

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Epivir 150 mg compresse rivestite con film

Epivir 300 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Epivir 150 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di lamivudina.

Epivir 300 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di lamivudina.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Epivir 150 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film

Comprese divisibili, di colore bianco, di forma romboidale, con impresso "GX CJ7" su entrambi i lati.

Epivir 300 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film

Colore grigio, di forma romboidale, con impresso "GX EJ7" su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Epivir 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.

Epivir può essere somministrato con o senza cibo.

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

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

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

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

La compressa da 300 mg è idonea solo per la somministrazione una volta al giorno.

#### Bambini (con peso inferiore a 25 kg)

Per Epivir compresse si raccomanda un dosaggio sulla base del peso corporeo.

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

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

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

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

#### Popolazioni speciali

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

*Compromissione renale:* nei pazienti con compromissione renale, da moderata a grave, le concentrazioni di lamivudina sono aumentate a causa della ridotta *clearance*. Pertanto la dose deve essere modificata, usando la formulazione di Epivir in soluzione orale, nei pazienti con *clearance* della creatinina che abbia valori al di sotto di 30 ml/min (vedere tabelle).

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

<b>Clearance della creatinina (ml/min)</b>	<b>Prima dose</b>	<b>Dose di mantenimento</b>
≥ 50	300 mg	300 mg, una volta al giorno
	150 mg	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. Epivir 10 mg/ml, 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*

<b>Clearance della creatinina (ml/min)</b>	<b>Prima dose</b>	<b>Dose di mantenimento</b>
≥ 50	8 mg/kg	8 mg/kg, una volta al giorno
	4 mg/kg	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 farmacocinetica di lamivudina non è significativamente influenzata da disfunzioni epatiche. Sulla base di tali dati, non è necessario un adattamento della posologia nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave, se non è accompagnata da compromissione renale.

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

Epivir non è raccomandato per l'impiego in monoterapia.

*Compromissione renale:* nei pazienti con compromissione renale, da moderata 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 elevato tasso di fallimento virologico e di comparsa di resistenza, in fase precoce di trattamento, quando lamivudina veniva associata sia a

tenofovir disoproxil fumarato e abacavir, sia a tenofovir disoproxil fumarato e didanosina, somministrati una volta al giorno.

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

*Pancreatite:* sono stati osservati rari casi di pancreatite. Tuttavia, non è chiaro se tali casi siano dovuti al trattamento con antiretrovirali, ovvero alla patologia di base da HIV. Il trattamento con Epivir deve essere interrotto immediatamente in caso di comparsa di segni clinici, sintomi o anomalie nei valori di laboratorio, che possano essere indicativi di pancreatite.

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

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

*Sindrome da riattivazione immunitaria:* in pazienti affetti da HIV, con deficienza immunitaria grave, al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (spesso indicata come PCP). Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un trattamento. Sono state anche segnalate malattie autoimmuni (come il morbo di Graves), 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 contemporaneamente per il trattamento dell'HIV e dell'HBV, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Zeffix sono disponibili ulteriori informazioni relative all'impiego di lamivudina nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite B.

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

Se Epivir viene interrotto nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B, si raccomanda un controllo periodico sia dei test di funzionalità epatica, sia dei marker di replicazione

dell'HBV, dal momento che la sospensione di lamivudina può condurre ad una riacutizzazione dell'epatite (vedere RCP di Zeffix).

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

*Popolazione pediatrica:* in uno studio condotto in pazienti 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 Epivir, rispetto a quelli trattati con la formulazione in compresse. Quando possibile nei bambini, deve essere preferibilmente usato Epivir nella formulazione compresse.

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

*Interazioni farmacologiche:* Epivir non deve essere preso con nessun altro medicinale contenente lamivudina o medicinali contenenti emtricitabina (vedere paragrafo 4.5).

La combinazione di lamivudina con cladribina va evitata (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 % dell'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 una 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 jirovecii* (PCP) e della toxoplasmosi.

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

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).

A causa della similarità, Epivir non deve essere somministrato in concomitanza con altri analoghi della citidina, come emtricitabina. Inoltre, Epivir non deve essere assunto con nessun altro medicinale contenente lamivudina (vedere paragrafo 4.4).

*In vitro*, lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare di cladribina, portando, in caso di associazione in ambito clinico, ad un potenziale rischio di perdita di efficacia di cladribina. Alcune evidenze cliniche supportano anche una possibile interazione tra lamivudina e cladribina. Pertanto, l'uso concomitante di lamivudina con cladribina va evitato (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).

La somministrazione concomitante di una soluzione di sorbitolo (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) con una singola dose di 300 mg di lamivudina soluzione orale, ha determinato diminuzioni dose-dipendenti del 14%, 32% e 36% nell'esposizione a lamivudina ( $AUC_{\infty}$ ) e del 28%, 52% e 55% nella  $C_{max}$  di lamivudina negli adulti. Quando possibile, evitare la co-somministrazione cronica di Epivir con medicinali contenenti sorbitolo o altri poli-alcoli ad azione osmotica o alcoli monosaccaridici (per esempio, xilitolo, mannitolo, lactitolo, maltitolo). Qualora la co-somministrazione cronica non possa essere evitata, prendere in considerazione un monitoraggio più frequente della carica virale dell' HIV 1.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Come regola generale, quando, nelle donne in gravidanza, si decide di usare un agente antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da HIV e, di conseguenza, per la riduzione del rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, devono essere presi in considerazione i dati sull'impiego negli animali, così come l'esperienza clinica nelle donne in gravidanza.

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

Risultati ottenuti da più di 1000 casi, dopo esposizione dal primo trimestre e più di 1000 casi dal secondo e terzo trimestre nelle donne in gravidanza, non indicano alcun effetto in termini di malformazione e a livello feto/neonatale. Epivir 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 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 provocare danno mitocondriale di grado variabile. Sono stati segnalati casi di disfunzione mitocondriale in neonati esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, agli analoghi nucleosidici (vedere paragrafo 4.4).

### Allattamento

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

## Fertilità

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

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

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

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

*Molto raro:* aplasia aspecifica della serie rossa

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

*Molto raro:* acidosi lattica

#### Patologie del sistema nervoso

*Comune:* cefalea, insonnia

*Molto raro:* neuropatia periferica (o parestesia)

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

*Comune:* tosse, sintomatologia nasale

#### Patologie gastrointestinali

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

*Raro:* pancreatite, aumenti dell'amilasi sierica

#### Patologie epatobiliari

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

*Raro:* epatite

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

*Comune:* eruzione cutanea, alopecia

*Raro:* angioedema

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

*Comune:* artralgia, disturbi muscolari

*Raro:* rabdomiolisi

#### Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

*Comune:* stanchezza, malessere, febbre.

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

Nei pazienti con infezione da HIV, con grave deficienza immunitaria al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni

opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves), in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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

#### Popolazione pediatrica

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi di tossicità acuta nell'animale, la somministrazione di lamivudina, a dosaggi particolarmente elevati, 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 - Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AF05.

#### 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. *In vitro*, non è stato osservato alcun effetto antagonista con lamivudina e altri antiretrovirali (agenti testati: abacavir, didanosina, nevirapina e zidovudina).

#### Resistenza

La resistenza dell'HIV-1 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, *in vitro*, mostrano una diminuita capacità replicativa virale. 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 forma virale). La rilevanza clinica di tali dati non è stata stabilita. In ogni caso i dati clinici disponibili sono molto limitati e precludono qualsiasi conclusione attendibile in materia. Comunque, l'avvio di una terapia con NRTI ai quali il virus è sensibile è sempre da preferirsi al mantenimento della terapia con lamivudina. Di conseguenza, il mantenimento della terapia con lamivudina, nonostante l'insorgenza della mutazione M184V, deve essere preso in considerazione solo nei casi in cui nessun altro NRTI attivo sia disponibile.

La resistenza crociata conferita con la mutazione 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, *in vitro*, mostra bassa citotossicità sui linfociti del sangue periferico, sulle linee cellulari linfocitarie mature e monocitarie-macrofagiche e su una varietà di cellule progenitrici del midollo osseo.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi clinici 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.

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

La politerapia antiretrovirale contenente lamivudina, ha dimostrato di essere efficace nei pazienti mai sottoposti a terapie antiretrovirali (pazienti *naïve*), così come nei pazienti che si presentano con virus contenenti le mutazioni M184V.

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

Lamivudina al dosaggio di 100 mg, una volta al giorno, ha anche dimostrato di essere efficace per il trattamento dei pazienti adulti con infezione cronica da HBV (per i dettagli degli studi clinici vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Zeffix). 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 Epivir, una volta al giorno ed Epivir, due volte al giorno. Questi risultati sono stati ottenuti in popolazioni di pazienti *naive* agli antiretrovirali, costituite per la maggior parte da pazienti con infezione da HIV asintomatica (CDC: A).

#### Popolazione pediatrica

Un confronto randomizzato di un regime di trattamento che comprendeva il dosaggio abacavir e lamivudina di una volta al giorno, rispetto a quello di due volte al giorno, è stato condotto all'interno di uno studio randomizzato, multicentrico, controllato, di pazienti pediatriche con infezione da HIV. 1206 pazienti pediatriche di età compresa tra 3 mesi e 17 anni sono stati arruolati nello studio clinico ARROW (COL105677) e il dosaggio è stato stabilito secondo le raccomandazioni di dosaggio per fascia di peso, delle linee guida di trattamento dell'Organizzazione Mondiale Della Sanità (*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 48<sup>a</sup> settimana e alla 96<sup>a</sup> settimana, nella randomizzazione una volta al giorno *versus* due volte al giorno di abacavir + lamivudina dello studio ARROW (Analisi Osservata)**

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

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

Il gruppo in trattamento con abacavir + lamivudina, una volta al giorno, ha dimostrato di essere non inferiore al gruppo due volte al giorno, in base al margine di non inferiorità pre-specificato del -12% per l'endpoint primario di <80 c/ml alla 48<sup>a</sup> settimana, così come alla 96<sup>a</sup> settimana (endpoint secondario) e per tutti gli altri valori soglia testati (<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, alla randomizzazione, alcun effetto significativo per sesso, età o per carica virale. Le conclusioni supportano la non inferiorità a prescindere dal metodo di analisi.

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

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

	Due volte al giorno HIV-1 RNA plasmatico <80 c/ml: n/N (%)	Una volta al giorno HIV-1 RNA plasmatico <80 c/ml: n/N (%)
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)
96 <sup>a</sup> Settimana		
Qualsiasi regime in soluzione in qualsiasi momento	13/26 (50)	17/30 (57)
Regime basato tutto sulle compresse	221/300 (74)	213/301 (71)

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

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Assorbimento

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

La compressa da 150 mg è bioequivalente e proporzionale nella dose, alla compressa da 300 mg, per quanto riguarda  $AUC_{\infty}$ ,  $C_{max}$  e  $t_{max}$ . Negli adulti, la somministrazione di Epivir compresse è bioequivalente ad Epivir soluzione orale, per quanto riguarda  $AUC_{\infty}$  e  $C_{max}$ . Differenze di assorbimento sono state osservate tra la popolazione adulta e quella pediatrica (Vedere Popolazioni speciali).

La somministrazione 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, la trasferisca 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 % del picco dei livelli plasmatici. Questo dato non viene ritenuto significativo per la sicurezza del paziente e pertanto non è necessario alcun adattamento posologico.

### Distribuzione

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

Dati limitati mostrano che 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, nella cellula, un'emivita terminale prolungata (da 16 a 19 ore), in confronto all'emivita plasmatica di lamivudina (da 5 a 7 ore). In 60 adulti volontari sani, Epivir 300 mg una volta al giorno ha dimostrato di possedere, allo stato stazionario (*steady state*), per quanto riguarda l' $AUC_{24}$  e la  $C_{max}$  del trifosfato intracellulare, una farmacocinetica equivalente ad Epivir 150 mg, due volte al giorno.

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. Per i pazienti con *clearance* della creatinina inferiore ai 50 ml/min, il regime posologico raccomandato è riportato nel paragrafo Posologia (vedere paragrafo 4.2).

L'interazione con trimetoprim, un costituente del co-trimossazolo, causa un aumento del 40 % della esposizione 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). Nei pazienti con compromissione renale, la somministrazione di co-trimossazolo con lamivudina deve essere attentamente valutata.

## Popolazioni speciali

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

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

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

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

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

Nello studio PENTA 15, la media geometrica di AUC plasmatica (0-24) (95% CI) di lamivudina, per i quattro soggetti di età inferiore a 12 mesi, che sono passati da un regime di due volte al giorno ad un regime di una volta al giorno (vedere paragrafo 5.1) è di 10,31 (6,26, 17,0)  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{ml}$ , nel dosaggio di una volta al giorno e di 9,24 (4,66, 18,3)  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{ml}$ , 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 evidenziati 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 mostrato, *in vitro*, attività in un test citogenetico 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. 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.

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 alla sola zidovudina. Il significato clinico di questi dati non è noto.

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

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Epivir 150 mg compresse rivestite con film

*Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina (E460)  
Sodio amido glicolato  
Magnesio stearato

*Rivestimento della compressa:*

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

#### Epivir 300 mg compresse rivestite con film

*Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina (E460)  
Sodio amido glicolato  
Magnesio stearato

*Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa (E464)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido nero (E172)

Macrogol  
Polisorbato 80

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

### Epivir 150 mg compresse rivestite con film

Confezioni in flacone HDPE 5 anni

Confezioni in blister PVC/Alluminio 2 anni

### Epivir 300 mg compresse rivestite con film

Confezioni in flacone HDPE 3 anni

Confezioni in blister PVC/Alluminio 2 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

### Epivir 150 mg compresse rivestite con film

Flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE), muniti di chiusura di sicurezza a prova di bambino o confezioni contenenti blister in PVC/Alluminio da 60 compresse ciascuno.

### Epivir 300 mg compresse rivestite con film

Flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) muniti di chiusura di sicurezza a prova di bambino o confezioni contenenti blister in PVC/alluminio da 30 compresse ciascuno.

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Regno Unito

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

### Epivir 150 mg compresse rivestite con film

EU/1/96/015/001 (Confezioni in flacone)

EU/1/96/015/004 (Confezioni in blister)

### Epivir 300 mg compresse rivestite con film

EU/1/96/015/003 (Confezioni in flacone)

EU/1/96/015/005 (Confezioni in blister)

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

### Epivir 150 mg compresse rivestite con film

Data della prima autorizzazione: 08 Agosto 1996

Data dell'ultimo rinnovo: 28 Luglio 2006

### Epivir 300 mg compresse rivestite con film

Data della prima autorizzazione: 15 Novembre 2001

Data dell'ultimo rinnovo: 28 Luglio 2006

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Epivir 10 mg/ml soluzione orale

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ml di soluzione orale contiene 10 mg di lamivudina.

Eccipienti:

Saccarosio 20 % (3 g/15 ml)

Metile paraidrossibenzoato

Propile paraidrossibenzoato

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione orale

Soluzione limpida, da incolore a giallo pallido.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Epivir 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.

Epivir può essere somministrato con o senza cibo.

Epivir è disponibile anche nella formulazione compresse per i pazienti che pesano almeno 14 kg (vedere paragrafo 4.4).

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

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

La dose raccomandata di Epivir è di 300 mg al giorno. Questa può essere somministrata sia come 150 mg (15 ml), due volte al giorno, che come 300 mg (30 ml) una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

#### *Bambini (con peso inferiore a 25 kg)*

*Bambini da un anno di età:* la dose raccomandata è 5 mg/kg due volte al giorno o 10 mg/kg una volta al giorno fino ad un massimo di una dose complessiva giornaliera di 300 mg (30 ml) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

**Bambini da tre mesi ad un anno di età:** la dose raccomandata è 5 mg/kg due volte al giorno. Se un regime di due volte al giorno non è fattibile, può essere preso in considerazione un regime di una volta al giorno (10 mg/kg/die). Si deve tenere presente che i dati dal regime di una volta al giorno sono molto limitati in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

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

### Popolazioni speciali

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

**Compromissione renale:** nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave, le concentrazioni di lamivudina sono aumentate a causa della ridotta *clearance*. Pertanto la dose deve essere modificata (vedere tabelle).

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

<b>Clearance della creatinina (ml/min)</b>	<b>Prima dose</b>	<b>Dose di mantenimento</b>
≥ 50	300 mg (30 ml) o 150 mg (15 ml)	300 mg (30 ml), una volta al giorno  150 mg (15 ml), due volte al giorno
da 30 a < 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml), una volta al giorno
da 15 a < 30	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml), una volta al giorno
da 5 a < 15	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml), una volta al giorno
< 5	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml), 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.

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

<b>Clearance della creatinina (ml/min)</b>	<b>Prima dose</b>	<b>Dose di mantenimento</b>
≥ 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 farmacocinetica di lamivudina non è significativamente influenzata da disfunzioni epatiche. Sulla base di tali dati, non è necessario un adattamento della posologia nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave, se non è accompagnata da compromissione renale.

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

Epivir non è raccomandato per l'impiego in monoterapia.

*Compromissione renale:* nei pazienti con compromissione renale, da moderata 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 elevato tasso di fallimento virologico e di comparsa di resistenza, in fase precoce di trattamento, quando lamivudina veniva associata sia a tenofovir disoproxil fumarato e abacavir, sia a tenofovir disoproxil fumarato e didanosina, somministrati una volta al giorno.

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

*Pancreatite:* sono stati osservati rari casi di pancreatite. Tuttavia non è chiaro se tali casi siano dovuti al trattamento con antiretrovirali, ovvero alla patologia di base da HIV. Il trattamento con Epivir deve essere interrotto immediatamente in caso di comparsa di segni clinici, sintomi o anomalie nei valori di laboratorio, che possano essere indicativi di pancreatite.

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

*Peso e parametri metabolici:* durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti possono in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste una forte evidenza che lo correli a un qualunque trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio, si fa riferimento

alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

*Sindrome da riattivazione immunitaria:* in pazienti affetti da HIV, con deficienza immunitaria grave, al momento della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (spesso indicata come PCP). Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e, se necessario, deve essere instaurato un trattamento. Sono state anche segnalate malattie autoimmuni (come il morbo di Graves), 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 contemporaneamente per il trattamento dell'HIV e dell'HBV, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Zeffix sono disponibili ulteriori informazioni relative all'impiego di lamivudina nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite B.

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

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

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

*Eccipienti:* i pazienti diabetici devono tenere presente che ciascuna dose (150 mg = 15 ml) contiene 3 g di saccarosio.

I pazienti con rari problemi di intolleranza ereditaria al fruttosio, malassorbimento del glucosio-galattosio o deficienza della sucralasi - isomaltasi non devono prendere questo medicinale.

Epivir contiene metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato. Queste sostanze possono causare reazioni allergiche (che possono insorgere con ritardo).

*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 Epivir, rispetto a quelli trattati con la formulazione in compresse.

Quando possibile nei bambini, deve essere preferibilmente usato un regime di sole compresse. Epivir soluzione orale, somministrato in concomitanza con i medicinali contenenti sorbitolo, deve essere usato solo quando non è possibile utilizzare un regime di sole compresse e i benefici del trattamento superano i possibili rischi, inclusa una minore soppressione virologica. Prendere in considerazione un monitoraggio più frequente della carica virale dell'HIV-1 quando Epivir è usato con medicinali contenenti sorbitolo somministrati cronicamente (ad es. Ziagen soluzione orale). Sebbene non sia stato studiato, ci si aspetterebbe lo stesso effetto con altri poli-alcoli ad azione osmotica o alcoli monosaccaridici [(per esempio xilitolo, mannitolo, lactitolo, maltitolo (vedere paragrafo 4.5)].

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

*Interazioni farmacologiche:* Epivir non deve essere preso con nessun altro medicinale contenente lamivudina o medicinali contenenti emtricitabina (vedere paragrafo 4.5).

La combinazione di lamivudina con cladribina va evitata (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 % dell'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 una 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 jierovecii* (PCP) e della toxoplasmosi.

Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di interazioni con altri medicinali somministrati in concomitanza, particolarmente quando la principale via di eliminazione è la secrezione renale attiva, attraverso il sistema di trasporto dei cationi organici, come ad esempio, con trimetoprim. Altri medicinali (per es. ranitidina, cimetidina), sono eliminati solo in parte per mezzo di questo sistema e non hanno mostrato di interagire con lamivudina. Gli analoghi nucleosidici (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 della similarità, Epivir non deve essere somministrato in concomitanza con altri analoghi della citidina, come emtricitabina. Inoltre, Epivir non deve essere assunto con nessun altro medicinale contenente lamivudina (vedere paragrafo 4.4).

*In vitro*, lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare di cladribina, portando, in caso di associazione in ambito clinico, ad un potenziale rischio di perdita di efficacia di cladribina. Alcune evidenze cliniche supportano anche una possibile interazione tra lamivudina e cladribina. Pertanto, l'uso concomitante di lamivudina con cladribina va evitato (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).

La somministrazione concomitante di una soluzione di sorbitolo (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) con una singola dose di 300 mg di lamivudina soluzione orale, ha determinato diminuzioni dose-dipendenti del 14%, 32% e 36% nell'esposizione a lamivudina ( $AUC_{\infty}$ ) e del 28%, 52% e 55% nella  $C_{max}$  di lamivudina negli adulti. Quando possibile, evitare la co-somministrazione cronica di Epivir con medicinali contenenti sorbitolo o altri poli-alcoli ad azione osmotica o alcoli monosaccaridici (per

esempio, xilitolo, mannitolo, lactitolo, maltitolo). Qualora la co-somministrazione cronica non possa essere evitata, prendere in considerazione un monitoraggio più frequente della carica virale dell'HIV-1

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

##### Gravidanza

Come regola generale, quando, nelle donne in gravidanza, si decide di usare un agente antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da HIV e, di conseguenza, per la riduzione del rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, devono essere presi in considerazione i dati sull'impiego negli animali, così come l'esperienza clinica nelle donne in gravidanza.

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

Risultati ottenuti da più di 1000 casi dopo esposizione dal primo trimestre e più di 1000 casi dal secondo e terzo trimestre nelle donne in gravidanza non indicano alcun effetto in termini di malformazione e a livello fetoneonatale. Epivir 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 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 provocare danno mitocondriale di grado variabile. Sono stati segnalati casi di disfunzione mitocondriale in neonati esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, agli analoghi nucleosidici (vedere paragrafo 4.4).

##### Allattamento

Dopo somministrazione orale, lamivudina 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, nei lattanti allattati al seno da madri in trattamento per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina sono molto basse (meno del 4% delle concentrazioni sieriche materne) e progressivamente diminuiscono a livelli non rilevabili quando i lattanti allattati al seno raggiungono le 24 settimane di età. Non esistono dati disponibili sulla sicurezza di lamivudina somministrata a bambini di età inferiore a tre mesi. Si raccomanda che le donne con infezione da HIV in nessun caso allattino al seno i loro bambini, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV-1.

##### Fertilità

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

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

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

molto raro (<1/10.000). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

*Molto raro:* aplasia aspecifica della serie rossa

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

*Molto raro:* acidosi lattica

Patologie del sistema nervoso

*Comune:* cefalea, insonnia

*Molto raro:* neuropatia periferica (o parestesia)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

*Comune:* tosse, sintomatologia nasale

Patologie gastrointestinali

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

*Raro:* pancreatite, aumenti dell'amilasi sierica

Patologie epatobiliari

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

*Raro:* epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

*Comune:* eruzione cutanea, alopecia

*Raro:* angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

*Comune:* artralgia, disturbi muscolari

*Raro:* rabdomiolisi

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione

*Comune:* stanchezza, malessere, febbre

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

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

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi di tossicità acuta nell'animale, la somministrazione di lamivudina a dosaggi particolarmente elevati, 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 - Nucleosidi e nucleotidi inibitori della trascrittasi inversa, codice ATC: J05AF05.

#### 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. *In vitro*, non è stato osservato alcun effetto antagonista con lamivudina e altri antiretrovirali (agenti testati: abacavir, didanosina, nevirapina e zidovudina).

#### Resistenza

La resistenza dell'HIV-1 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, *in vitro*, mostrano una diminuita capacità replicativa virale. 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 forma virale). La rilevanza clinica di tali dati non è stata stabilita. In ogni caso i dati clinici disponibili sono molto limitati e precludono qualsiasi conclusione attendibile in materia. Comunque l'avvio di una terapia con NRTI ai quali il virus è sensibile è sempre da preferirsi al mantenimento della terapia con lamivudina. Di conseguenza, il mantenimento della terapia con lamivudina, nonostante l'insorgenza della mutazione M184V, deve essere preso in considerazione solo nei casi in cui nessun altro NRTI attivo sia disponibile.

La resistenza crociata conferita con la mutazione 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 *in vitro*, mostra bassa citotossicità sui linfociti del sangue periferico, sulle linee cellulari linfocitarie mature e monocitarie-macrofagiche e su una varietà di cellule progenitrici del midollo osseo.

### Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi clinici 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 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.

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

La politerapia antiretrovirale contenente lamivudina, ha dimostrato di essere efficace nei pazienti mai sottoposti a terapie antiretrovirali (pazienti *naïve*), così come nei pazienti che si presentano con virus contenenti le mutazioni M184V.

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

Lamivudina al dosaggio di 100 mg una volta al giorno, ha anche dimostrato di essere efficace per il trattamento dei pazienti adulti con infezione cronica da HBV (per i dettagli degli studi clinici vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Zeffix). 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 Epivir una volta al giorno ed Epivir, due volte al giorno. Questi

risultati sono stati ottenuti in popolazioni di pazienti *naive* agli antiretrovirali, costituite per la maggior parte da pazienti con infezione da HIV asintomatica (CDC: A).

### Popolazione pediatrica

Un confronto randomizzato di un regime di trattamento che comprendeva il dosaggio abacavir e lamivudina di una volta al giorno, rispetto a quello di due volte al giorno, è stato condotto all'interno di uno studio randomizzato, multicentrico, controllato, di pazienti pediatriche con infezione da HIV. 1206 pazienti pediatriche di età compresa tra 3 mesi e 17 anni sono stati arruolati nello studio clinico ARROW (COL105677) e il dosaggio è stato stabilito secondo le raccomandazioni di dosaggio per fascia di peso delle linee guida di trattamento dell'Organizzazione Mondiale Della Sanità (*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 48<sup>a</sup> settimana e alla 96<sup>a</sup> settimana, nella randomizzazione una volta al giorno *versus* due volte al giorno di abacavir + lamivudina dello studio ARROW (Analisi Osservata)

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

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

Il gruppo in trattamento con abacavir + lamivudina, una volta al giorno, ha dimostrato di essere non inferiore al gruppo due volte al giorno, in base al margine di non inferiorità pre-specificato del -12% per l'*endpoint* primario di <80 c/ml alla 48<sup>a</sup> settimana, così come alla 96<sup>a</sup> settimana (*endpoint* secondario) e per tutti gli altri valori soglia testati (<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, alla randomizzazione, alcun effetto significativo per sesso, età o per carica virale. Le conclusioni supportano la non inferiorità a prescindere dal metodo di analisi.

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

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

	Due volte al giorno HIV-1 RNA plasmatico <80 c/ml: n/N (%)	Una volta al giorno HIV-1 RNA plasmatico <80 c/ml: n/N (%)
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)
96 <sup>a</sup> Settimana		
Qualsiasi regime in soluzione in qualsiasi momento	13/26 (50)	17/30 (57)
Regime basato tutto sulle compresse	221/300 (74)	213/301 (71)

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

La 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, la trasferisca 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 % del picco dei livelli plasmatici. Questo dato non viene ritenuto significativo per la sicurezza del paziente e pertanto non è necessario alcun adattamento posologico.

### Distribuzione

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

Dati limitati mostrano che 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 un'eventuale efficacia clinica.

### Biotrasformazione

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

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

### Eliminazione

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

L'interazione con trimetoprim, un costituente del co-trimossazolo, causa un aumento del 40 % della esposizione 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). Nei pazienti con compromissione renale, la somministrazione di co-trimossazolo con lamivudina deve essere attentamente valutata.

### Popolazioni speciali

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

Nei pazienti di età inferiore a tre mesi, vi sono dati limitati di farmacocinetica. Nei neonati di una settimana, la *clearance* di lamivudina orale era ridotta in confronto a quella dei bambini, e ciò è probabilmente una conseguenza della immaturità della funzione renale e della variabilità dell'assorbimento. Pertanto, per raggiungere esposizioni simili a quelle degli adulti e dei bambini, nei

neonati è appropriata una dose di 4 mg/kg/giorno. La stima della filtrazione glomerulare suggerisce che per ottenere esposizioni simili a quelle degli adulti e dei bambini, la dose appropriata per i bambini di età di sei settimane e oltre potrebbe essere 8 mg/kg/giorno.

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

**Sommario dell'AUC (0-24) (µg.ora/ml) plasmatica, allo stato stazionario (*steady-state*) di lamivudina e confronto statistico negli studi per la somministrazione orale del regime Una volta al giorno e Due volte al giorno**

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

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

*Gravidanza:* dopo somministrazione orale, la farmacocinetica 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 evidenziati 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 mostrato, *in vitro*, attività in un test citogenetico 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 alla sola zidovudina. Il significato clinico di questi dati non è noto.

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Saccarosio 20 % (3 g/15 ml)  
Metile paraidrossibenzoato  
Propile paraidrossibenzoato  
Acido citrico anidro  
Glicole propilenico  
Sodio citrato  
Aroma artificiale di fragola  
Aroma artificiale di banana  
Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Non utilizzare la soluzione orale dopo un mese dalla prima apertura.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

Astuccio contenente 240 ml di soluzione orale, in un flacone bianco di polietilene ad alta densità (HDPE) munito di chiusura di sicurezza a prova di bambino. La confezione contiene anche un adattatore per la siringa in polietilene e una siringa dosatrice per uso orale da 10 ml composta da un corpo cilindrico in polipropilene (con graduazioni in ml) e da uno stantuffo in polietilene.

La siringa dosatrice per uso orale viene fornita per dosare in modo accurato la quantità prescritta di soluzione orale. Le istruzioni per l'uso sono incluse nella confezione.

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

ViiV Healthcare UK Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Regno Unito

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/015/002

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

Data della prima autorizzazione: 08 Agosto 1996  
Data dell'ultimo rinnovo: 28 Luglio 2006

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

Agencia Italiana del Farmaco

## ALLEGATO II

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

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

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Comprese rivestite con film:

Glaxo Operations UK Limited  
(trading as Glaxo Wellcome Operations)  
Priory Street, Ware  
Hertfordshire  
SG12 0DJ  
Regno Unito

o

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.  
ul. Grunwaldzka 189  
60-322 Poznan  
Polonia

Soluzione orale:

Aspen Bad Oldesloe GmbH  
Industriestrasse 32-36  
23843 Bad Oldesloe  
Germania

Glaxo Operations UK Ltd (trading as GlaxoWellcome Operations), Harmire Road, Barnard Castle,  
Co. Durham DL12 8DT, Regno Unito

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

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

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

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

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c (7) della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

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

Non pertinente