

Crospovidone A

Magnesio stearato (E572)

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa (E464)

Titano diossido (E171)

Macrogol 400

Polisorbato 80 (E433)

6.3 Incompatibilità

Non pertinente.

6.4 Periodo di validità

30 mesi.

Periodo di validità dopo la prima apertura del contenitore HDPE è di 3 mesi.

6.5 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Alu/PVC-Alu-OPA – 60 compresse

Contenitore HDPE con tappo in polipropilene a prova di bambino – 60 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.7 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex,
HA1 4HF,
Regno unito

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

AIC n. 042142036

AIC n. 042142048

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28 Aprile 2014

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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

Lamivudina Accord 300 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di lamivudina.

Eccipiente con effetto noto: Isomalto (Farm. Eur.).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film, biconvessa, a forma di capsula, di colore bianco, con una dimensione di 19,10 x 8,90 mm con '17' impresso su un lato e 'J' sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Lamivudina Accord può essere somministrata con o senza cibo.

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

La dose raccomandata di Lamivudina Accord è di 300 mg al giorno. Questa può essere somministrata sia come 150 mg due volte al giorno che come 300 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4). La compressa da 300 mg è idonea solo per la somministrazione una volta al giorno.

Bambini (che pesano meno di 25 kg):

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

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

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

Popolazioni speciali

Anziani: non sono disponibili dati specifici; tuttavia si consiglia particolare cautela in tale gruppo di età a causa dei cambiamenti associati all'età stessa come la diminuzione della funzionalità renale e l'alterazione dei parametri ematologici.

Danno renale: nei pazienti con danno renale da moderato a grave, le concentrazioni di lamivudina sono aumentate a causa della ridotta clearance. Pertanto la dose deve essere modificata, usando la formulazione di lamivudina in soluzione orale, nei pazienti con clearance della creatinina che diminuisca al di sotto di 30 ml/min (vedere tabelle).

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

Clearance creatinina (ml/min) della	Prima dose	Dose di mantenimento
≥ 50	300 mg o 150 mg	300 mg una volta al giorno 150 mg due volte al giorno
30 < 50	150 mg	150 mg una volta al giorno
< 30 E' raccomandato l'impiego della soluzione orale quando sono necessarie dosi inferiori a 150 mg		
da 15 a <30	150 mg	100 mg una volta al giorno
da 5 a <15	150 mg	50 mg una volta al giorno
<5	50 mg	25 mg una volta al giorno

Non vi sono dati sull'uso di lamivudina nei bambini con compromissione renale. Presumendo che la clearance di creatinina e quella di lamivudina siano correlate in maniera simile nei bambini e negli adulti, si raccomanda di ridurre la posologia nei bambini con compromissione renale in base alla loro clearance della creatinina, in maniera proporzionale a come effettuato negli adulti. Lamivudina soluzione orale può risultare la formulazione più appropriata per ottenere la dose di mantenimento raccomandata nei pazienti pediatrici con danno renale.

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

Clearance creatinina (ml/min) della	Prima dose	Dose di mantenimento
≥ 50	8 mg/kg o 4 mg/kg	8 mg/kg una volta al giorno 4 mg/kg due volte al giorno
da 30 a <50	4 mg/kg	4 mg/kg una volta al giorno
da 15 a <30	4 mg/kg	2,6 mg/kg una volta al giorno
da 5 a <15	4 mg/kg	1,3 mg/kg una volta al giorno
<5	1,3 mg/kg	0,7 mg/kg una volta al giorno

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

Modo di somministrazione

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

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

In alternativa, le compresse possono essere frantumate e aggiunte ad una piccola quantità di cibo semi-solido o di liquido, il tutto deve essere assunto immediatamente (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

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.

Lamivudina Accord non è raccomandato per l'impiego in monoterapia.

Danno renale: nei pazienti con danno renale da moderato a grave, l'emivita plasmatica terminale di lamivudina è aumentata a causa della riduzione della clearance, pertanto la dose deve essere opportunamente modificata (vedere paragrafo 4.2).

Terapia con tre nucleosidi: sono stati osservati casi di un'elevata frequenza di fallimento virologico e di comparsa di resistenza in fase precoce di trattamento quando lamivudina veniva associata sia a tenofovir disoproxil fumarato e abacavir sia a tenofovir disoproxil fumarato e didanosina, somministrati una volta al giorno.

Infezioni opportunistiche: i pazienti in terapia con Lamivudina Accord, o con altri farmaci antiretrovirali, possono ugualmente essere soggetti ad infezioni opportunistiche o ad altre complicazioni dell'infezione da HIV, pertanto devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici con esperienza nel trattamento di pazienti con patologie HIV-correlate.

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

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione in utero: Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati con stavudina, didanosina e zidovudina. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; queste riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonica, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disordini neurologici sono transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici che presenta manifestazioni cliniche severe di

eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

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

Sindrome da riattivazione immunitaria: In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii pneumonia*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario. 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.

Malattia epatica: Se lamivudina viene impiegata in concomitanza per il trattamento dell'HIV e dell'HBV, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Lamivudina Accord 100 mg sono disponibili ulteriori informazioni relative all'impiego di lamivudina nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite B.

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

Se Lamivudina Accord viene sospeso nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B, si raccomanda un controllo periodico sia dei test di funzionalità epatica sia dei marker di replicazione dell'HBV, dal momento che la sospensione di lamivudina può condurre ad una riacutizzazione dell'epatite (vedere RCP di Lamivudina Accord 100 mg).

I pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, comprendente l'epatite cronica attiva, presentano una aumentata frequenza di anomalie della funzionalità epatica durante la terapia antiretrovirale di combinazione e devono essere monitorati secondo la prassi consueta. Qualora si evidenzino un peggioramento della malattia epatica in tali pazienti, si deve prendere in considerazione l'interruzione o la definitiva sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica: In uno studio condotto in pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1 studio ARROW), sono stati segnalati tassi più bassi di soppressione virologica e resistenza virale più frequente nei bambini trattati con la soluzione orale di Lamivudina Accord rispetto a quelli trattati con la formulazione in compresse. Quando possibile nei bambini, deve essere preferibilmente usato Lamivudina Accord in formulazione compresse.

Osteonecrosi: Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere

raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Interazioni farmacologiche: Lamivudina Accord non deve essere preso con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina o medicinali contenenti emtricitabina (vedere paragrafo 4.5).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

La probabilità di interazioni metaboliche è bassa a causa del limitato metabolismo e del basso legame con le proteine plasmatiche e della clearance renale pressoché completa.

La somministrazione di trimetoprim/sulfametossazolo 160 mg/800 mg determina un aumento del 40 % nella esposizione a lamivudina dovuto al componente trimetoprim; il componente sulfametossazolo non interagisce. Tuttavia, nessuna modifica posologica di lamivudina è necessaria, a meno che il paziente non abbia compromissione renale (vedere paragrafo 4.2). Lamivudina non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di trimetoprim o di sulfametossazolo. Quando è giustificata tale somministrazione concomitante, il paziente deve essere monitorato clinicamente. Deve essere evitata la somministrazione di lamivudina in concomitanza con alte dosi di co-trimossazolo per il trattamento della polmonite da *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) e della toxoplasmosi.

Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di interazioni con altri medicinali somministrati in concomitanza particolarmente quando la via di eliminazione principale è la secrezione renale attiva, per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici, come ad esempio con trimetoprim. Altri medicinali (per es. ranitidina, cimetidina) sono eliminati solo in parte per mezzo di questo sistema e non hanno mostrato di interagire con lamivudina. Gli analoghi dei nucleosidi (per es. didanosina), come la zidovudina, non sono eliminati tramite questo sistema ed è improbabile che interagiscano con lamivudina.

E' stato osservato un lieve aumento della C_{max} (28 %) di zidovudina quando somministrata in associazione a lamivudina, tuttavia l'esposizione complessiva (AUC) non risulta alterata in modo significativo. Zidovudina non ha effetti sulla farmacocinetica di lamivudina (vedere paragrafo 5.2).

A causa di somiglianze, lamivudina non deve essere somministrato in concomitanza con altri analoghi della citidina come emtricitabina. Inoltre, lamivudina non deve essere preso con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina (vedere paragrafo 4.4).

In vitro la 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).

Il metabolismo di lamivudina non coinvolge il CYP3A, rendendo improbabili interazioni con altri medicinali metabolizzati attraverso questo sistema (per es. i PI).

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.

Gli studi nell'animale con lamivudina hanno mostrato un aumento delle morti embrionali precoci nei conigli ma non nei ratti (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo è stato dimostrato il verificarsi del passaggio di lamivudina attraverso la placenta.

Risultati di più di 1.000 casi dopo esposizione dal primo trimestre e più di 1.000 casi dal secondo e terzo trimestre nelle donne in gravidanza non indicano alcun effetto in termini di malformazione e a livello fetoneonatale. Lamivudina può essere usata durante la gravidanza se clinicamente necessario. Il rischio di malformazioni nell'uomo è improbabile sulla base di questi dati.

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

Disfunzione mitocondriale:

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

Allattamento

Dopo somministrazione orale lamivudina era escreta nel latte materno a concentrazioni simili a quelle ritrovate nel siero. Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio in trattamento per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina nei lattanti allattati al seno da madri in trattamento per l'HIV sono molto basse (meno del 4% delle concentrazioni sieriche materne) e progressivamente diminuiscono a livelli non rilevabili quando i lattanti raggiungono le 24 settimane di età. Non esistono dati disponibili sulla sicurezza di lamivudina somministrata a bambini di età inferiore a tre mesi. Si raccomanda che le donne con infezione da HIV in nessun caso allattino al seno i loro bambini, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Durante la terapia per la malattia da HIV con lamivudina sono state riportate le seguenti reazioni avverse.

Le reazioni avverse considerate almeno possibilmente correlate al trattamento sono elencate di seguito per organo, apparato/sistema e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: neutropenia ed anemia (entrambe talvolta gravi), trombocitopenia
Molto raro: aplasia eritrocitaria pura

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Molto raro: acidosi lattice

Patologie del sistema nervoso
Comune: cefalea, insonnia
Molto raro: neuropatia periferica (o parestesie)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Comune: tosse, sintomatologia nasale

Patologie gastrointestinali
Comune: nausea, vomito, dolori o crampi addominali, diarrea
Raro: pancreatite, aumenti dell'amilasi sierica

Patologie epatobiliari
Non comune: aumenti transitori degli enzimi epatici (AST, ALT)
Raro: epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune: eruzione cutanea, alopecia
Raro: angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Comune: artralgia, disturbi muscolari
Raro: rabdomiolisi

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune: affaticamento, malessere, febbre.

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

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. 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).

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione di lamivudina a dosaggi particolarmente elevati negli studi di tossicità acuta nell'animale non ha dato origine ad alcuna tossicità d'organo. I dati disponibili sulle conseguenze del sovradosaggio acuto per via orale nell'uomo sono limitati. Non vi sono stati decessi e i pazienti si sono ristabiliti. Non è stato identificato alcun segno o sintomo specifico a seguito di sovradosaggio.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica – Analogo nucleosidico, codice ATC: J05A F05.

Meccanismo d'azione

Lamivudina è un analogo dei nucleosidi che possiede attività contro il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e dell'epatite B (HBV). Lamivudina è metabolizzata all'interno delle cellule nella parte attiva, lamivudina 5'-trifosfato. Il suo meccanismo d'azione principale è basato sull'interruzione della catena nucleotidica durante la trascrizione inversa virale. Il trifosfato ha una attività inibitoria selettiva verso la replicazione dell'HIV-1 e dell'HIV-2 *in vitro*, ed è anche attivo verso ceppi di HIV zidovudina-resistenti, isolati clinicamente. Non è stato osservato alcun effetto antagonista *in vitro* con lamivudina e altri antiretrovirali (agenti testati: abacavir, didanosina, nevirapina e zidovudina).

Resistenza

La resistenza HIV-1 a lamivudina comporta lo sviluppo di una modifica dell'aminoacido in posizione 184 (mutazione M184V) vicino al sito attivo della trascrittasi inversa virale (RT). Tale variante si presenta sia *in vitro* sia nei pazienti con infezione da HIV-1 trattati con una terapia antiretrovirale contenente lamivudina. I virus con mutazione M184V presentano una sensibilità a lamivudina estremamente ridotta e mostrano una diminuita capacità replicativa virale *in vitro*. Studi *in vitro* indicano che isolati di virus resistenti a zidovudina possono diventare sensibili a zidovudina qualora essi acquisiscano simultaneamente resistenza a 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 anti-retrovirale, nonostante lo sviluppo della mutazione M184V, possa conferire una residua attività anti-retrovirale (probabilmente a seguito di una alterata fitness virale). La rilevanza clinica di tali dati non è stata stabilita. In ogni caso i dati clinici disponibili sono molto limitati e precludono qualsiasi conclusione attendibile in materia. Comunque l'avvio di una terapia con NRTI ai quali il virus è sensibile è sempre da preferirsi al

mantenimento della terapia con lamivudina. Di conseguenza, il mantenimento della terapia con lamivudina, nonostante l'insorgenza della mutazione M184V, deve essere preso in considerazione solo nei casi in cui nessun altro NRTI attivo sia disponibile.

La resistenza crociata conferita con la mutazione M184V nella trascrittasi inversa è limitata all'interno della classe degli inibitori nucleosidici degli agenti antiretrovirali. Zidovudina e stavudina mantengono la loro attività antiretrovirale contro i ceppi dell'HIV-1 resistenti a lamivudina. Abacavir mantiene la sua attività antiretrovirale contro i ceppi HIV-1 resistenti a lamivudina che contengono solo la mutazione M184V. I virus con mutazione M184V della trascrittasi inversa mostrano una diminuzione di 4 volte inferiore nella sensibilità a 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.

Lamivudina mostra bassa citotossicità sui linfociti del sangue periferico, sulle linee cellulari linfocitarie mature e monocitarie-macrofagiche e su una varietà di cellule progenitrici del midollo osseo *in vitro*.

Negli studi clinici lamivudina in associazione con zidovudina ha mostrato di ridurre la carica virale dell'HIV-1 e di incrementare la conta delle cellule CD4. I risultati clinici indicano che lamivudina in associazione con zidovudina porta ad una riduzione significativa del rischio di progressione della malattia e di mortalità.

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

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

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

I bambini trattati con la soluzione orale di lamivudina in concomitanza con altre soluzioni orali antiretrovirali negli studi clinici hanno sviluppato resistenza virale più frequentemente rispetto ai bambini trattati con le compresse (vedere la descrizione dell'esperienza clinica nella popolazione pediatrica (studio ARROW) e il paragrafo 5.2).

La terapia antiretrovirale multi farmacologica contenente lamivudina ha dimostrato di essere efficace nei pazienti mai sottoposti a terapie antiretrovirali così come nei pazienti che si presentano con virus contenenti le mutazioni M184V.

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

Lamivudina al dosaggio di 100 mg una volta al giorno ha dimostrato anche di essere efficace per il trattamento dei pazienti adulti con infezione cronica da HBV (per i dettagli degli studi clinici vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Lamivudina Accord 100 mg). Tuttavia, per il trattamento dell'infezione da HIV solo una dose giornaliera di 300 mg di lamivudina (in associazione con altri agenti antiretrovirali) ha mostrato essere efficace.

Lamivudina non è stata specificatamente studiata nei pazienti HIV con infezione concomitante da HBV.

Dosaggio una volta al giorno (300 mg una volta al giorno): uno studio clinico ha dimostrato la non inferiorità tra regimi contenenti Lamivudina Accord 300 mg una volta al giorno e Lamivudina Accord 150 mg due volte al giorno. Questi risultati sono stati ottenuti in popolazioni di pazienti naive agli antiretrovirali costituite per la maggior parte da pazienti con infezione da HIV asintomatica (CDC A).

Popolazione pediatrica

Un confronto randomizzato di un regime di trattamento che comprendeva il dosaggio di una volta al giorno rispetto a quello di due volte al giorno di abacavir e lamivudina è stato condotto all'interno di uno studio randomizzato, multicentrico, controllato, di pazienti pediatriche con infezione da HIV. 1206 pazienti pediatriche di età compresa tra 3 mesi e 17 anni sono stati arruolati nello studio clinico ARROW (COL105677) e il dosaggio è stato stabilito secondo le raccomandazioni di dosaggio per fascia di peso delle linee guida di trattamento dell'Organizzazione Mondiale Della Sanità (*Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children, 2006*). Dopo 36 settimane di un regime che comprendeva abacavir e lamivudina due volte al giorno, 669 soggetti eleggibili sono stati randomizzati a continuare la posologia di due volte al giorno o a passare ad abacavir e lamivudina una volta al giorno per almeno 96 settimane. Da notare, da questo studio non sono disponibili dati clinici per i bambini al di sotto di un anno d'età. I risultati sono riassunti nella tabella di seguito.

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

	Due volte al giorno N (%)	Una volta al giorno N (%)
Settimana 0 (Dopo ≥36 settimane di trattamento)		
HIV-1 RNA plasmatico <80 c/mL	250/331 (76)	237/335 (71)
Differenza di rischio (una volta al giorno-due volte al giorno)	-4,8% (95% CI da -11,5% a +1,9%), p=0,16	
Settimana 48		
HIV-1 RNA plasmatico <80 c/mL	242/331 (73)	236/330 (72)
Differenza di rischio (una volta al giorno-due volte al giorno)	-1,6% (95% CI da -8,4% a +5,2%), p=0,65	
Settimana 96		
HIV-1 RNA plasmatico <80 c/mL	234/326 (72)	230/331 (69)
Differenza di rischio (una volta al giorno-due volte al giorno)	-2,3% (95% CI da -9,3% a +4,7%), p=0,52	

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

Il gruppo in trattamento con abacavir + lamivudina una volta al giorno ha dimostrato di essere non inferiore al gruppo due volte al giorno in base al margine di non inferiorità pre-specificato del 12% per

l'endpoint primario di <80 c/mL alla settimana 48, così come alla settimana 96 (endpoint secondario) e per tutti gli altri valori soglia testati (<200c/mL, <400c/mL, <1000c/mL), tutti ricaduti ben all'interno di questo margine di non inferiorità. Le analisi di sottogruppo per testare l'eterogeneità del regime una volta al giorno rispetto a quello due volte al giorno, non hanno dimostrato alcun effetto significativo per il sesso, per l'età o per la carica virale alla randomizzazione. Le conclusioni supportano la non inferiorità a prescindere dal metodo di analisi.

Al momento della randomizzazione al regime di dosaggio una volta al giorno vs due volte al giorno (Settimana 0), i pazienti che avevano ricevuto formulazioni in compresse avevano un più alto tasso di soppressione della carica virale rispetto a quelli che avevano ricevuto qualsiasi formulazione in soluzione, in qualsiasi momento. Queste differenze sono state osservate in ogni differente gruppo di età studiato. Questa differenza nei tassi di soppressione tra compresse e soluzioni si è mantenuta fino alla Settimana 96 con il dosaggio una volta al giorno.

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

	Due volte al giorno HIV-1 RNA plasmatico <80 c/ml: n/N (%)	Una volta al giorno HIV-1 RNA plasmatico <80 c/ml: n/N (%)
Settimana 0 (dopo 36 settimane di trattamento)		
Qualsiasi regime in soluzione in qualsiasi momento	14/26 (54)	15/30 (50)
Regime basato tutto sulle compresse	236/305 (77)	222/305 (73)
Settimana 96		
Qualsiasi regime in soluzione in qualsiasi momento	13/26 (50)	17/30 (57)
Regime basato tutto sulle compresse	221/300 (74)	213/301 (71)

Sono state condotte analisi di resistenza genotipica su campioni con HIV-1 RNA plasmatico > 1000 copie/ml. Più casi di resistenza sono stati rilevati tra i pazienti che avevano ricevuto lamivudina in soluzione, in combinazione con altri antiretrovirali in soluzione, rispetto a quelli che avevano ricevuto dosi simili nella formulazione in compresse. Ciò è coerente con i tassi più bassi di soppressione antivirale osservati in questi pazienti

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lamivudina è ben assorbita nel tratto gastrointestinale, e la biodisponibilità di lamivudina orale negli adulti è normalmente tra l'80 e l'85 %. A seguito di somministrazione orale, il tempo di picco (t_{max}) medio della concentrazione sierica massima (C_{max}) è di circa 1 ora. Sulla base di dati provenienti da uno studio in volontari sani, alla dose terapeutica di 150 mg due volte al giorno, le medie (CV) allo steady-state delle C_{max} e delle C_{min} di lamivudina nel plasma sono di 1,2 µg/ml (24%) e 0,09 µg/ml (27%), rispettivamente. La media (CV) dell'AUC nell'ambito di un intervallo di somministrazione di 12 ore è

di 4,7 µg/ora/ml (18%). Alla dose terapeutica di 300 mg una volta al giorno le medie (CV) allo steady-state delle C_{max} e delle C_{min} e l'AUC a 24 ore erano di 2,0 µg/ml (26%), 0,04 µg/ml (34%) e 8,9 µg/ora/ml (21%), rispettivamente.

La compressa da 150 mg è bioequivalente e proporzionale nella dose alla compressa da 300 mg per quanto riguarda AUC_{∞} , C_{max} e t_{max} . La somministrazione di Lamivudina Accord compresse è bioequivalente a lamivudina soluzione orale per quanto riguarda AUC_{∞} e C_{max} negli adulti. Differenze di assorbimento sono state osservate tra la popolazione adulta e quella pediatrica (Vedere Popolazioni speciali).

La somministrazione di lamivudina in concomitanza con il cibo determina un ritardo del t_{max} e una diminuzione del C_{max} (ridotto del 47 %). Tuttavia, non è influenzato il tasso (calcolato in base alla AUC) di lamivudina assorbita.

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

La contemporanea somministrazione in associazione con zidovudina, determina un aumento del 13 % nella esposizione a zidovudina e un aumento del 28 % nei livelli plasmatici di picco. Questo dato non viene ritenuto significativo per la sicurezza del paziente e pertanto non è necessario alcun adattamento posologico.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio, risultato dagli studi per via endovenosa, è di 1,3 l/kg. L'emivita di eliminazione osservata è di 5-7 ore. La clearance sistemica media di lamivudina è circa 0,32 l/ora/kg; la clearance renale è predominante (>70 %) ed avviene per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici.

Lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche e mostra una ridotta capacità di legame con le principali proteine plasmatiche (<16 % -36 % con l'albumina sierica in studi *in vitro*).

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

Biotrasformazione

La parte attiva, lamivudina trifosfato intracellulare, ha un'emivita finale prolungata nella cellula (da 16 a 19 ore) in confronto all'emivita di lamivudina plasmatica (da 5 a 7 ore). In 60 volontari adulti sani lamivudina 300 mg una volta al giorno ha dimostrato di possedere una farmacocinetica equivalente allo steady-state a lamivudina 150 mg due volte al giorno per quanto riguarda l' AUC_{24} e la C_{max} del trifosfato intracellulare.

Lamivudina viene principalmente escreta, imm modificata, per via renale. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10 %) e del ridotto legame con le proteine plasmatiche, è bassa la probabilità di interazioni metaboliche di lamivudina con altri medicinali.

Eliminazione

Studi in pazienti con compromissione renale dimostrano che l'eliminazione di lamivudina è influenzata dalla alterata funzionalità renale. Il regime posologico raccomandato per i pazienti con clearance della creatinina inferiore ai 50 ml/min è riportato nel paragrafo Posologia (vedere paragrafo 4.2).

L'interazione con trimetoprim, un costituente del co-trimossazolo, causa un aumento del 40 % della esposizione a lamivudina, somministrata alle dosi terapeutiche. Ciò non richiede alcuna modifica posologica, a meno che il paziente non presenti anche compromissione renale (vedere paragrafi 4.5 e 4.2). La somministrazione di co-trimossazolo con lamivudina in pazienti con compromissione renale deve essere attentamente valutata.

Popolazioni speciali

Bambini: la biodisponibilità assoluta di lamivudina (circa 58-66 %) era ridotta nei pazienti pediatrici sotto i 12 anni di età. Nei bambini, la somministrazione delle compresse in concomitanza con altre compresse di antiretrovirali ha fornito AUC_{∞} and C_{max} plasmatiche di lamivudina maggiori rispetto alla soluzione orale somministrata in concomitanza con altre soluzioni orali di antiretrovirali. I bambini trattati con la soluzione orale di lamivudina secondo il regime posologico raccomandato ottengono un'esposizione plasmatica di lamivudina all'interno del *range* di valori osservati negli adulti. I bambini trattati con le compresse di lamivudina per via orale secondo il regime posologico raccomandato ottengono un'esposizione plasmatica di lamivudina maggiore rispetto ai bambini trattati con la soluzione orale poiché dosi maggiori mg/kg vengono somministrate con la formulazione in compresse e la formulazione in compresse ha una biodisponibilità maggiore (vedere paragrafo 4.2). Studi pediatrici di farmacocinetica sia con formulazioni in soluzione orale sia in compresse, hanno dimostrato che il dosaggio una volta al giorno fornisce una AUC_{0-24} equivalente a quella del dosaggio due volte al giorno della stessa dose giornaliera totale.

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

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

Riassunto Steady-State dell'AUC (0-24) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) plasmatica di lamivudina e confronto statistico per la somministrazione orale del regime Una volta al giorno e Due volte al giorno negli studi

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

ARROW PK Sub studio Parte 1	da 3 a 12 anni (N=35)	13,0 (11,4,14,9)	12,0 (10,7, 13,4)	1,09 (0,979, 1,20)
PENTA 13	da 2 a 12 anni (N=19)	9,80 (8,64, 11,1)	8,88 (7,67, 10,3)	1,12 (1,03, 1,21)
PENTA 15	da 3 a 36 mesi (N=17)	8,66 (7,46, 10,1)	9,48 (7,89, 11,40)	0,91 (0,79, 1,06)

Nello studio PENTA 15, la media geometrica di AUC (0-24) (95% CI) plasmatica di lamivudina per i quattro soggetti di età inferiore a 12 mesi che sono passati da un regime di due volte al giorno ad un regime di una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1) è di 10,31 (6,26, 17,0) µg.h/mL nel dosaggio di una volta al giorno e di 9,24 (4,66, 18,3) µg.h/mL nel dosaggio di due volte al giorno.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità nell'animale, la somministrazione di lamivudina ad alte dosi non è stata associata ad alcuna rilevante tossicità d'organo. Alle dosi più elevate, sono stati osservati effetti minori sugli indicatori della funzionalità epatica e renale, oltre che occasionali riduzioni nel peso del fegato. Gli effetti clinicamente rilevanti comparsi sono stati la riduzione nella conta eritrocitaria e la neutropenia

Lamivudina non si è dimostrata mutagena nei test sui batteri ma, come molti analoghi dei nucleosidi, ha presentato attività in un test citogenetico *in vitro* e nel test sul linfoma del topo. Lamivudina non è genotossica *in vivo* a dosi che inducono concentrazioni plasmatiche circa 40-50 volte più alte dei livelli plasmatici previsti in ambito clinico. Poichè l'attività mutagena *in vitro* di lamivudina non è stata confermata dai test *in vivo*, ne consegue che lamivudina non dovrebbe rappresentare un rischio genotossico per i pazienti in trattamento.

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Isomalto (E953)

Crospovidone A
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento della compressa:

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.
Periodo di validità dopo la prima apertura del contenitore HDPE è di 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Alu/PVC-Alu-OPA – 30 compresse
Contenitore HDPE con tappo in polipropilene a prova di bambino – 30 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex,
HA1 4HF,
Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042142051
AIC n. 042142063

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28 Aprile 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco