

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lamivudina/Zidovudina Teva 150 mg/300 mg compresse rivestite con film

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

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film

Comprese rivestite con film con linea di incisione, di colore bianco, a forma di capsula, biconvesse - con impresso "L/Z" su un lato e "150/300" sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

Lamivudina/Zidovudina Teva può essere assunto con o senza cibo.

Al fine di garantire la somministrazione dell'intera dose, la compressa deve 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 orale raccomandata di Lamivudina/Zidovudina Teva è di una compressa due volte al giorno.

#### Bambini di peso compreso fra 21 kg e 30 kg

La dose orale raccomandata di Lamivudina/Zidovudina Teva 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 Lamivudina/Zidovudina Teva 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 Lamivudina/Zidovudina Teva 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 i pazienti 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 Lamivudina/Zidovudina Teva 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 (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, poiché possono essere necessari aggiustamenti della posologia si raccomanda di utilizzare preparazioni separate di lamivudina e zidovudina nei pazienti con compromissione renale severa (clearance creatinina  $\leq 30$  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 Lamivudina/Zidovudina Teva 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 al 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 Lamivudina/Zidovudina Teva è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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.

In questa sezione vengono incluse le speciali avvertenze e precauzioni relative sia alla lamivudina sia alla zidovudina. Non vi sono ulteriori precauzioni e avvertenze relative al prodotto di associazione Lamivudina/Zidovudina Teva.

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 Lamivudina/Zidovudina Teva 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 Lamivudina/Zidovudina Teva. 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 Lamivudina/Zidovudina Teva, o nei pazienti con preesistente compromissione midollare, ad es. emoglobina <9 g/dL (5,9 mmol/L) o conta dei neutrofili <1,0 x 10<sup>9</sup>/L (vedere paragrafo 4.2). Poiché non è possibile un aggiustamento della posologia di Lamivudina/Zidovudina Teva, 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 Lamivudina/Zidovudina Teva 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 (iperlattacidemia 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 iperlattacidemia 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. 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 della istituzione della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche serie, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti 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 e l'epatite autoimmune) 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 del virus dell'epatite B (HBV), nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di lamivudina 100 mg 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 Lamivudina/Zidovudina Teva viene sospeso nei pazienti con infezione concomitante da HBV, 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.

Lamivudina/Zidovudina Teva 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).

### Somministrazione nei soggetti con compromissione renale moderata

I pazienti con una clearance della creatinina compresa tra 30 e 49 mL/min trattati con Lamivudina/Zidovudina Teva possono andare incontro ad un'esposizione a lamivudina (AUC) da 1,6 a 3,3 volte superiore rispetto ai pazienti con una clearance della creatinina  $\geq 50$  mL/min. Non ci sono dati di sicurezza provenienti da studi randomizzati, controllati che confrontano Lamivudina/Zidovudina Teva con i singoli componenti nei pazienti con una clearance della creatinina compresa tra 30 e 49 mL/min che hanno ricevuto lamivudina ad una dose aggiustata. Negli studi registrativi originali di lamivudina in combinazione con zidovudina, esposizioni più elevate di lamivudina sono state associate a tassi più elevati di tossicità ematologiche (neutropenia e anemia), sebbene le interruzioni dovute a neutropenia o anemia si siano verificate ciascuna in <1% dei soggetti. Possono verificarsi altri eventi avversi correlati a lamivudina (come disturbi gastrointestinali ed epatici).

I pazienti con una clearance della creatinina persistente tra 30 e 49 mL/min che vengono trattati con Lamivudina/Zidovudina Teva devono essere monitorati per gli eventi avversi correlati a lamivudina, in particolare le tossicità ematologiche. Se si manifestano neutropenia o anemia o un peggioramento delle stesse, si raccomanda un aggiustamento della dose di lamivudina, secondo le informazioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto di lamivudina, che non può essere ottenuto con Lamivudina/Zidovudina Teva. Lamivudina/Zidovudina Teva deve essere sospeso e devono essere usati i singoli componenti per ricostituire il regime di trattamento.

### Eccipiente(i)

#### *Sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ciascuna compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

La zidovudina è per la maggior parte metabolizzata dagli enzimi UGT; la somministrazione concomitante di induttori o inibitori degli enzimi UGT potrebbe alterare l'esposizione alla zidovudina. La lamivudina è eliminata per via renale. La secrezione renale attiva della 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 alla lamivudina.

La lamivudina e la zidovudina non sono metabolizzati in maniera significativa dagli enzimi del citocromo P<sub>450</sub> (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 P<sub>450</sub>.

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.

<b>Farmaci per area terapeutica</b>	<b>Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (Possibile meccanismo)</b>	<b>Raccomandazioni relative alla co- somministrazione</b>
<b>MEDICINALI ANTIRETROVIRALI</b>		
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 la stavudina e la zidovudina potrebbe risultare in una diminuzione dell'efficacia di entrambi i medicinali.	
<b>MEDICINALI ANTINFETTIVI</b>		
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 Lamivudina/Zidovudina Teva 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 Lamivudina/Zidovudina Teva, 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.
<b>ANTIFUNGINI</b>		
Fluconazolo/Lamivudina	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico non è conosciuto. Controllo dei segni di tossicità della 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)	

<b>ANTIMICOBATTERICI</b>		
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)	
<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
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 della 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 della 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)	
<b>ANTISTAMINICI (ANTAGONISTI DEI RECETTORI H1 DELL'ISTAMINA)</b>		
Ranitidina/Lamivudina	Interazione non studiata.  Interazioni clinicamente significative sono improbabili. La ranitidina viene eliminata solo in parte dal sistema di trasporto renale dei cationi organici.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Ranitidina/Zidovudina	Interazione non studiata	
Cimetidina/Lamivudina	Interazione non studiata.  Interazioni clinicamente significative sono improbabili. La cimetidina viene eliminata solo in parte dal sistema di trasporto renale dei cationi organici.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Cimetidina/Zidovudina	Interazione non studiata	

<b>CITOTOSSICI</b>		
Cladribina/Lamivudina	Interazione non studiata.  <i>In vitro</i> la lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare della cladribina portando ad un potenziale rischio di perdita di efficacia della cladribina in caso di associazione in ambito clinico. Alcune evidenze cliniche supportano anche una possibile interazione tra lamivudina e cladribina.	Pertanto, l'uso concomitante di lamivudina con cladribina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).
<b>OPPIOIDI</b>		
Metadone/Lamivudina	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico non è conosciuto. Controllo dei segni di tossicità della zidovudina (vedere paragrafo 4.8).  Aggiustamenti della dose del metadone sono improbabili nella maggior parte dei pazienti; talvolta può essere richiesta una rititolazione del metadone.
Metadone/Zidovudina (da 30 a 90 mg una volta al giorno/200 mg ogni 4 ore)	Zidovudina AUC ↑43% Metadone AUC ↔	
<b>URICOSURICI</b>		
Probenecid/Lamivudina	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico non è conosciuto. Controllo dei segni di tossicità della 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)	
<b>ALTRI</b>		
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 <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Quando possibile, evitare la co-somministrazione cronica di Lamivudina/Zidovudina Teva con medicinali contenenti sorbitolo o altri poli-alcoli ad azione osmotica o alcoli monosaccaridici (per esempio xilitolo, mannitolo, lattitolo, 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<sub>max</sub> = concentrazione massima osservata; CL/F = clearance orale apparente.

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

Si deve prendere in considerazione la sostituzione della 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, dapstone, pirimetamina, co-trimossazolo, amfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferone, vincristina, vinblastina e doxorubicina) può anche aumentare il rischio di reazioni avverse alla zidovudina. Ove la terapia concomitante con Lamivudina/Zidovudina Teva 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 della zidovudina con co-trimossazolo (vedere informazioni sulle interazioni sopra riportate relative alla lamivudina e al 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 Lamivudina/Zidovudina Teva possono inibire la replicazione del DNA cellulare e, la 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 Lamivudina/Zidovudina Teva e che successivamente iniziano una gravidanza, deve essere presa in considerazione la possibilità di una recidiva dell'epatite legata alla sospensione della 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 la lamivudina che la zidovudina sono escrete nel latte materno in concentrazioni simili a quelle ritrovate nel siero.

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

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

Si raccomanda che le donne con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini, 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 la zidovudina non ha mostrato di interferire sul numero, sulla morfologia e sulla motilità degli spermatozoi.

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

Non sono stati 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 la lamivudina e con la zidovudina, da sole od in associazione. Per molte di esse non è chiaro se siano correlate alla lamivudina, alla 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.

Poiché Lamivudina/Zidovudina Teva 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 Lamivudina/Zidovudina Teva devono essere frequentemente esaminati e interrogati per i segni di lipoatrofia. Qualora si riscontri tale sviluppo, il trattamento con Lamivudina/Zidovudina Teva 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 e l'epatite autoimmune) in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

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 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), 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/mm<sup>3</sup> (vedere paragrafo 4.4).

L'incidenza della neutropenia è altresì aumentata nei pazienti che presentano basse conte dei neutrofili, anemia o bassi livelli di vitamina B<sub>12</sub> 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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

*Comune:* anemia, neutropenia e leucopenia

*Non comune:* trombocitopenia e pancitopenia (con ipoplasia midollare)

*Raro:* aplasia eritrocitaria pura

*Molto raro:* anemia aplastica

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

*Raro:* acidosi lattica in assenza di ipossiemia, anoressia

#### Disturbi psichiatrici

*Raro:* ansia e depressione

#### Patologie del sistema nervoso

*Molto comune:* cefalea

*Comune:* capogiro

*Raro:* insonnia, parestesie, sonnolenza, perdita 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 lamivudina/zidovudina. 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.

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. Poiché la 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 della zidovudina, ma aumentano l'eliminazione del metabolita glucuronide. Per ulteriori informazioni il medico è invitato a far riferimento alle informazioni relative alla 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.

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

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

La lamivudina mostra bassa citotossicità 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 la 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 la lamivudina in associazione con la zidovudina ha mostrato di ridurre la carica virale dell'HIV-1 e di incrementare la conta delle cellule CD4. I risultati clinici indicano che la lamivudina in associazione con la 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 alla zidovudina e alla stavudina (mutazioni timidina analoghe TAMs).

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

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

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

Dopo somministrazione di una singola dose di lamivudina/zidovudina in volontari sani, i valori medi (CV) della  $C_{max}$  della lamivudina e della zidovudina sono stati di 1,6 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  $t_{max}$  della lamivudina e della zidovudina è stata di 0,75 (0,50-2,00) ore e 0,50 (0,25-2,00) ore rispettivamente. Il grado di assorbimento della lamivudina e della zidovudina ( $AUC_{\infty}$ ) e le stime dell'emivita dopo somministrazione di lamivudina/zidovudina con il cibo sono state simili quando confrontate con i soggetti a digiuno, benché la velocità di assorbimento ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ) fosse ridotta. In base a questi dati lamivudina/zidovudina 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 della lamivudina e della zidovudina, misurato negli studi per via endovenosa, è di 1,3 e 1,6 litri/kg rispettivamente. La lamivudina mostra una 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 della zidovudina con le proteine plasmatiche è del 34-38 %. Non sono prevedibili con Lamivudina/Zidovudina Teva interazioni con spiazzamento dei siti di legame.

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

### Biotrasformazione

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

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

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione osservata per la lamivudina è da 18 a 19 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 della lamivudina è influenzata dalla disfunzione renale. Nei pazienti con clearance della creatinina  $\leq 30$  mL/min è necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

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

### Farmacocinetica nei bambini

Nei bambini di età superiore a 5-6 mesi, il profilo farmacocinetico della zidovudina è simile a quello negli adulti. La zidovudina è ben assorbita dall'intestino e a tutti i livelli di dosaggio studiati negli adulti e nei bambini, la biodisponibilità era fra 60 e 74 % con una media di 65 %. I livelli di  $C_{SSmax}$  erano 4.45  $\mu$ M (1.19  $\mu$ g/mL) dopo l'assunzione di 120 mg di zidovudina (in soluzione)/m<sup>2</sup> di superficie corporea e 7.7  $\mu$ M (2.06  $\mu$ g/mL) dopo l'assunzione di 180 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea. L'assunzione di 180 mg/m<sup>2</sup> quattro volte al giorno nei bambini ha prodotto un'esposizione sistemica simile (dopo 24 ore AUC 40,0 h  $\mu$ M o 10,7 h  $\mu$ g/mL) all'assunzione di 200 mg sei volte al giorno negli adulti (40,7 h  $\mu$ M 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<sup>2</sup> di zidovudina tre volte al giorno e successivamente dopo il passaggio a 180 mg/m<sup>2</sup> 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 %) risultava ridotta nei pazienti pediatrici di

età inferiore a 12 anni. Inoltre, i valori di clearance sistemica erano più elevati nei pazienti pediatrici più giovani e diminuivano con l'aumentare dell'età, avvicinandosi 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 AUC<sub>0-12</sub> media che oscilla tra circa 3.800 e 5.300 ng h/mL. Risultati di studi recenti indicano che si può ridurre l'esposizione nei bambini di età inferiore ai 6 anni di circa il 30 % in confronto ad altri gruppi di età. Al momento si attendono ulteriori dati a supporto di tale osservazione. I dati attualmente disponibili non suggeriscono che la lamivudina sia meno efficace in tale gruppo di età.

#### Farmacocinetica in gravidanza

La farmacocinetica della lamivudina e della zidovudina erano simili a quelle nelle donne non gravide.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

#### Mutagenesi e cancerogenesi

Né la lamivudina né la 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.

La 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. La 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 sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) che ricevevano il trattamento con zidovudina.

Uno studio pilota ha dimostrato che la zidovudina viene incorporata all'interno del DNA nucleare dei leucociti di soggetti adulti incluse le donne in gravidanza che assumono zidovudina come trattamento dell'infezione da HIV-1 o come prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione virale. La zidovudina viene anche incorporata nel DNA dei leucociti provenienti dal cordone ombelicale dei bambini nati da madri trattate con zidovudina. Uno studio di genotossicità transplacentare condotto nelle scimmie ha confrontato la zidovudina da sola con l'associazione di zidovudina e lamivudina a livelli di esposizioni equivalenti a quelli raggiunti nell'uomo. Tale studio ha dimostrato che i feti esposti *in utero* 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.

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, la lamivudina non ha mostrato potenziale cancerogeno.

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)  
Sodio stearil fumarato

#### Rivestimento della compressa

Ipromellosa 3cP  
Ipromellosa 6cP  
Polisorbato 80  
Macrogol 400  
Titanio diossido E171

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister:  
Blister OPA/Alu/PVC Alluminio

Contenitori:

Contenitori HDPE di colore bianco opaco muniti di tappo a vite in polietilene bianco opaco a prova di bambino con sigillo di alluminio.

Ogni confezione contiene 60 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Paesi Bassi

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

EU/1/10/663/001  
EU/1/10/663/002

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

Data della prima autorizzazione: 2 Marzo 2011  
Data del rinnovo più recente: 19 Novembre 2015

### **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 e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Ungheria

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Paesi Bassi

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.  
80 Mogilska St.  
31-546 Krakow  
Polonia

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Strasse 3  
89143 Blaubeuren  
Germania

Il foglio illustrativo 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 (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.