

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Combivir 150 mg/300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Le compresse rivestite con film sono divisibili, a forma di capsula, di colore da bianco a biancastro, con impresso "GXFC3" su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Combivir può essere assunto con o senza cibo.

Al fine di garantire la somministrazione dell'intera dose, la compressa dovrebbe idealmente essere deglutita senza essere rotta. 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 e adolescenti di peso almeno pari a 30 kg: la dose raccomandata di Combivir è di una compressa due volte al giorno.

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

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

Il regime posologico per pazienti in età pediatrica che pesino tra 14 e 30 kg è basato soprattutto su modelli farmacocinetici e supportato dai dati derivanti da studi clinici, che prevedono l'uso dei componenti singoli lamivudina e zidovudina. Può verificarsi una sovraesposizione farmacocinetica di zidovudina, perciò deve essere assicurato un attento monitoraggio di questi pazienti. Se si verifica intolleranza gastrointestinale nei pazienti con peso compreso fra 21 e 30 kg, può essere adottato uno schema posologico alternativo che prevede l'assunzione di mezza compressa tre volte al giorno nel tentativo di migliorare la tollerabilità.

Non si devono usare le compresse di Combivir in bambini con peso inferiore ai 14 kg, dal momento che non è possibile aggiustare in modo appropriato le dosi in base al peso del bambino. Questi pazienti

devono assumere lamivudina e zidovudina in formulazioni separate secondo le raccomandazioni di dosaggio prescritte per questi prodotti. Per questi pazienti e per quelli non in grado di inghiottire le compresse, sono disponibili le soluzioni orali di lamivudina e zidovudina.

Dove siano necessarie o l'interruzione della terapia con uno dei principi attivi di Combivir o la riduzione di dose, sono disponibili preparazioni a base di lamivudina e zidovudina separate in compresse/ capsule o in soluzione orale.

Compromissione renale: nei pazienti con compromissione renale, i livelli di lamivudina e zidovudina sono aumentati a causa della ridotta clearance. Pertanto, poiché possono essere necessari aggiustamenti della posologia si raccomanda di utilizzare preparazioni separate di lamivudina e zidovudina nei pazienti con ridotta funzionalità renale (clearance creatinina ≤ 50 ml/min). Il medico è invitato a fare riferimento per la prescrizione di questi farmaci alle informazioni relative ai singoli medicinali.

Compromissione epatica: dati limitati in pazienti con cirrosi suggeriscono che può verificarsi accumulo di zidovudina in pazienti con compromissione epatica a causa della diminuzione della glucuronidazione. I dati ottenuti da pazienti con compromissione epatica di entità da moderata a grave, mostrano che la farmacocinetica della lamivudina non è significativamente alterata dalla disfunzione epatica. Tuttavia, poiché possono rendersi necessari adattamenti posologici della zidovudina, si raccomanda di usare preparazioni separate di lamivudina e zidovudina nei pazienti con grave compromissione epatica. Il medico è invitato a fare riferimento per la prescrizione di questi farmaci alle informazioni relative ai singoli medicinali.

Aggiustamenti posologici nei pazienti con reazioni avverse ematologiche: possono rendersi necessari aggiustamenti nella posologia della zidovudina se i livelli di emoglobina scendono al di sotto di 9 g/dl o 5,59 mmol/l o la conta dei neutrofili scende al di sotto di $1,0 \times 10^9$ /l (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Poiché non è possibile l'aggiustamento della posologia di Combivir devono essere usate preparazioni separate di zidovudina e lamivudina. Il medico è invitato a fare riferimento per la prescrizione di questi farmaci alle informazioni relative ai singoli medicinali.

Posologia nell'anziano: non sono disponibili dati specifici, tuttavia è consigliata speciale attenzione in questa classe di età alla quale si associano modificazioni come la diminuita funzionalità renale e le alterazioni dei parametri ematologici.

4.3 Controindicazioni

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

La zidovudina è controindicata nei pazienti con marcata neutropenia ($< 0,75 \times 10^9$ /l) oppure con livelli molto bassi di emoglobina ($< 7,5$ g/dl o 4,65 mmol/l). Pertanto Combivir è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sebbene un'efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

In questa sezione vengono incluse le speciali avvertenze e precauzioni relative sia a lamivudina sia a zidovudina. Non vi sono ulteriori precauzioni e avvertenze relative al prodotto di associazione Combivir.

Nei casi in cui viene richiesto un aggiustamento della posologia, si raccomanda che vengano somministrate preparazioni medicinali separate di lamivudina e zidovudina (vedere paragrafo 4.2). In questi casi il medico è invitato a far riferimento alle informazioni relative ai singoli medicinali.

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

Infezioni opportunistiche: i pazienti che ricevono Combivir o altre terapie antiretrovirali possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche ed altre complicanze dell'infezione da HIV. Pertanto i pazienti devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV.

Reazioni ematologiche avverse: ci si può attendere che nei pazienti in trattamento con zidovudina si verifichino anemia, neutropenia e leucopenia (di solito secondaria alla neutropenia). Queste reazioni avvengono con maggior frequenza ai dosaggi più alti di zidovudina (1200 - 1500 mg/die) e in pazienti con una scarsa riserva di tessuto midollare prima del trattamento, in particolar modo in quelli con una malattia da HIV in fase avanzata. Pertanto i parametri ematologici devono essere attentamente tenuti sotto controllo (vedere paragrafo 4.3) nei pazienti che ricevono Combivir. Questi effetti ematologici di solito non vengono osservati prima di 4-6 settimane di trattamento. Nei pazienti con malattia da HIV sintomatica in fase avanzata, si raccomanda generalmente di effettuare i controlli ematologici almeno ogni due settimane per i primi tre mesi di terapia ed almeno ogni mese in seguito.

Nei pazienti con malattia da HIV in fase precoce le reazioni avverse ematologiche sono infrequenti. A seconda delle condizioni generali del paziente i test ematologici possono essere effettuati con minor frequenza, per esempio ogni uno-tre mesi. Inoltre, può essere richiesto un aggiustamento della posologia della zidovudina se si verificano anemia grave e mielosoppressione durante il trattamento con Combivir, o nei pazienti con preesistente compromissione midollare, ad es. emoglobina <9 g/dl (5,59 mmol/l) o conta dei neutrofili <1,0 x 10⁹/l (vedere paragrafo 4.2). Poiché non è possibile un aggiustamento della posologia di Combivir, devono essere impiegate preparazioni separate di lamivudina e zidovudina. Il medico è invitato a far riferimento, per la prescrizione di questi farmaci, alle informazioni relative ai singoli medicinali.

Pancreatite: raramente si sono verificati casi di pancreatite nei pazienti trattati con lamivudina e zidovudina. Tuttavia non è chiaro se questi casi siano stati provocati dal trattamento antiretrovirale o dalla malattia da HIV in corso. Il trattamento con Combivir deve essere interrotto immediatamente se si verificano segni clinici, sintomi, o anomalie di laboratorio indicativi di pancreatite.

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

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

L'acidosi lattica è stata in genere osservata sia dopo i primi mesi di trattamento sia dopo molti mesi.

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

Si deve prestare cautela nel somministrare zidovudina a pazienti (in particolare donne obese) con epatomegalia, epatite od altri noti fattori di rischio di malattia epatica e steatosi epatica (compresi alcuni medicinali e alcool).

I pazienti con infezione concomitante da epatite C e trattati con alfa interferone e ribavirina possono essere ad alto rischio.

I pazienti con aumentato rischio devono essere attentamente seguiti.

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione in utero: gli analoghi nucleos(t)idici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati con stavudina, didanosina e zidovudina. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; queste riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonica, convulsioni, comportamento anormale). Non è noto attualmente se tali disordini neurologici sono transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleos(t)idici che presenta manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Questi risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali di usare una terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

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

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

Sindrome da riattivazione immunitaria: in pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria grave al momento dell'istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche 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 deve essere instaurato un trattamento, se necessario. Sono stati anche segnalati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves) in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e tali eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

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

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

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

Se Combivir viene sospeso nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B, si raccomanda un controllo periodico sia dei test di funzionalità epatica sia dei marker di replicazione dell'HBV per 4 mesi, dal momento che la sospensione della lamivudina può condurre ad una riacutizzazione dell'epatite.

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

Pazienti con co-infezione da virus dell'epatite C: L'uso concomitante di ribavirina con zidovudina non è raccomandato a causa dell'aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.5).

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

Combivir non deve essere preso con qualsiasi altro medicinale contenente lamivudina o medicinali contenenti emtricitabina.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Combivir contiene lamivudina e zidovudina, pertanto qualsiasi interazione identificata con questi singoli componenti riguarda Combivir. Gli studi clinici hanno mostrato che non vi sono interazioni clinicamente significative tra lamivudina e zidovudina.

Zidovudina è per la maggior parte metabolizzata dagli enzimi UGT; la somministrazione concomitante di induttori o inibitori degli enzimi UGT potrebbe alterare l'esposizione a zidovudina. Lamivudina è eliminata per via renale. La secrezione renale attiva di lamivudina nell'urina avviene attraverso i trasportatori dei cationi organici (*organic cation transporter- OCT*); la somministrazione concomitante di lamivudina con inibitori OCT o farmaci nefrotossici può aumentare l'esposizione a lamivudina.

Lamivudina e zidovudina non sono metabolizzati in maniera significativa dagli enzimi del citocromo P₄₅₀ (come il CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) e non inibiscono o inducono nemmeno tale sistema enzimatico. Pertanto, vi è un ridotto potenziale di interazioni con gli inibitori della proteasi antiretrovirale, con i non nucleosidi e altri medicinali metabolizzati dai principali enzimi P₄₅₀.

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

Farmaci per area terapeutica	Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
MEDICINALI ANTIRETROVIRALI		
Didanosina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Didanosina /Zidovudina	Interazione non studiata.	
Stavudina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Associazione non raccomandata.
Stavudina/Zidovudina	In vitro l'antagonismo dell'attività anti-HIV tra stavudina e zidovudina potrebbe risultare in una diminuzione dell'efficacia di entrambi i medicinali.	
MEDICINALI ANTINFETTIVI		
Atovaquone/Lamivudine	Interazione non studiata.	Poiché i dati disponibili sono limitati il significato clinico non è conosciuto.
Atovaquone/Zidovudina (750 mg due volte al giorno con il cibo /200 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑33% Atovaquone AUC ↔	
Claritromicina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Somministrazione separata di Combivir e claritromicina di almeno 2 ore.
Claritromicina/Zidovudina (500 mg due volte al giorno/100 mg ogni 4 ore)	Zidovudina AUC ↓12%	
Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Lamivudina (160 mg/800 mg una volta al giorno per 5 giorni/300 mg singola dose)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametossazolo: AUC ↔ (inibizione dei trasportatori dei cationi organici)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Combivir, a meno che il paziente non abbia insufficienza renale (Vedere paragrafo 4.2).
Trimetoprim/sulfametossazolo (Co-trimossazolo)/Zidovudina	Interazione non studiata.	Qualora venga richiesta la somministrazione concomitante con co-trimossazolo, si raccomanda che i pazienti siano monitorati clinicamente. Alte dosi di trimetoprim/sulfametossazolo per il trattamento della polmonite da <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) e della toxoplasmosi non sono state studiate e devono essere evitate.
ANTIFUNGINI		
Fluconazolo/Lamivudina	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico non è conosciuto. Controllo dei segni di tossicità di zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Fluconazolo/Zidovudina (400 mg una volta al giorno/200 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑74% (inibizione dell'UGT)	

ANTIMICOBATTERICI		
Rifampicina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.
Rifampicina/Zidovudina (600 mg una volta al giorno/200 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↓48% (induzione dell'UGT)	
ANTICONVULSIVANTI		
Fenobarbital/Lamivudina	Interazione non studiata.	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose.
Fenobarbital/Zidovudina	Interazione non studiata. Da potenziale a leggera diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di zidovudina mediante induzione dell'UGT.	
Fenitoina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Monitoraggio delle concentrazioni di fenitoina.
Fenitoina /Zidovudina	Fenitoina AUC ↑↓	
Acido valproico /Lamivudina	Interazione non studiata .	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico non è conosciuto. Controllo dei segni di tossicità di zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Acido valproico /Zidovudina (250 mg o 500 mg tre volte al giorno/100 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑80% (inibizione dell'UGT)	
ANTISTAMINICI (ANTAGONISTI DEI RECETTORI H1 DELL'ISTAMINA)		
Ranitidina/Lamivudina	Interazione non studiata. Interazioni clinicamente significative sono improbabili. Ranitidina viene eliminata solo in parte dal sistema di trasporto renale dei cationi organici.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Ranitidina/Zidovudina	Interazione non studiata	
Cimetidina/Lamivudina	Interazione non studiata. Interazioni clinicamente significative sono improbabili. Cimetidina viene eliminata solo in parte dal sistema di trasporto renale dei cationi organici.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Cimetidina/Zidovudina	Interazione non studiata	
CITOTOSSICI		
Cladribina/Lamivudina	Interazione non studiata. <i>In vitro</i> lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare di cladribina portando ad un potenziale rischio di perdita di efficacia di cladribina in caso di associazione in ambito clinico. Alcune evidenze cliniche supportano anche una possibile interazione tra lamivudina e cladribina.	Pertanto, l'uso concomitante di lamivudina con cladribina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

OPPIOIDI		
Metadone/Lamivudina	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico non è conosciuto. Controllo dei segni di tossicità di zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Metadone/Zidovudina (da 30 a 90 mg una volta al giorno/200 mg ogni 4 ore)	Zidovudina AUC ↑43% Metadone AUC ↔	Aggiustamenti della dose di metadone sono improbabili nella maggior parte dei pazienti; talvolta può essere richiesta una ri-titolazione di metadone.
URICOSURICI		
Probenecid/Lamivudina	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico non è conosciuto. Controllo dei segni di tossicità di zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Probenecid/Zidovudina (500 mg quattro volte al giorno/2 mg/kg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑106% (inibizione dell'UGT)	
Sorbitolo soluzione (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Lamivudina	Singola dose di lamivudina 300 mg soluzione orale Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Quando possibile, evitare la co-somministrazione cronica di Combivir con medicinali contenenti sorbitolo o altri poli-alcoli ad azione osmotica o alcoli monosaccaridici (per esempio xilitolo, mannitolo, lactitolo, maltitolo). Prendere in considerazione un monitoraggio più frequente della carica virale dell'HIV-1 qualora la co-somministrazione cronica non possa essere evitata.

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

Un peggioramento dell'anemia dovuta a ribavirina è stato riportato quando zidovudina è inclusa nel regime di trattamento dell'HIV, sebbene l'esatto meccanismo non sia ancora stato stabilito. L'uso concomitante di ribavirina con zidovudina non è raccomandato a causa dell'aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4).

Si deve prendere in considerazione la sostituzione di zidovudina nel regime di combinazione ART se tale regime è già stato intrapreso. Ciò potrebbe essere particolarmente importante nei pazienti con nota storia di anemia indotta da zidovudina.

La terapia concomitante, in special modo la terapia acuta, con medicinali potenzialmente nefrotossici o mielosoppressivi (ad esempio pentamidina sistemica, dapsone, pirimetamina, co-trimossazolo, amfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferone, vincristina, vinblastina e doxorubicina) può anche aumentare il rischio di reazioni avverse a zidovudina. Ove la terapia concomitante con Combivir ed uno qualsiasi di questi medicinali si renda necessaria, ulteriore cautela dovrà essere posta nel monitoraggio della funzionalità renale e dei parametri ematologici e, se richiesto, la dose di uno o più farmaci deve essere ridotta.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Come regola generale, quando si decide di usare un agente antiretrovirale per il trattamento dell'infezione da HIV nelle donne in gravidanza e di conseguenza per ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, devono essere presi in considerazione i dati sull'impiego negli animali così come l'esperienza clinica nelle donne in gravidanza. Nel caso specifico, l'impiego di zidovudina nelle donne in gravidanza con successivo trattamento dei bambini appena nati ha mostrato di ridurre la frequenza di trasmissione materno-fetale dell'HIV. Una grande quantità di dati su donne in gravidanza trattate con lamivudina o zidovudina indicano che non vi è alcuna tossicità a livello di malformazioni (più di 3000 esiti di esposizioni dal primo trimestre di gravidanza di cui oltre 2000 esiti riguardavano esposizioni sia a lamivudina sia a zidovudina). Il rischio di malformazioni è improbabile nell'uomo sulla base della menzionata grande quantità di dati.

I principi attivi di Combivir possono inibire la replicazione del DNA cellulare e zidovudina ha dimostrato di essere cancerogena per via transplacentare in uno studio nell'animale (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di queste osservazioni non è conosciuta.

Per le pazienti con infezione concomitante da epatite che vengono trattate con medicinali contenenti lamivudina come Combivir e che successivamente iniziano una gravidanza, deve essere presa in considerazione la possibilità di una recidiva dell'epatite legata alla sospensione di lamivudina.

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

Allattamento

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

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

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

Si raccomanda che le madri con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini in nessun caso al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

Nè zidovudina nè lamivudina hanno mostrato evidenza di compromissione della fertilità negli studi nei ratti maschi e femmine. Non esistono dati sul loro effetto sulla fertilità nella donna. Nell'uomo zidovudina non ha mostrato di interferire sul numero, sulla morfologia e sulla motilità degli spermatozoi.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Sono state riportate reazioni avverse durante la terapia per la malattia da HIV con lamivudina e con zidovudina, da sole od in associazione. Per molte di esse non è chiaro se siano correlate a lamivudina, a zidovudina, o all'ampia gamma di medicinali usati per il trattamento della malattia da HIV, oppure se siano dovute al decorso della malattia di base.

Poichè Combivir contiene lamivudina e zidovudina, ci si possono attendere reazioni avverse del tipo e della gravità associate a ciascuno dei due composti. Non vi sono prove di tossicità additiva a seguito della concomitante somministrazione dei due composti.

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

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

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

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

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

Lamivudina

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 (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Molto raro: aplasia eritrocitaria pura

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: acidosi lattica

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, insonnia

Molto raro: neuropatia periferica (o parestesie)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: tosse, sintomatologia nasale

Patologie gastrointestinali

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

Raro: pancreatite, aumenti dell'amilasi sierica

Patologie epatobiliari

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

Raro: epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: rash, alopecia

Raro: angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia, disturbi muscolari

Raro: rabdomiolisi

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento, malessere, febbre.

Zidovudina

Il profilo delle reazioni avverse appare simile sia negli adulti sia negli adolescenti. Le reazioni avverse più gravi includono anemia (che può richiedere trasfusioni), neutropenia e leucopenia. Questi insorgono più frequentemente ai dosaggi maggiori (1200 - 1500 mg/die) ed in pazienti con malattia da HIV in fase avanzata (specialmente in caso di compromissione midollare antecedente al trattamento) e particolarmente in pazienti con numero di cellule CD4 inferiore a 100/mm³ (vedere paragrafo 4.4).

L'incidenza di neutropenia é altresì aumentata nei pazienti che presentano basse conte dei neutrofili, anemia o bassi livelli di vitamina B₁₂ al momento dell'inizio della terapia con zidovudina.

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 (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia, neutropenia e leucopenia

Non comune: trombocitopenia e pancitopenia (con ipoplasia midollare)

Raro: aplasia eritrocitaria pura

Molto raro: anemia aplastica

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: acidosi lattica in assenza di ipossiemia, anoressia

Disturbi psichiatrici

Raro: ansia e depressione

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Comune: capogiri

Raro: insonnia, parestesie, sonnolenza, perdita di concentrazione mentale, convulsioni

Patologie cardiache

Raro: cardiomiopatia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea

Raro: tosse

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea

Comune: vomito, dolori addominali e diarrea

Non comune: flatulenza

Raro: pigmentazione della mucosa orale, disgeusia e dispepsia. Pancreatite.

Patologie epatobiliari

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

Raro: affezioni epatiche quali grave epatomegalia con steatosi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash e prurito

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia

Non comune: miopatia

Patologie renali e urinarie

Raro: pollachiuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: malessere

Non comune: febbre, algie diffuse e astenia

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Esiste un'esperienza limitata di sovradosaggio con Combivir. Non sono stati identificati sintomi e segni specifici in seguito a sovradosaggio acuto con zidovudina e lamivudina, se si escludono quelli indicati come effetti indesiderati. Non sono stati osservati decessi e tutti i pazienti si sono ristabiliti.

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere monitorato per evidenziare segni di tossicità (vedere paragrafo 4.8) e deve essere sottoposto ad adeguato trattamento standard di supporto, se necessario. Poichè lamivudina è dializzabile, nel trattamento del sovradosaggio potrebbe essere usata l'emodialisi continua, sebbene tale pratica non sia stata studiata. L'emodialisi e la dialisi peritoneale sembrano avere effetti limitati sull'eliminazione di zidovudina, ma aumentano l'eliminazione del metabolita

glucuronide. Per ulteriori informazioni il medico è invitato a far riferimento alle informazioni relative a lamivudina e zidovudina da sole.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: - Antivirali per il trattamento dell'infezione da HIV, associazioni, codice ATC: J05AR01.

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

La resistenza HIV-1 a lamivudina comporta lo sviluppo di una modifica dell'aminoacido in posizione 184 (mutazione M184V) vicino al sito attivo della trascrittasi inversa virale (RT). Tale variante si presenta sia *in vitro* sia nei pazienti con infezione da HIV-1 trattati con una terapia antiretrovirale contenente lamivudina. I virus con mutazione M184V presentano una sensibilità a lamivudina estremamente ridotta e mostrano una diminuita capacità replicativa virale *in vitro*. Studi *in vitro* indicano che isolati di virus resistenti a zidovudina possono diventare sensibili a zidovudina qualora essi acquisiscano simultaneamente resistenza a lamivudina. La rilevanza clinica di tali osservazioni rimane, tuttavia, non ben definita.

I dati *in vitro* indicano che l'uso continuato di lamivudina nel regime anti-retrovirale, nonostante lo sviluppo della mutazione M184V, possa conferire una residua attività anti-retrovirale (probabilmente a seguito di un'alterata *fitness* virale). La rilevanza clinica di tali dati non è stata stabilita. In ogni caso i dati clinici disponibili sono molto limitati e precludono qualsiasi conclusione attendibile in materia. Comunque l'avvio di una terapia con NRTI ai quali il virus è sensibile è sempre da preferirsi al mantenimento della terapia con lamivudina. Di conseguenza, il mantenimento della terapia con lamivudina, nonostante l'emergenza della mutazione M184V, deve essere preso in considerazione solo nei casi in cui nessun altro NRTI attivo sia disponibile.

La resistenza crociata conferita con la mutazione M184V nella trascrittasi inversa è limitata all'interno della classe degli inibitori nucleosidici degli agenti antiretrovirali. Zidovudina e stavudina mantengono la loro attività antiretrovirale contro i ceppi dell'HIV-1 resistenti a lamivudina. Abacavir mantiene la sua attività antiretrovirale contro i ceppi HIV-1 resistenti a lamivudina che contengono solo la mutazione M184V. I virus con mutazione M184V della trascrittasi inversa mostrano una diminuzione di 4 volte inferiore nella sensibilità a didanosina; il significato clinico di queste osservazioni non è noto. I test di sensibilità *in vitro* non sono stati standardizzati e i risultati possono variare a seconda dei fattori metodologici.

Lamivudina mostra bassa citotossicità sui linfociti del sangue periferico, sulle linee cellulari linfocitarie mature e monocitarie-macrofagiche e su una varietà di cellule progenitrici del midollo osseo *in vitro*. La resistenza agli analoghi della timidina (in cui è compresa zidovudina), è stata ben caratterizzata, essa viene conferita dall'accumulo graduale di più di sei specifiche mutazioni nella trascrittasi inversa dell'HIV ai codoni 41, 67, 70, 210, 215 e 219. I virus acquisiscono la resistenza fenotipica agli analoghi della timidina attraverso la combinazione delle mutazioni ai codoni 41 e 215, ovvero attraverso l'accumulo di almeno quattro delle sei mutazioni sopra citate. Queste mutazioni degli analoghi della timidina non provocano da sole alti livelli di resistenza crociata ad altri analoghi

nucleosidici permettendo pertanto, un impiego successivo di altri inibitori della trascrittasi inversa disponibili.

Sono due i patterns di mutazioni che conferiscono resistenza a molti farmaci, il primo è caratterizzato da mutazioni della trascrittasi inversa dell'HIV ai codoni 62, 75, 77, 116 e 151 mentre il secondo coinvolge una mutazione T69S più un'inserzione alla sesta coppia di basi nella stessa posizione; essi portano a resistenza fenotipica all'AZT così come ad altri NRTI disponibili. Entrambi questi due patterns di mutazioni conferiscono resistenza multipla agli analoghi nucleosidici e rappresentano una evidente limitazione per future opzioni terapeutiche.

Esperienza clinica

Negli studi clinici 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.

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

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

Gli studi clinici evidenziano che lamivudina associata a zidovudina ritarda l'insorgenza di isolati resistenti a zidovudina negli individui mai esposti prima a terapia antiretrovirale. I soggetti che ricevono lamivudina e zidovudina con o senza terapie antiretrovirali concomitanti aggiuntive e che già presentano il virus con la mutazione M184V riscontrano anche un ritardo nell'insorgenza delle mutazioni che conferiscono resistenza a zidovudina e a stavudina (mutazioni timidina analoghe TAMs).

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Dopo somministrazione di una singola dose di Combivir in volontari sani, i valori medi (CV) della C_{max} di lamivudina e di zidovudina sono stati di 1,6 µg/ml (32 %) e 2,0 µg/ml (40 %) rispettivamente e i corrispondenti valori di AUC sono stati 6,1 µg.ora/ml (20 %) e 2,4 µg.ora/ml (29 %) rispettivamente. La mediana (intervallo) dei valori di t_{max} di lamivudina e di zidovudina è stata di 0,75 (0,50 - 2,00) ore e 0,50 (0,25 - 2,00) ore rispettivamente. Il grado di assorbimento di lamivudina e di zidovudina (AUC_{∞}) e le stime dell'emivita dopo somministrazione di Combivir con il cibo sono state simili quando confrontate con i soggetti a digiuno, benchè la velocità di assorbimento (C_{max} , t_{max}) fosse ridotta. In base a questi dati Combivir può essere somministrato con o senza cibo.

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

Distribuzione

Il volume medio apparente di distribuzione di lamivudina e di zidovudina, misurato negli studi per via endovenosa, è di 1,3 e 1,6 litri/kg rispettivamente. Lamivudina mostra una cinetica lineare nell'intervallo di dosi terapeutiche ed un limitato legame alla frazione proteica plasmatica più importante l'albumina (< 36% dell'albumina sierica *in vitro*). Il legame di zidovudina con le proteine plasmatiche è del 34-38%. Non sono prevedibili con Combivir interazioni con spiazzamento dei siti di legame.

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

Biotrasformazione

Il metabolismo di lamivudina rappresenta una via di eliminazione minore. Lamivudina per la maggior parte viene escreta imm modificata per via renale. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10%) e del basso legame nel plasma, è ridotta la probabilità di interazioni metaboliche di altri farmaci con lamivudina.

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

Eliminazione

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

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

Farmacocinetica nei bambini: Nei bambini di età superiore a 5-6 mesi, il profilo farmacocinetico di

zidovudina è simile a quello negli adulti. Zidovudina è ben assorbita dall'intestino e a tutti i livelli di dosaggio studiati negli adulti e nei bambini, la biodisponibilità era fra 60 e 74% con una media di 65%. I livelli di $C_{ss,max}$ erano 4,45 μM (1,19 $\mu g/ml$) dopo l'assunzione di 120 mg di zidovudina (in soluzione)/ m^2 di superficie corporea e 7,7 μM (2,06 $\mu g/ml$) dopo l'assunzione di 180 mg/ m^2 di superficie corporea. L'assunzione di 180 mg/ m^2 quattro volte al giorno nei bambini ha prodotto un'esposizione sistemica simile (dopo 24 ore AUC 40,0 h μM o 10,7 h $\mu g/ml$) all'assunzione di 200 mg sei volte al giorno negli adulti (40,7 h μM o 10,9 h $\mu g/ml$).

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

In generale, la farmacocinetica di lamivudina nei pazienti in età pediatrica è simile a quella negli adulti. Tuttavia la biodisponibilità assoluta (circa 55-65%) è risultata ridotta nei pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni. Inoltre, i valori di clearance sistemica erano più elevati nei pazienti pediatrici più giovani e diminuivano con l'aumentare dell'età, avvicinandosi ai valori dei pazienti adulti intorno ai 12 anni di età. Date queste differenze, la dose raccomandata di lamivudina nei bambini (di età superiore ai tre mesi e di peso inferiore ai 30 kg) è 4 mg/kg due volte al giorno. Questo dosaggio consentirà di ottenere una AUC₀₋₁₂ media che oscilla tra circa 3.800 e 5.300 ng h/ml. Risultati di studi recenti indicano che si può ridurre l'esposizione nei bambini di età inferiore ai 6 anni di circa il 30 % in confronto ad altri gruppi di età. Al momento si attendono ulteriori dati a supporto di tale osservazione. I dati attualmente disponibili non suggeriscono che lamivudina sia meno efficace in tale gruppo di età.

Farmacocinetica in gravidanza: la farmacocinetica di lamivudina e di zidovudina erano simili a quelle nelle donne non gravide.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Mutagenesi e cancerogenesi

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

Lamivudina non è genotossica *in vivo* a dosi che producono concentrazioni plasmatiche circa 40-50 volte più alte dei livelli plasmatici previsti in ambito clinico. Zidovudina ha mostrato effetti clastogenici nel test del micronucleo sul topo dopo dosi ripetute per via orale. Si è osservato un più alto numero di rotture cromosomiche nei linfociti del sangue periferico di pazienti con AIDS che ricevevano il trattamento con zidovudina.

Uno studio pilota ha dimostrato che zidovudina viene incorporata all'interno del DNA nucleare dei leucociti di soggetti adulti incluse le donne in gravidanza che assumono zidovudina come trattamento dell'infezione da HIV-1 o come prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione virale. Zidovudina viene anche incorporata nel DNA dei leucociti provenienti dal cordone ombelicale dei bambini nati da madri trattate con zidovudina. 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* all'associazione andavano incontro a un livello maggiore di incorporazione di analoghi nucleosidici del DNA all'interno di vari organi fetali ed evidenziavano un maggior accorciamento dei telomeri rispetto a quanto osservato nei feti di scimmia esposti a sola zidovudina.

Il significato clinico di questi dati non è noto.

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

Negli studi a lungo termine di cancerogenesi per somministrazione orale nel ratto e nel topo, lamivudina non ha mostrato potenziale cancerogeno.

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

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

In un secondo studio, ai topi è stata somministrata zidovudina per 24 mesi a dosi fino a 40 mg/kg con l'inizio dell'esposizione nel periodo prenatale al 10° giorno della gestazione. Le osservazioni collegate al trattamento erano limitate a tumori dell'epitelio vaginale a comparsa tardiva, riscontrati con incidenza e un tempo di insorgenza simile a quelli dello studio standard di cancerogenesi orale. Il secondo studio pertanto, non ha fornito prove che zidovudina possa essere un agente cancerogeno transplacentare.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina (E460)
sodio amido glicolato
silice colloidale anidra
magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa (E464)
titanio biossido (E171)
macrogol 400
polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astucci contenenti blister opachi PVC/alluminio. Astucci contenenti un flacone bianco di polietilene ad alta densità (HDPE) munito di chiusura di sicurezza a prova di bambino. Ogni tipo di confezione contiene 60 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/98/058/001
EU/1/98/058/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 Marzo 1998
Data del rinnovo più recente: 13 Febbraio 2008

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/>

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 del (dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Glaxo Operations U.K. Limited,
(trading as Glaxo Wellcome Operations),
Priory Street,
Ware,
Hertfordshire, SG120DJ,
Regno Unito.

o

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

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, 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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento di un RMP coincidono, essi devono essere presentati allo stesso tempo.