

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lamivudina e Zidovudina Zentiva 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

Compresse rivestite con film, di colore da bianco a biancastro, con una linea di incisione, , a forma di capsula, biconvesse, con impresso 'H' su un lato e 'L e 9', separati da una linea di incisione, sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lamivudina e Zidovudina Zentiva è indicata 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 e Zidovudina Zentiva può essere assunta con o senza cibo.

Al fine di garantire la somministrazione dell'intera dose, ogni 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 Lamivudina e Zidovudina Zentiva è di una compressa due volte al giorno.

Popolazione pediatrica

Bambini di peso compreso fra 21 kg e 30 kg: la dose orale raccomandata di Lamivudina e Zidovudina Zentiva 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 e Zidovudina Zentiva 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 e Zidovudina Zentiva 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 medicinali. 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 Lamivudina e Zidovudina Zentiva o la riduzione di dose, sono disponibili preparazioni a base di lamivudina e zidovudina separate in compresse/capsule e 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 della 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 se la conta dei neutrofili

scende al di sotto di $1,0 \times 10^9/l$ (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Poiché non è possibile l'aggiustamento della posologia di Lamivudina e Zidovudina Zentiva 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 al(ai) principio(i) attivo(i) 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 e Zidovudina Zentiva è controindicata in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

In 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 e Zidovudina Zentiva.

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 a questi medicinali.

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

Infezioni opportunistiche

I pazienti che ricevono Lamivudina e Zidovudina Zentiva 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 e Zidovudina Zentiva. 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 o mielosoppressione durante il trattamento con Lamivudina e Zidovudina Zentiva, o nei pazienti con preesistente compromissione midollare, ad es. emoglobina < 9 g/dl (5,59 mmol/l) o conta dei neutrofili < $1,0 \times 10^9$ /l (vedere paragrafo 4.2). Poichè non è possibile un aggiustamento della posologia di Lamivudina e Zidovudina Zentiva, 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 a questi 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 e Zidovudina Zentiva 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 nucleosidici e nucleotidici possono influire sulla funzione mitocondriale a livelli variabili, più pronunciati con stavudina, didanosina e zidovudina. Ci sono state segnalazioni di disfunzione mitocondriale in neonati HIV-negativi esposti agli analoghi nucleosidici *in utero* e/o dopo la nascita; queste riguardavano prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse riportate sono disturbi ematologici (anemia, neutropenia), disturbi metabolici (iperlattacidemia e iperlipasemia). Questi eventi sono stati spesso transitori. Raramente sono stati riportati disturbi neurologici a comparsa ritardata (ipertonia, convulsioni, anomalie comportamentali). Al momento non è noto se tali disturbi neurologici siano transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto *in utero* ad analoghi nucleosidici e nucleotidici, che presenta manifestazioni cliniche severe di eziologia non nota. Questi risultati non hanno effetto sulle attuali linee guida nazionali di impiego della terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza per prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Lipoatrofia

Il trattamento con zidovudina è stato associato con la perdita del grasso sottocutaneo, che è stato collegato alla tossicità mitocondriale. L'incidenza e la gravità della lipoatrofia sono legate alla 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 medicinali contenenti zidovudina (per esempio, Lamivudina e Zidovudina Zentiva, 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 potrebbero 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 ematici dei lipidi e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi dei lipidi devono essere gestiti in modo clinicamente appropriato.

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 gravi, o il peggioramento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le primissime settimane o mesi dall'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Esempi rilevanti di ciò sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (precedentemente nota come polmonite da *Pneumocystis*

carinii). Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario. Sono state riportate anche malattie autoimmunitarie (come la malattia di Graves) verificatesi nell'ambito della riattivazione immunitaria; tuttavia il tempo di comparsa riportato è variabile e questi casi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Malattia epatica

Se la lamivudina viene usata in concomitanza per il trattamento dell' HIV e dell'HBV, ulteriori informazioni relative all'uso di lamivudina nel trattamento delle infezioni da epatite B sono disponibili nell'RCP di lamivudina 100 mg in commercio.

La sicurezza e l'efficacia della zidovudina non sono state stabilite nei pazienti con significative malattie epatiche in corso.

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 e Zidovudina Zentiva 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 evidenzi 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 (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Lamivudina e Zidovudina Zentiva non deve essere assunto con un altro medicinale a base di lamivudina o con medicinali contenenti emtricitabina.

La combinazione di lamivudina e cladribina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Lamivudina e Zidovudina Zentiva contiene lamivudina e zidovudina, pertanto qualsiasi interazione identificata con i singoli medicinali riguarda Lamivudina e Zidovudina Zentiva. Studi clinici hanno dimostrato che non ci sono interazioni clinicamente significative tra lamivudina e zidovudina.

Zidovudina è principalmente metabolizzata dagli enzimi UGT; la cosomministrazione di induttori o inibitori degli enzimi UGT può modificare l'esposizione alla zidovudina. Lamivudina è eliminata per via renale. La secrezione renale attiva di lamivudina nelle urine avviene attraverso i trasportatori cationici organici (OCT); la somministrazione concomitante di lamivudina con inibitori degli OCT o di sostanze nefrotossiche può aumentare l'esposizione alla lamivudina.

Lamivudina e zidovudina non sono metabolizzate significativamente dagli enzimi del citocromo P450 (come il CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6) né sono inibitori o induttori di questo sistema enzimatico. Quindi vi è una bassa probabilità di interazione con gli inibitori delle proteasi antiretrovirali, non-nucleosidi e altri medicinali metabolizzati dai principali enzimi del P450.

Gli studi di interazioni sono stati condotti solo negli adulti. L'elenco indicato sotto non deve essere considerato esaustivo ma rappresentativo delle classi studiate.

Medicinali per area terapeutica	Interazioni Cambiamenti nella media geometrica (%) (meccanismo possibile)	Raccomandazioni relative alla co- somministrazione
MEDICINALI ANTIRETROVIRALI		
Didanosina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Non è necessario un aggiustamento del dosaggio.
Didanosina/Zidovudina	Interazione non studiata.	
Stavudina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Associazione non raccomandata.
Stavudina/Zidovudina	In vitro l'attività antagonista anti-HIV tra stavudina e zidovudina può risultare in una diminuzione di efficacia di entrambi i medicinali.	
MEDICINALI ANTI-INFETTIVI		
Atovaquone/Lamivudina	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati, il significato clinico è sconosciuto.
Atovaquone/Zidovudina (750 mg due volte al giorno con cibo/200 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑33% Atovaquone AUC ↔	
Claritromicina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Somministrazioni di Lamivudina e Zidovudina Zentiva e claritromicina separate da almeno 2 ore.
Claritromicina/Zidovudina (500 mg due volte al giorno/100 mg ogni 4 ore)	Zidovudina AUC ↓12%	
Trimetoprim/sulfametoxazolo (Cotrimossazolo)/Lamivudina	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazolo: AUC ↔	Nessun aggiustamento del dosaggio di Lamivudina e Zidovudina Zentiva è necessario, a meno che il

(160 mg/800 mg una volta al giorno per 5 giorni/300 mg dose singola)	(inibizione del trasportatore cationico organico)	paziente non abbia compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).
Trimetoprim/sulfametossazolo (Cotrimossazolo)/Zidovudina	Interazione non studiata.	Quando è necessaria la concomitante somministrazione con cotrimossazolo, i pazienti devono essere monitorati clinicamente. Alti dosaggi di trimetoprim/sulfametossazolo per il trattamento della polmonite da <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) e della toxoplasmosi non sono stati studiati e devono essere evitati.
ANTIFUNGINI		
Fluconazolo/Lamivudina	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati, il significato clinico è sconosciuto. Controllare i segni di tossicità per la zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Fluconazolo/Zidovudina (400 mg una volta al giorno/200 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑ 74% (inibizione degli UGT)	
ANTIMICOBATTERI		
Rifampicina/Lamivudina	Interazione non studiata.	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento del dosaggio.
Rifampicina/Zidovudina (600 mg una volta al giorno/200 mg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↓ 48% (induzione degli UGT)	
ANTIEPILETTICI		
Fenobarbital/Lamivudina	Interazione non studiata.	Dati insufficienti per raccomandare un aggiustamento del dosaggio.
Fenobarbital/Zidovudina	Interazione non studiata. Possibile lieve diminuzione della concentrazione plasmatica di zidovudina per induzione degli 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 è sconosciuto. Controllare i segni di tossicità per la zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Acido Valproico/Zidovudina (250 mg o 500 mg tre volte al giorno/100 mg tre	Zidovudina AUC ↑ 80% (inibizione degli UGT)	

volte al giorno)		
ANTISTAMINICI (ANTAGONISTI DEI RECETTORI ISTAMINICI H1)		
Ranitidina/Lamivudina	Interazione non studiata. L'interazione clinicamente significativa è improbabile. La ranitidina è eliminata solo in parte dal sistema di trasporto renale dei cationi organici.	Non è necessario un aggiustamento del dosaggio.
Ranitidina/Zidovudina	Interazione non studiata.	Non è necessario un aggiustamento del dosaggio.
Cimetidina/Lamivudina	Interazione non studiata. L'interazione clinicamente significativa è improbabile. La cimetidina è eliminata solo in parte dal sistema di trasporto renale dei cationi organici.	
Cimetidina/Zidovudina	Interazione non studiata.	
CITOTOSSICI		
Cladribina/Lamivudina	Interazione non studiata. <i>In vitro</i> la lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare della cladribina con un potenziale rischio di perdita di efficacia della cladribina in caso di associazione clinica. Alcuni risultati clinici hanno supportato anche una possibile interazione tra lamivudina e cladribina	Quindi l'uso concomitante di lamivudina e cladribina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4)
OPPIACEI		
Metadone/Lamivudina	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico è sconosciuto. Controllare i segni di tossicità da zidovudina (vedere paragrafo 4.8). Un aggiustamento del dosaggio del metadone è improbabile nella maggior parte dei pazienti; occasionalmente può essere richiesta una
Metadone/Zidovudina (da 30 a 90 mg una volta al giorno/200 mg ogni 4 ore)	Zidovudine AUC ↑ 43% Metadone AUC ↔	

		rititolazione del metadone.
URICOSURICI		
Probenecid/Lamivudina	Interazione non studiata.	Poiché sono disponibili solo dati limitati il significato clinico è sconosciuto. Controllare i segni di tossicità da zidovudina (vedere paragrafo 4.8).
Probenecid/Zidovudina (500 mg quattro volte al giorno/2 mg/kg tre volte al giorno)	Zidovudina AUC ↑106% (inibizione degli UGT)	

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 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 di ribavirina con zidovudina non è raccomandato dato l'aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4). Occorre prendere in considerazione la sostituzione di zidovudina nel regime di combinazione ART se tale regime è già stato intrapreso. Ciò è 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 es. pentamidina sistemica, dapsona, pirimetamina, co-trimossazolo, amfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferone, vincristina, vinblastina e doxorubicina) può anche aumentare il rischio di reazioni avverse della zidovudina. Ove la terapia concomitante con Lamivudina e Zidovudina Zentiva ed uno qualsiasi di questi medicinali si renda necessaria, ulteriore cautela andrà posta nel monitoraggio della funzionalità renale e dei parametri ematologici e, se richiesto, il dosaggio di uno o più farmaci deve essere ridotto. Dati limitati, relativi a studi clinici, non indicano un aumento significativo del rischio di reazioni avverse alla zidovudina con il co-trimossazolo (vedere le informazioni sulle interazioni 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 agenti antiretrovirali per il trattamento delle infezioni dell'HIV in 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. In questi casi, l'uso di zidovudina in 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 entrambe 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 e Zidovudina Zentiva 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 questi risultati non è conosciuta.

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

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

Allattamento al seno

Entrambe, lamivudina e zidovudina sono escrete nel latte materno in concentrazioni simili a quelle trovate 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 (< 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 affette da HIV non allattino al seno i loro bambini in nessun caso per evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

Né la zidovudina né la lamivudina hanno dimostrato evidenze di compromissione della fertilità negli studi su ratti maschi e femmine. Non sono disponibili dati sul loro effetto sulla fertilità nella donna.

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

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

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare o 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.

Poichè Lamivudina e Zidovudina Zentiva contiene lamivudina e zidovudina, ci si può 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 devono essere frequentemente esaminati e interrogati per i segni di lipoatrofia.

Qualora si riscontri tale sviluppo, il trattamento con Lamivudina e Zidovudina Zentiva 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. Patologie autoimmuni (come la malattia di Graves) si sono verificate nell'ambito della riattivazione immunitaria; tuttavia, il tempo di insorgenza segnalato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (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, sistema e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: neutropenia e 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 parestesia)

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: tosse, sintomatologia nasale

Patologie gastrointestinali

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

Raro: pancreatiti, aumenti dell'amilasi serica

Patologie epatobiliari

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

Raro: epatiti

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, alopecia

Raro: angioedema

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: artralgia, disturbi muscolari

Raro: rabdomiolisi

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento, malessere, febbre

Zidovudina:

Il profilo delle reazioni avverse appare simile sia negli adulti sia negli adolescenti. Le reazioni avverse più gravi includono anemia (che può richiedere trasfusioni), neutropenia e leucopenia. Queste 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 della neutropenia è altresì aumentata nei pazienti che presentano basse conte dei neutrofili, bassi livelli di emoglobina e 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, sistema e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Patologie del sistema emolinfopoietico

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, parestesia, sonnolenza, perdita della concentrazione mentale, convulsioni

Patologie cardiache

Raro: cardiomiopatia

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea

Raro: tosse

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea

Comune: vomito, dolore addominale e diarrea

Non comune: flatulenza

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

Patologie epatobiliari

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

Raro: patologie epatiche come grave epatomegalia con steatosi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: eruzione cutanea e prurito

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: mialgia

Non comune: miopatia

Patologie renali e urinarie

Raro: pollachiuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: malessere

Non comune: febbre, dolore generalizzato e astenia

Raro: brividi, dolore toracico e sindrome simil-influenzale

I dati disponibili da entrambi gli studi, controllati con placebo e studi in aperto, indicano che l'incidenza della nausea e di altre reazioni avverse frequentemente riportate nella pratica clinica diminuisce in modo consistente nel tempo durante le prime settimane di terapia con zidovudina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

4.9 Sovradosaggio

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

La resistenza 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 alla zidovudina possono tornare

sensibili alla zidovudina qualora essi acquisiscano simultaneamente resistenza alla lamivudina. La rilevanza clinica di tali osservazioni rimane, tuttavia, non ben definita.

I dati *in vitro* indicano che l'uso continuato della lamivudina nel regime anti-retrovirale, nonostante lo sviluppo della mutazione M184V, 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. La zidovudina e la stavudina mantengono la loro attività antiretrovirale contro i ceppi dell'HIV-1 resistenti alla lamivudina. Abacavir mantiene la sua attività antiretrovirale contro i ceppi HIV-1 resistenti alla lamivudina che contengono solo la mutazione M184V. I virus con mutazione M184V della trascrittasi inversa mostrano una diminuzione di 4 volte inferiore nella sensibilità alla didanosina; 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 e monocitarie-macrofagiche mature 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, e 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, oppure 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, portando 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.

La lamivudina e la zidovudina sono state largamente impiegate come componenti della terapia antiretrovirale di associazione con altri agenti antiretrovirali della stessa

classe (NRTI) o di classi differenti (PI, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa).

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

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

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

La lamivudina al dosaggio di 100 mg una volta al giorno ha dimostrato anche di essere efficace per il trattamento dei pazienti adulti con infezione cronica da HBV (per i dettagli degli studi clinici vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto 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 di 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 l'associazione lamivudina/zidovudina con la lamivudina 150 mg e la zidovudina 300 mg assunte insieme. È stato anche studiato l'effetto del cibo sulla velocità ed il grado di assorbimento. Lamivudina e Zidovudina Zentiva 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 dell'associazione lamivudina/zidovudina in volontari sani, i valori medi (CV) della C_{max} della lamivudina e della zidovudina sono stati rispettivamente di 1,6 µg/ml (32%) e 2,0 µg/ml (40%) e i corrispondenti valori di AUC sono stati rispettivamente 6,1 µg ora/ml (20%) e 2,4 µg ora/ml (29%). La mediana (intervallo) dei valori di t_{max} della lamivudina e della zidovudina è stata rispettivamente di 0,75 (0,50 - 2,00) ore e 0,50 (0,25 - 2,00) ore. Il grado di assorbimento della lamivudina e della zidovudina (AUC_{∞}) e le stime dell'emivita dopo somministrazione dell'associazione lamivudina/zidovudina con il cibo sono state simili quando confrontate con i soggetti a digiuno, benché le velocità di assorbimento (C_{max} , t_{max}) fossero ridotte. In base a questi dati l'associazione lamivudina/zidovudina può essere somministrata 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 rispettivamente di 1,3 e 1,6 litri/kg. La lamivudina mostra una farmacocinetica lineare nell'intervallo di dosi terapeutiche ed un limitato legame alla frazione proteica plasmatica più importante l'albumina (< 36% dell'albumina sierica *in vitro*). Il legame della zidovudina con le proteine plasmatiche è del 34-38%. Non sono prevedibili con Lamivudina e Zidovudina Zentiva 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 nel liquor e nel siero tra le concentrazioni della lamivudina e della zidovudina, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, sono stati rispettivamente di circa 0,12 e 0,5. Non sono noti 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. La probabilità di interazioni metaboliche con la lamivudina è bassa a causa del limitato metabolismo epatico (5-10%) e basso legame plasmatico.

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

Eliminazione

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

Da studi 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 una secrezione tubulare attiva da parte dei reni. Le concentrazioni di zidovudina sono aumentate nei pazienti con insufficienza renale in fase avanzata.

Farmacocinetica nei bambini

Nei bambini di età superiore a 5-6 mesi, il profilo farmacocinetico della zidovudina è simile a quello negli adulti. La zidovudina è ben assorbita dall'intestino e a tutti i livelli di dosaggio studiati negli adulti e nei bambini, la biodisponibilità era fra 60 e

74% con una media di 65%. I livelli di $C_{ss_{max}}$ erano 4,45 μM (1,19 $\mu\text{g/ml}$) dopo l'assunzione di 120 mg di zidovudina (in soluzione)/ m^2 di superficie corporea e 7,7 μM (2,06 $\mu\text{g/ml}$) 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 $\mu\text{g/ml}$) all'assunzione di 200 mg sei volte al giorno negli adulti (40,7 h μM o 10,9 h $\mu\text{g/ml}$).

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} giornaliere) derivanti dal regime di due somministrazioni al giorno sono apparse equivalenti a quelle derivanti dalla stessa dose totale giornaliera suddivisa in tre somministrazioni [Bergshoeff, 2004].

In generale, la farmacocinetica di lamivudina nei pazienti in età pediatrica è simile a quella negli adulti. Tuttavia la biodisponibilità assoluta (circa 55-65%) risultava ridotta nei pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni. Inoltre, i valori di clearance sistemica erano più elevati nei pazienti pediatrici più giovani e diminuivano con l'aumentare dell'età, avvicinandosi 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_{0-12} media che oscilla tra circa 3.800 e 5.300 ng h/ml. Risultati di studi recenti indicano che si può ridurre l'esposizione nei bambini di età inferiore ai 6 anni di circa il 30% in confronto ad altri gruppi di età. Al momento si attendono ulteriori dati a supporto di tale osservazione. I dati attualmente disponibili non suggeriscono che la lamivudina sia meno efficace in tale gruppo di età.

Farmacocinetica in gravidanza

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 carcinogenesi

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

La lamivudina non è genotossica negli studi *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 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 testato il potenziale cancerogenico dell'associazione di lamivudina e zidovudina.

Negli studi di cancerogenesi a lungo termine 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 giorno 12 al giorno 18 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 giorno 10 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.

Mentre è sconosciuta l'importanza clinica di questi risultati, questi dati suggeriscono che un rischio carcinogenico sull'uomo è 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,
Sodio amido glicolato,
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:
Titanio diossido,
Ipromellosa,
Macrogol/PEG 400,
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/PVdC - foglio di Alluminio in scatola contenente 60, 120 e 200 compresse.

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

Zentiva Italia S.r.l.
Viale Bodio 37/B
20158 Milano

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

A.I.C. n. 042358010 - "150 mg/300 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

A.I.C. n. 042358022 - "150 mg/300 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

A.I.C. n. 042358034 - "150 mg/300 mg compresse rivestite con film" 200 compresse in blister Pvc/Pvdc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18.07.2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco