

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan, 150 mg + 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg lamiwudyny i 300 mg zydowudyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe lub prawie białe, dwuwypukłe, tabletki powlekane w kształcie kapsułki, z wytłoczonym napisem "M" po lewej stronie linii podziału i "103" po prawej stronie tej linii, po jednej stronie tabletki oraz z linią podziału po drugiej stronie tabletki.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan jest wskazany w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus - HIV) (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapię powinien rozpocząć lekarz doświadczony w leczeniu zakażeń HIV.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież o wadze ciała co najmniej 30 kg: zalecana dawka produktu Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan jest to 1 tabletki 2 razy dziennie.

Dzieci o wadze ciała od 21 kg do 30 kg: zalecana doustna dawka produktu Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan jest to pół tabletki rano i 1 cała tabletki wieczorem.

Dzieci o wadze ciała od 14 kg do 21 kg: zalecana doustna dawka produktu Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan jest to pół tabletki 2 razy dziennie.

Sposób dawkowania u dzieci o wadze ciała 14-30 kg oparty jest głównie na modelowaniu farmakokinetycznym przeprowadzonym na podstawie danych z badań klinicznych z użyciem pojedynczych składników produktu, lamiwudyny i zydowudyny. W związku z tym, że możliwe jest wystąpienie nadmiernej ekspozycji farmakokinetycznej na zydowudynę, konieczny jest u tych pacjentów ścisły monitoring. Jeśli u pacjentów o wadze ciała 21-30 kg wystąpią objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego, można zastosować na próbę alternatywny schemat dawkowania polegający na podawaniu połowy tabletki 3 razy na dobę, aby poprawić tolerancję leczenia.

Tabletek Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan nie należy stosować u dzieci o wadze ciała poniżej 14 kg, ponieważ nie ma możliwości odpowiedniego dostosowania dawki do wagi ciała dziecka. U tych pacjentów lamiwudynę i zydowudynę należy stosować w postaci oddzielnych produktów zgodnie z zaleconym sposobem dawkowania dla tych produktów. Dla tych pacjentów i dla pacjentów, którzy nie mogą połykać tabletek, dostępne są roztwory doustne lamiwudyny i zydowudyny.

W przypadkach, gdy zachodzi konieczność przerwania stosowania jednej z substancji czynnych produktu Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan lub konieczność zmniejszenia dawki, można zastosować oddzielne produkty lamiwudyny i zydowudyny dostępne w postaci tabletek/kapsulek i roztworu doustnego.

Upośledzenie czynności nerek

U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek stężenia lamiwudyny i zydowudyny są zwiększone z powodu zmniejszonego klirensu. W związku z tym, że konieczna może być modyfikacja dawkowania tych leków, zaleca się, aby u chorych z upośledzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min) stosować oddzielne produkty lamiwudyny i zydowudyny. Lekarze powinni zapoznać się z oddzielną informacją o leku dla każdego z tych produktów.

Upośledzenie czynności wątroby

Ograniczone dane pochodzące od pacjentów z marskością wątroby sugerują, że u pacjentów z niewydolnością wątroby może dochodzić do akumulacji zydowudyny z powodu zmniejszonej glukuronidacji. Dane uzyskane od pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności wątroby wskazują, że zaburzenia czynności wątroby nie mają istotnego wpływu na farmakokinetykę lamiwudyny. Jednak, w związku z tym, że konieczna może być zmiana dawkowania zydowudyny, zaleca się, aby u chorych z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby stosować lamiwudynę i zydowudynę w postaci oddzielnych produktów. Lekarze powinni zapoznać się z oddzielną informacją o leku dla każdego z tych produktów.

Hematologiczne reakcje niepożądane

Zmiana dawkowania zydowudyny może być konieczna w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zmniejszy się poniżej 9,0 g/dl czyli 5,59 mmol/l lub gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się poniżej $1,0 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.3 i 4.4). Ponieważ dostosowanie dawki produktu Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan nie jest wówczas możliwe, należy zastosować oddzielne produkty lamiwudyny i zydowudyny. Lekarze powinni zapoznać się z oddzielną informacją o leku dla każdego z tych produktów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma dostępnych żadnych specyficznych danych, niemniej jednak w tej grupie wiekowej zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności ze względu na zmiany związane z wiekiem, takie jak pogorszenie czynności nerek i zmiany parametrów hematologicznych.

Sposób podania

Podanie doustne.

Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan można przyjmować w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku. W celu zapewnienia podania pełnej dawki leku, tabletkę(i) należy połykać w całości, bez rozkruszania. Jeśli pacjent nie jest w stanie połykać całych tabletek, można je rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości półpłynnego pokarmu lub płynu, którą należy natychmiast w całości przyjąć (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

Zydowudyna jest przeciwwskazana u pacjentów z patologicznie małą liczbą granulocytów obojętnochłonnych ($< 0,75 \times 10^9/l$) lub z patologicznie małym stężeniem hemoglobiny ($< 7,5 \text{ g/dl}$ czyli $4,65 \text{ mmol/l}$). Z tego powodu produkt Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pomimo wykazanego znacznego zmniejszenia ryzyka przeniesienia zakażenia drogą płciową w wyniku skutecznej supresji wirerii pod wpływem terapii antyretrowirusowej nie da się wykluczyć szczątkowego ryzyka takiego przeniesienia zakażenia. W celu zapobiegania przeniesieniu zakażenia należy stosować środki ostrożności zgodne z wytycznymi krajowymi.

W tym punkcie przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące zarówno lamiwudyny jak i zydowudyny. Nie ma żadnych dodatkowych specjalnych ostrzeżeń ani środków ostrożności odnoszących się do produktu złożonego Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan.

Zaleca się, aby w tych przypadkach, gdy konieczne jest modyfikowanie dawek, stosować oddzielne produkty lamiwudyny i zydowudyny (patrz punkt 4.2). W tych przypadkach lekarze powinni zapoznać się z oddzielną informacją o leku dla każdego z tych produktów.

Należy unikać jednoczesnego stosowania stawudyny i zydowudyny (patrz punkt 4.5).

Zakażenia oportunistyczne

U pacjentów przyjmujących Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan lub inną terapię przeciwretrowirusową nadal mogą rozwijać się zakażenia oportunistyczne i inne powikłania związane z zakażeniem HIV. Dlatego pacjenci ci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną lekarzy doświadczonych w leczeniu zakażenia HIV.

Hematologiczne reakcje niepożądane

U pacjentów przyjmujących zydowudynę można oczekiwać wystąpienia niedokrwistości, neutropenii i leukopenii (zwykle wtórnej do neutropenii). Występowały one częściej przy wyższych dawkach zydowudyny (1200-1500 mg/dobę) oraz u pacjentów z niską rezerwą szpikową przed leczeniem, szczególnie w zaawansowanym stadium zakażenia HIV. U pacjentów leczonych produktem Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan należy więc starannie monitorować parametry hematologiczne (patrz punkt 4.3). Hematologiczne reakcje niepożądane zwykle nie występują przed upływem 4-6 tygodni leczenia. U pacjentów z zaawansowanym objawowym zakażeniem HIV generalnie zaleca się wykonywanie badań krwi co najmniej co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia a następnie co najmniej raz w miesiącu.

U pacjentów z wczesnym stadium zakażenia HIV hematologiczne reakcje niepożądane występują rzadko. W zależności od ogólnego stanu pacjenta badania krwi można wykonywać rzadziej, np. co 1-3 miesiące. Dodatkowo może być konieczna zmiana dawkowania zydowudyny, jeśli podczas leczenia produktem Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan wystąpi ciężka niedokrwistość lub supresja szpiku lub u pacjentów, u których przed leczeniem stwierdzano upośledzenie czynności szpiku, np. stężenie hemoglobiny $< 9 \text{ g/dl}$ ($5,59 \text{ mmol/l}$) lub liczbę granulocytów obojętnochłonnych $< 1,0 \times 10^9/l$ (patrz punkt 4.2). Gdy nie będzie możliwe odpowiednie dostosowanie dawki produktu Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan, należy zastosować oddzielne produkty zydowudyny i lamiwudyny. Lekarze powinni zapoznać się z oddzielną informacją o leku dla każdego z tych produktów.

Zapalenie trzustki

U pacjentów leczonych lamiwudyną i zydowudyną w rzadkich przypadkach występowało zapalenie trzustki. Nie wiadomo jednak, czy przypadki te wynikały z leczenia przeciwretrowirusowego czy z przebiegu podstawowej choroby wynikającej z zakażenia HIV. Jeśli wystąpią objawy kliniczne lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych wskazujące na zapalenie trzustki, leczenie produktem Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan należy natychmiast przerwać.

Kwasica mleczanowa: podczas stosowania analogów nukleozydowych opisywano występowanie kwasicy mleczanowej, zwykle związanej z hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby. Do wczesnych objawów (objawowego wzrostu stężenia mleczanów) należą łagodne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty i bóle brzucha), niespecyficzne złe samopoczucie, utrata apetytu, utrata wagi ciała, objawy ze strony układu oddechowego (szybkie i/lub głębokie oddychanie) lub objawy neurologiczne (w tym spowolnienie motoryczne).

Kwasica mleczanowa cechuje się wysoką śmiertelnością i może wiązać się z zapaleniem trzustki, niewydolnością wątroby lub niewydolnością nerek.

Kwasica mleczanowa występowała zwykle po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia.

Leczenie analogami nukleozydów należy przerwać, jeśli dojdzie do objawowego wzrostu stężenia mleczanów i kwasicy metabolicznej/mleczanowej, postępującej hepatomegalii lub szybkiego narastania aktywności transaminaz.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania analogów nukleozydowych u pacjentów (szczególnie otyłych kobiet) z hepatomegalią, zapaleniem wątroby lub innym znanym czynnikiem ryzyka choroby wątroby i stłuszczenia wątroby (w tym u pacjentów przyjmujących niektóre produkty lecznicze i alkohol). Pacjenci zakażeni jednocześnie wirusem zapalenia wątroby typu C i leczeni alfa interferonem i rybawiryną mogą stanowić grupę szczególnego ryzyka.

Pacjenci z grupy zwiększonego ryzyka wymagają starannej obserwacji.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego:

Analogi nukleozydów i nukleotydydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów, dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększone stężenie lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano ujawniające się z opóźnieniem zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśniowego, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanym etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych zaleceń poszczególnych państw dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

Lipoatrofia

Leczenie zydowudyną jest związane z utratą podskórnej tkanki tłuszczowej, która ma związek z toksycznością mitochondrialną. Częstość występowania i stopień ciężkości lipoatrofii są związane ze skumulowaną ekspozycją. Utrata tkanki tłuszczowej, w szczególności w obrębie twarzy, kończyn i pośladków, może nie być odwracalna po zmianie na leczenie nie zawierające zydowudyny. Pacjentów należy regularnie badać w celu wykrycia objawów lipoatrofii w trakcie leczenia

zydowudyną i produktami zawierającymi zydowudynę. W razie podejrzenia rozwoju lipoatrofii, należy zastosować leczenie alternatywne.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów zmienia się w następstwie leczenia, jednak brak przekonujących dowodów na związek pomiędzy zwiększeniem masy ciała i jakąkolwiek określoną terapią. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zespół Reaktywacji Immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w momencie włączania złożonej terapii przeciwtretowirusowej (ang. Combination Antiretroviral Therapy - CART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub rezydualne patogeny oportunistyczne i być przyczyną ciężkiego stanu klinicznego lub nasilenia objawów. Zwykle reakcje takie obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (często określane jako PCP). Wszelkie objawy zapalenia są wskazaniem do przeprowadzenia diagnostyki i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże zgłaszany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Choroby wątroby

Jeśli lamiwudyna jest stosowana jednocześnie w leczeniu zakażenia HIV i HBV, dodatkowe informacje dotyczące stosowania lamiwudyny w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B są dostępne w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności zydowudyny u pacjentów z istotnymi współistniejącymi chorobami wątroby.

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu istnieje zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie śmiertelnych zdarzeń niepożądanych ze strony wątroby. W razie jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C należy zapoznać się odpowiednią informacją o leku dla każdego z tych produktów.

W przypadku odstawienia produktu Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan u pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B zaleca się okresowe powtarzanie badań czynności wątroby i markerów replikacji HBV przez 4 miesiące, gdyż odstawienie lamiwudyny może prowadzić do zaostrzenia zapalenia wątroby.

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym u pacjentów z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego częściej stwierdza się nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby i pacjenci ci wymagają odpowiedniej obserwacji zgodnie ze standardową praktyką. W razie stwierdzenia u tych pacjentów cech nasilenia choroby wątroby należy rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia.

Współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania rybawiryny i zydowudyny z uwagi na zwiększone ryzyko niedokrwistości (patrz punkt 4.5).

Martwica kości: Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (stosowanie glikokortykosteroidów, spożywanie alkoholu, silna immunosupresja, zwiększony wskaźnik masy ciała), opisywane były przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i/lub poddawanych długotrwałemu skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Pacjentom należy doradzać, aby w razie wystąpienia bólów stawów, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu zgłaszali się do lekarza.

Produktu leczniczego Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę.

Skojarzone stosowanie lamiwudyny i kladrybiny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan zawiera zydowudynę i lamiwudynę i dlatego jakiegokolwiek interakcje dotyczące każdego z tych leków mogą wystąpić także podczas stosowania produktu leczniczego Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan. W badaniach klinicznych wykazano, że nie występują istotne klinicznie interakcje między lamiwudyną i zydowudyną.

Zydowudyna jest metabolizowana głównie przez enzymy UGT; jednoczesne stosowanie induktorów lub inhibitorów enzymów UGT może zmieniać narażenie na zydowudynę. Lamiwudyna jest wydalana przez nerki. Aktywne wydzielanie nerkowe lamiwudyny do moczu dobywa się przy udziale nośników kationów organicznych (ang. Organic Cation Transporters - OCTs); jednoczesne podawanie lamiwudyny z inhibitorami OCT lub z lekami nefrotoksycznymi może zwiększać narażenie na lamiwudynę.

Lamiwudyna i zydowudyna nie są w istotnym stopniu metabolizowane z udziałem enzymów cytochromu P450 (takich jak CYP3A4, CYP2C9 lub CYP2D6) ani nie wywołują zahamowania albo indukcji tych układów enzymatycznych. Dlatego mało prawdopodobne są interakcje z przeciwretrowirusowymi inhibitorami proteazy, nienukleozydowymi i innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez główne enzymy P450.

Badania interakcji były wykonywane tylko u dorosłych. Poniższej listy nie należy uważać za wyczerpującą, ale reprezentatywną dla badanych grup leków.

Produkty lecznicze według grupy terapeutycznej	Interakcja Zmiana średnich geometrycznych (%) (Możliwy mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
PRZECIWRWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Dydanozyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Dydanozyna/Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
Stawudyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Jednoczesne podawanie nie jest zalecane.

Stawudyna/Zydowudyna	Antagonizm <i>in vitro</i> dotyczący aktywności przeciw HIV może powodować zmniejszenie skuteczności obu leków.	
LEKI PRZECIWKAZAŻNE		
Atowakwon/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane.
Atowakwon/Zydowudyna (750 mg dwa razy na dobę z posiłkami/ 200 mg trzy razy na dobę)	Zydowudyna AUC ↑33% Atowakwon AUC ↔	
Klarytromycyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Oddzielne podanie lamiwudyny/zydowudyny i klarytromycyny w odstępie przynajmniej 2 godzin.
Klarytromycyna/Zydowudyna (500 mg dwa razy na dobę/100 mg co 4 godziny)	Zydowudyna AUC ↓12%	
Trimetoprym/sulfametoksazol (Ko-trimoksazol)/Lamiwudyna (160 mg/800 mg raz na dobę przez 5 dni/300 mg w dawce pojedynczej)	Lamiwudyna: AUC ↑40% Trimetoprym: AUC ↔ Sulfametoksazol: AUC ↔ (Zahamowanie aktywności nośnika kationów organicznych)	Nie ma potrzeby dostosowania dawki lamiwudyny/zydowudyny, chyba że pacjent ma niewydolność nerek (patrz punkt 4.2). W razie zalecenia jednoczesnego podawania z ko-trimoksazolem pacjenci powinni być klinicznie obserwowani. Duże dawki trimetoprymu/sulfametoksazolu do leczenia zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) i toksoplazmozy nie były badane i należy unikać ich stosowania.
Trimetoprym/sulfametoksazol (Ko-trimoksazol)/Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
LEKI PRZECIWRZYBICZE		
Flukonazol/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane.
Flukonazol/Zydowudyna (400 mg raz na dobę/200 mg trzy razy na dobę)	Zydowudyna AUC ↑74% (Inhibicja UGT)	Należy obserwować w celu wychwycenia objawów toksyczności zydowudyny (patrz punkt 4.8).
LEKI PRZECIWPRAŁKOWE		
Ryfampicyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Dane niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących zmiany dawkowania.
Ryfampicyna/Zydowudyna (600 mg raz na dobę/200 mg trzy razy na dobę)	Zydowudyna AUC ↓48% (Indukcja UGT)	
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE		
Fenobarbital/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Dane niewystarczające do

Fenobarbital/Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków. Możliwe nieznaczne zmniejszenie stężenia zydowudyny w osoczu na drodze indukcji UGT.	określenia zaleceń dotyczących zmiany dawkowania.
Fenytoina/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Należy obserwować stężenie fenytoiny.
Fenytoina/Zydowudyna	Fenytoina AUC ↑	
Kwas walproinowy/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane. Należy obserwować w celu wychwycenia objawów toksyczności zydowudyny (patrz punkt 4.8).
Kwas walproinowy/Zydowudyna (250 mg lub 500 mg trzy razy na dobę/100 mg trzy razy na dobę)	Zydowudyna AUC ↑80% (Inhibicja UGT)	
LEKI PRZECIWHISTAMINOWE (ANTAGONISTA HISTAMINOWEGO RECEPTORA H1)		
Ranitydyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków. Klinicznie znaczące interakcje mało prawdopodobne. Ranitydyna tylko częściowo eliminowana przez nerkowy układ nośników kationów organicznych.	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Ranitydyna/Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
Cymetydyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków. Klinicznie znaczące interakcje mało prawdopodobne. Cymetydyna tylko częściowo eliminowana przez nerkowy układ nośników kationów organicznych.	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Cymetydyna/Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
LEKI CYTOTOKSYCZNE		
Kładrybina/Zydowudyna	Nie badano interakcji <i>In vitro</i> lamiwudyna hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację kładrybiny, co w warunkach klinicznych może prowadzić do utraty skuteczności kładrybiny stosowanej w skojarzeniu. Także niektóre objawy kliniczne potwierdzają możliwość występowania interakcji lamiwudyny z kładrybiną.	Dlatego jednoczesne stosowanie lamiwudyny z kładrybiną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

OPIOIDY		
Metadon/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane. Należy obserwować w celu wychwycenia objawów toksyczności zydowudyny (patrz punkt 4.8).
Metadon/Zydowudyna (30 do 90 mg raz na dobę/200 mg co 4 godziny)	Zydowudyna AUC ↑43% Metadon AUC ↔	U większości pacjentów, konieczność dostosowania dawki metadonu mało prawdopodobna; niekiedy może być konieczne ponowne dostosowanie dawki metadonu.
LEKI ZWIĘKSZAJĄCE WYDALANIE KWASU MOCZOWEGO		
Probenecyd/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane. Należy obserwować w celu wychwycenia objawów toksyczności zydowudyny (patrz punkt 4.8).
Probenecyd/Zydowudyna (500 mg cztery razy na dobę/2 mg/kg mc. trzy razy na dobę)	Zydowudyna AUC ↑106% (Inhibicja UGT)	
INNE LEKI		
Roztwór sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamiwudyna	Pojedyncza dawka lamiwudyny w postaci roztworu doustnego 300 mg Lamiwudyna: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Jeśli to możliwe, należy unikać długotrwałego skojarzonego stosowania produktu Lamiwudyna/Zydowudyna z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne osmotycznie działające poliole lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktytol, małytol). Należy rozważyć częstsze oznaczanie miana HIV-1 w sytuacjach, gdy nie można uniknąć długotrwałego podawania skojarzonego.

Skróty: ↑ = zwiększenie; ↓ = zmniejszenie; ↔ = brak znaczącej zmiany; AUC=powierzchnia pola pod krzywą stężenia w czasie; C_{max}=najwyższe obserwowane stężenie; CL/F= klirens po podaniu doustnym.

Zaostrzenie niedokrwistości spowodowanej rybawiryną notowano wtedy, gdy zydowudyna była częścią schematu stosowanego do leczenia HIV, chociaż dokładny mechanizm nie został wyjaśniony. Jednoczesne stosowanie rybawiryny z zydowudyną nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości (patrz punkt 4.4).

Należy rozważyć zastąpienie zydowudyny w złożonym schemacie ART, jeżeli taki już został rozpoczęty. Byłoby to szczególnie istotne u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła niedokrwistość wywołana przez zydowudynę.

Równoczesne leczenie, szczególnie leczenie ostrych stanów chorobowych, z zastosowaniem produktów leczniczych o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym lub mielosupresyjnym (np. pentamidyny podawanej ogólnie, dapsonu, pirymetaminy, ko-trimoksazolu, amfoterycyny, flucytozyny, gancyklowiru, interferonu, winkrystyny, winblastyny i doksorubicyny), może również zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zydowudyny. W przypadku konieczności jednoczesnego podawania produktu Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan i któregokolwiek z tych leków należy szczególnie uważnie monitorować czynność nerek i parametry hematologiczne, a w razie konieczności zmniejszyć dawki jednego lub kilku leków.

Ograniczone dane z badań klinicznych nie wykazują istotnego zwiększenia ryzyka działań niepożądanych zydowudyny w przypadku jej jednoczesnego podawania z ko-trimoksazolem (patrz powyżej informacja o interakcjach, odnosząca się do lamiwudyny i ko-trimoksazolu), pentamidyną w postaci aerozolu, pirymetaminą i acyklowirem w dawkach stosowanych w profilaktyce.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Co do zasady, w przypadku decyzji o zastosowaniu leków przeciwretrowirusowych w leczeniu zakażenia HIV u kobiet w ciąży i w rezultacie zmniejszenia ryzyka przeniesienia wirusa HIV na noworodka, należy brać pod uwagę dane uzyskane w badaniach na zwierzętach oraz dane kliniczne uzyskane u kobiet w ciąży. Aktualnie wykazano zmniejszenie częstości przenoszenia zakażenia HIV z matki na płód po zastosowaniu zydowudyny u kobiet ciężarnych oraz później u noworodka.

Duża ilość danych dotyczących stosowania lamiwudyny lub zydowudyny u kobiet w ciąży wskazuje na brak toksyczności wywołującej wady rozwojowe (ponad 3000 wyników dotyczących narażenia na każdy z leków w pierwszym trymestrze, z których ponad 2000 dotyczy narażenia na lamiwudynę i zydowudynę w skojarzeniu). Ryzyko wystąpienia wad rozwojowych jest mało prawdopodobne, biorąc pod uwagę wspomnianą powyżej dużą ilość danych.

Substancja czynna produktu Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan może hamować replikację DNA komórkowego. W jednym badaniu na zwierzętach zydowudyna była kancerogenem przełożyskowym (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

U pacjentek jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby, leczonych produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, takimi jak lamiwudyna/zydowudyna, które następnie zaszły w ciążę, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia nawrotu zapalenia wątroby po zaprzestaniu stosowania lamiwudyny.

Zaburzenia mitochondrialne: w warunkach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydu powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Zarówno lamiwudyna, jak i zydowudyna są wydzielane do mleka kobiecego w stężeniach podobnych do występujących w surowicy.

Na podstawie danych od ponad 200 par matka/dziecko, leczonych z powodu HIV, stężenia lamiwudyny w osoczu dzieci karmionych piersią przez matki leczone z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (<4% stężenia w osoczu matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów nieoznaczalnych u karmionych piersią dzieci, które ukończyły 24. tydzień życia. Brak dostępnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania lamiwudyny u dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy.

Po podaniu pojedynczej dawki 200 mg zydowudyny kobiecie zakażonej HIV, średnie stężenie zydowudyny było podobne w mleku matki i w osoczu.

Z reguły zaleca się, aby matki zakażone HIV w żadnych okolicznościach nie karmiły piersią, aby uniknąć przeniesienia zakażenia HIV.

Płodność

W badaniach prowadzonych na samcach i samicach szczurów nie wykazano wpływu zydowudyny ani lamiwudyny na osłabienie płodności. Brak danych dotyczących wpływu na płodność u kobiet.

Nie wykazano wpływu zydowudyny na liczbę, budowę czy ruchliwość plemników u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Reakcje niepożądane obserwowano w trakcie leczenia pacjentów z HIV, zarówno podczas oddzielnego stosowania lamiwudyny i zydowudyny, jak i w leczeniu skojarzonym. W większości tych zdarzeń nie jest jasne, czy objawy te zależały bezpośrednio od lamiwudyny, zydowudyny lub innych leków stosowanych w zakażeniu HIV, czy też były konsekwencją przebiegu samej choroby.

Ponieważ Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan zawiera lamiwudynę i zydowudynę, rodzaj i ciężkość reakcji niepożądanych, których można spodziewać się podczas jego stosowania, powinny być typowe dla obu zawartych w nim składników. Nie ma doniesień o zwiększaniu się toksyczności lamiwudyny i zydowudyny podczas ich jednoczesnego podawania.

U pacjentów leczonych analogami nukleozydów obserwowano przypadki kwasicy mleczanowej, czasami zakończone zgonem, które zazwyczaj związane były z ciężkim powiększeniem i stłuszczeniem wątroby (patrz punkt 4.4).

Leczenie zydowudyną jest związane z utratą podskórnej tkanki tłuszczowej, w szczególności w obrębie twarzy, kończyn i pośladków. Pacjentów przyjmujących Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan należy często badać i przeprowadzać wywiad w celu wykrycia objawów lipoatrofii. W razie stwierdzenia rozwoju lipoatrofii, nie należy kontynuować leczenia produktem Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą zwiększyć się masa ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART).

Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Lamiwudyna:

Reakcje niepożądane rozpatrywane jako mające związek z prowadzonym leczeniem są wymienione poniżej, uporządkowane według układów, narządów i częstości występowania. Częstość jest określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: neutropenia i niedokrwistość (obie czasami ciężkie), trombocytopenia

Bardzo rzadko: czysto czerwonokrwinkowa aplazja

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: kwasica mleczanowa

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, bezsenność

Bardzo rzadko: przypadki obwodowej neuropatii (lub parestezji)

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: kaszel, objawy ze strony nosa

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, bóle brzucha lub skurcze, biegunka

Rzadko: Przypadki zapalenia trzustki. Wzrost aktywności amylazy w surowicy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT)

Rzadko: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, łysienie

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Często: bóle stawów, choroby mięśni

Rzadko: rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie, osłabienie, gorączka

Zydowudyna:

Profil reakcji niepożądanych jest podobny u dorosłych i u młodzieży. Do najcięższych reakcji niepożądanych wywołanych przez zydowudynę należą: niedokrwistość (której leczenie może wymagać przetoczeń krwi), neutropenia i leukopenia. Częściej notuje się je u chorych leczonych większymi dawkami (1200-1500 mg/dobę) oraz u chorych w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (szczególnie wtedy, gdy przed rozpoczęciem leczenia notowano zmniejszoną rezerwę szpikową), oraz szczególnie u chorych, u których liczba komórek CD4 jest mniejsza niż $100/\text{mm}^3$ (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania neutropenii jest także większa u chorych, u których na początku leczenia zydowudyną notowano zmniejszoną liczbę granulocytów obojętnochłonnych, niskie stężenia hemoglobiny i witaminy B₁₂ w surowicy.

Reakcje niepożądane rozpatrywane jako mające możliwy związek z prowadzonym leczeniem są wymienione poniżej, uporządkowane według układów, narządów i częstości występowania. Częstość jest określana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: niedokrwistość, neutropenia i leukopenia

Niezbyt często: trombocytopenia i pancytopenia (z hipoplazją szpiku kostnego)

Rzadko: czysto czerwonekrwinkowa aplazja

Bardzo rzadko: niedokrwistość aplastyczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: kwasica mleczanowa bez hipoksemii, brak łaknienia

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: niepokój i depresja

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: bóle głowy

Często: zawroty głowy

Rzadko: bezsenność, parestezje, senność, otępienie, drgawki

Zaburzenia serca

Rzadko: kardiomiopatia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność

Rzadko: kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności

Często: wymioty, bóle brzucha i biegunka

Niezbyt często: wzdęcia

Rzadko: przebarwienia błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenie smaku i dyspepsja; zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: wzrost we krwi aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny

Rzadko: choroby wątroby, takie jak ciężka hepatomegalia ze stłuszczeniem

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka i świąd

Rzadko: przebarwienia skóry i paznokci, pokrzywka i potliwość

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle mięśni

Niezbyt często: miopatia

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: częste oddawanie moczu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: złe samopoczucie

Niezbyt często: gorączka, uogólnione bóle i astenia

Rzadko: dreszcze, bóle w klatce piersiowej i objawy grypopodobne

Dostępne dane z badań kontrolowanych placebo i z badań otwartych wskazują, że częstość występowania nudności i innych często notowanych klinicznych zdarzeń niepożądanych stale zmniejsza się w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia zydowudyną.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją nieliczne doświadczenia na temat przedawkowania podczas stosowania lamiwudyny z zydowudyną.

Objawy

Nie zidentyfikowano żadnych charakterystycznych objawów podmiotowych ani przedmiotowych po ostrym przedawkowaniu zydowudyny lub lamiwudyny poza tymi, które wymieniono jako objawy niepożądane. Nie było przypadków zgonów i wszyscy pacjenci powracali do zdrowia.

Leczenie

W razie przedawkowania leku pacjenta należy obserwować pod kątem objawów toksyczności (patrz punkt 4.8) i w razie konieczności zastosować standardowe leczenie podtrzymujące. Ponieważ lamiwudyna poddaje się dializie, w przypadku jej przedawkowania można zastosować ciągłą hemodializę, choć takie postępowanie nie było badane. Hemodializa i dializa otrzewnowa mają ograniczony wpływ na wydalanie zydowudyny, ale zwiększają wydalanie jej metabolitu glukuronidowego. W celu uzyskania szczegółowych informacji lekarze powinni zapoznać się oddzielną informacją o leku dla lamiwudyny i zydowudyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażeń HIV, preparaty złożone, kod ATC: J05AR01

Lamiwudyna i zydowudyna są analogami nukleozydów, wykazującymi działanie przeciw HIV. Lamiwudyna wykazuje ponadto działanie przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (ang. Hepatitis B Virus - HBV). Obydwa leki są przekształcane wewnątrzkomórkowo do swoich aktywnych pochodnych: odpowiednio 5' - trójfosforanu (triphosphate; TP) lamiwudyny i 5' - TP zydowudyny. Główny mechanizm ich działania polega na zablokowaniu łańcucha wirusowego DNA poprzez hamowanie odwrotnej transkryptazy wirusa. TP lamiwudyny i TP zydowudyny hamują selektywnie replikację wirusa HIV-1 i HIV-2 *in vitro*; lamiwudyna wykazuje także działanie przeciw opornym na zydowudynę klinicznym izolatom wirusa HIV. Lamiwudyna w skojarzeniu z zydowudyną wykazuje

synergiczne działanie przeciw izolatom klinicznym w hodowlach komórkowych. Nie obserwowano *in vitro* działań antagonistycznych lamiwudyny z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (badano substancje: abakawir, dydanozynę i newirapinę). Nie obserwowano *in vitro* działań antagonistycznych zydowudyny z innymi lekami przeciwretrowirusowymi (badano substancje: abakawir, dydanozynę i interferon alfa).

Oporność wirusa HIV-1 na lamiwudynę jest związana ze zmianą aminokwasów M184V w pobliżu miejsca aktywnego odwrotnej transkryptazy (ang. Reverse Transcriptase - RT) wirusa. Mutacja ta powstaje zarówno *in vitro*, jak i pacjentów u zakażonych HIV-1 poddawanych terapii przeciwretrowirusowej zawierającej lamiwudynę. Mutanty M184V wykazują znacznie zmniejszoną wrażliwość na lamiwudynę i zmniejszoną zdolność replikacji wirusa *in vitro*. Badania *in vitro* wykazują, że izolaty wirusa odporne na zydowudynę mogą stać się wrażliwe na zydowudynę, kiedy równocześnie nabędą oporność na lamiwudynę. Kliniczne znaczenie wyników tych badań nie zostało jednak dobrze określone.

Dane z badań *in vitro* ostrożnie sugerują, że kontynuacja stosowania lamiwudyny w schemacie leczenia przeciwretrowirusowego pomimo wystąpienia mutacji M184V może zapewniać szczątkową aktywność przeciwretrowirusową (prawdopodobnie poprzez osłabienie żywotności wirusów). Kliniczne znaczenie tych doniesień nie zostało określone. Dostępne dane kliniczne są bardzo ograniczone i nie pozwalają na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w tej kwestii. W każdym razie zawsze należy preferować włączanie aktywnych NRTI niż utrzymywać leczenie lamiwudyną. Utrzymywanie leczenia lamiwudyną pomimo wystąpienia mutacji M184V należy rozważać tylko wtedy, gdy nie ma dostępnej żadnej innej aktywnej terapii NRTI.

Oporność krzyżowa na leki przeciwretrowirusowe spowodowana przez mutację M184V RT jest ograniczona wewnątrz grupy inhibitorów nukleozydowych. Zydowudyna i stawudyna utrzymują swoje przeciwretrowirusowe działanie na odporne na lamiwudynę wirusy HIV-1. Abakawir zachowuje swoje działanie przeciwretrowirusowe na odporne na lamiwudynę wirusy HIV-1 mające tylko mutacje M184V. Mutanty M184V RT wykazują < 4-krotny spadek wrażliwości na didanozynę; kliniczne znaczenie tych odkryć nie jest znane. Testy wrażliwości *in vitro* nie były standaryzowane i ich wyniki mogą się zmieniać w zależności od czynników metodologicznych.

Lamiwudyna wykazuje *in vitro* małą cytotoksyczność w stosunku do limfocytów krwi obwodowej, do ustalonych linii komórkowych limfocytarnych i monocyto-makrofagowych i w stosunku do różnych komórek macierzystych szpiku. Oporność na analogi tymidyny (jednym z nich jest zydowudyna) została dobrze określona i jest wywołana przez stopniową akumulację maksymalnie sześciu specyficznych mutacji kodonów 41, 67, 70, 210, 215 i 219 odwrotnej transkryptazy HIV. Wirusy nabywają fenotypową oporność na analogi tymidyny poprzez połączenie mutacji w kodonach 41 i 215 lub przez nagromadzenie co najmniej 4 z 6 mutacji. Mutacje analogów tymidyny nie powodują dużego stopnia oporności krzyżowej na inne nukleozydy, co umożliwia późniejsze zastosowanie innego dowolnego, zarejestrowanego inhibitora odwrotnej transkryptazy.

Do fenotypowej oporności na AZT i inne zarejestrowane terapie NRTI prowadzą 2 rodzaje mutacji odpowiadających za oporność wielolekową: pierwszy, cechujący się mutacjami w kodonach 62, 75, 77, 116 i 151 odwrotnej transkryptazy wirusa HIV i drugi, obejmujący mutację T69S wraz z wstawieniem 6 par zasad w tej samej pozycji. Każdy z tych 2 rodzajów mutacji charakterystycznej dla oporności wielonukleozydowej poważnie ogranicza przyszłe opcje terapeutyczne.

Doświadczenie kliniczne

W badaniach klinicznych wykazano, że lamiwudyna w połączeniu z zydowudyną powoduje zmniejszenie ładunku wirusa HIV-1 i wzrost liczby komórek CD4. Kliniczne wyniki z punktu końcowego wskazują, że lamiwudyna w skojarzeniu z zydowudyną powoduje istotne zmniejszenie ryzyka postępu choroby i umieralności.

Lamiwudyna i zydowudyna są szeroko stosowane jako składniki terapii przeciwretrowirusowej w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi lekami z tej samej grupy (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy) lub z innych grup (inhibitory proteazy, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy).

Wykazano, że wielolekowa terapia przeciwretrowirusowa zawierająca lamiwudynę jest skuteczna u pacjentów, którzy nigdy wcześniej nie otrzymywali leczenia przeciwretrowirusowego jak również u pacjentów, u których stwierdza się wirusy zawierające mutacje M184V.

Dowody z badań klinicznych pokazują, że lamiwudyna z zydowudyną opóźniają powstawanie opornych na zydowudynę izolatów u osób, które wcześniej nie były leczone przeciwretrowirusowo. U pacjentów otrzymujących lamiwudynę i zydowudynę z lub bez jednoczesnego stosowania dodatkowych terapii przeciwretrowirusowych, u których stwierdza się już obecność wirusa z mutacją M184V, także następuje opóźnienie powstawania mutacji powodujących oporność na zydowudynę i stawudynę (mutacje analogów tymidyny; ang. Thymidine Analogue Mutations - TAM).

Zależność pomiędzy wrażliwością wirusa HIV na lamiwudynę i zydowudynę *in vitro* a kliniczną odpowiedzią na terapię zawierającą lamiwudynę/zydowudynę jest obecnie przedmiotem badań.

Wykazano również, że lamiwudyna w dawce 100 mg raz na dobę jest skuteczna w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) (szczegóły badań klinicznych, patrz ChPL dla odpowiedniego produktu). W zakażeniu HIV jednak wykazano skuteczność lamiwudyny tylko w dobowej dawce 300 mg (w połączeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi).

Nie przeprowadzono specjalnych badań lamiwudyny u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i wirusem HBV.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lamiwudyna i zydowudyna dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Po podaniu doustnym biodostępność lamiwudyny u dorosłych wynosi zwykle 80-85% a zydowudyny 60-70%.

W badaniu biorównoważności porównano produkt zawierający lamiwudynę i zydowudynę z lamiwudyną w dawce 150 mg i zydowudyną w dawce 300 mg, podawanymi jednocześnie w postaci tabletek. Badano także wpływ pokarmu na szybkość i stopień wchłaniania leku. Stwierdzono, że produkt złożony zawierający lamiwudynę i zydowudynę przyjmowany na czczo wykazuje biorównoważność z lamiwudyną 150 mg i zydowudyną 300 mg przyjmowanymi w postaci oddzielnych tabletek.

Po podaniu pojedynczej dawki produktu złożonego zawierającego lamiwudynę i zydowudynę u zdrowych ochotników średnia (współczynnik zmienności [coefficient of variation; CV]) wartość C_{max} lamiwudyny i zydowudyny wynosiła odpowiednio 1,6 $\mu\text{g/ml}$ (32%) oraz 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (40 %) zaś odpowiadająca im wartość AUC wynosiła odpowiednio 6,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (20%) i 2,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29%). Mediana (zakres) wartości t_{max} dla lamiwudyny i zydowudyny wynosiła odpowiednio 0,75 (0,50-2,00) godziny i 0,50 (0,25- 2,00) godziny. Po podaniu produktu złożonego zawierającego lamiwudynę i zydowudynę z pokarmem stopień wchłaniania lamiwudyny i zydowudyny (AUC_{∞}) oraz wyliczony okres półtrwania miały podobne wartości jak po podaniu na czczo, chociaż szybkość wchłaniania (C_{max} i t_{max}) była mniejsza. Na podstawie tych danych można zalecać podawanie produktu Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan w czasie posiłku lub niezależnie od posiłku.

Podanie rozkruszonych tabletek z niewielką ilością półpłynnego pokarmu lub płynu nie powinno mieć wpływu na farmaceutyczną jakość leku i nie powinno powodować zmiany efektu klinicznego. Wniosek ten jest oparty na danych fizykochemicznych i farmakokinetycznych z założeniem, że pacjent rozkrusza i przenosi 100% tabletki i natychmiast ją połyka.

Dystrybucja

Z badań nad dożylnym podawaniem lamiwudyny i zydowudyny wynika, że średnia pozorna objętość dystrybucji lamiwudyny i zydowudyny wynosi odpowiednio 1,3 l/kg i 1,6 l/kg. Lamiwudyna wykazuje farmakokinetykę liniową w zakresie dawek terapeutycznych i w ograniczonym stopniu wiąże się z białkami osocza albuminami (< 36% albumin osocza *in vitro*). Stopień wiązania zydowudyny z białkami osocza wynosi od 34% do 38%. Podczas stosowania produktu Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan nie oczekuje się interakcji polegających na wypieraniu z miejsc wiązania.

Wyniki badań wskazują, że lamiwudyna i zydowudyna przenikają do ośrodkowego układu nerwowego i do płynu mózgowo-rdzeniowego. Średni stosunek stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w surowicy w 2-4 godziny po podaniu doustnym wynosi dla lamiwudyny i zydowudyny odpowiednio około 0,12 i 0,5. Rzeczywisty stopień przenikania lamiwudyny do ośrodkowego układu nerwowego i jego związek ze skutecznością kliniczną nie jest znany.

Metabolizm

Metabolizm ma niewielki udział w procesach eliminacji lamiwudyny. Lamiwudyna jest wydalana głównie w postaci nie zmienionej przez nerki. Prawdopodobieństwo interakcji lamiwudyny z innymi lekami na poziomie metabolicznym jest małe z powodu niewielkiego metabolizmu w wątrobie (5-10%) i słabego wiązania z białkami osocza.

Głównym metabolitem zydowudyny, zarówno w osoczu jak i w moczu, jest 5'-glukuronid, który odpowiada za około 50-80% podanej dawki wydalanej z moczem. Jako metabolit zydowudyny podawanej dożylnie zidentyfikowano 3'-amino-3'-deoksytymidynę (AMT).

Wydalenie

Obserwowany okres półtrwania lamiwudyny w fazie eliminacji wynosi 5 do 7 godzin. Średni układowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 l/h/kg, z przeważającym klirensem nerkowym (> 70%) zachodzącym z udziałem aktywnego transportu kationowego. W badaniach z udziałem pacjentów z niewydolnością nerek wykazano, że zaburzenia czynności nerek mają wpływ na wydalanie lamiwudyny. U pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 50 ml/min konieczne jest zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

W badaniach z dożylnym podawaniem zydowudyny średni okres półtrwania w osoczu w fazie końcowej wynosił 1,1 godzin natomiast średni klirens układowy wynosił 1,6 l/h/kg. Klirens nerkowy zydowudyny określono na około 0,34 l/h/kg, co wskazuje na znaczny udział przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielenia kanalikowego. Stężenia zydowudyny w osoczu wzrastają u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek.

Farmakokinetyka u dzieci

U dzieci powyżej 5-6 miesiąca życia, profil farmakokinetyczny zydowudyny jest podobny do tego występującego u dorosłych. Zydowudyna dobrze się wchłania z jelit i we wszystkich zakresach dawek, jakie były badane u dorosłych i u dzieci, jej biodostępność wahała się w przedziale 60-74% z wartością średnią 65%. Wartość $C_{ss_{max}}$ wynosiła 4,45 μM (1,19 $\mu\text{g/ml}$) po podaniu dawki 120 mg zydowudyny (w postaci roztworu)/ m^2 powierzchni ciała i 7,7 μM (2,06 $\mu\text{g/ml}$) po podaniu dawki 180 mg/ m^2 powierzchni ciała. U dzieci dawki 180 mg/ m^2 4 razy na dobę dawały podobną ekspozycję układową (24 godz. AUC 40,0 h μM lub 10,7 h $\mu\text{g/ml}$) jak u dorosłych dawki 200 mg 6 razy na dobę (40,7 h μM lub 10,9 h $\mu\text{g/ml}$).

U 6 zakażonych HIV dzieci w wieku od 2 do 13 lat oceniano farmakokinetykę zydowudyny w osoczu podczas podawania zydowudyny w dawce 120 mg/m² 3 razy na dobę, a następnie po zmianie dawki do 180 mg/m² 2 razy na dobę. Parametry ekspozycji układowej (dobowe AUC i C_{max}) w osoczu przy schemacie dawkowania 2 razy na dobę okazały się być równoważne z parametrami stwierdzanymi przy tej samej całkowitej dawce dobowej podawanej w 3 dawkach podzielonych [Bergshoeff, 2004].

Generalnie farmakokinetyka lamiwudyny u dzieci jest podobna do farmakokinetyki u dorosłych. Całkowita biodostępność (około 55%-65%) była jednak mniejsza u dzieci poniżej 12 roku życia. Ponadto wartości klirensu układowego były większe u dzieci młodszych i zmniejszały się wraz z wiekiem, osiągając wartości typowe dla osób dorosłych u dzieci w wieku około 12 lat. Z powodu tych różnic zalecana dawka lamiwudyny u dzieci (w wieku powyżej 3 miesięcy i o wadze ciała poniżej 30 kg) wynosi 4 mg/kg mc. 2 razy na dobę. Dawka ta zapewnia osiągnięcie średniej wartości AUC₀₋₁₂ w przedziale od 3800 do 5300 ng·h/ml. Najnowsze dane wskazują, że ekspozycja u dzieci w wieku < 6 lat może być zmniejszona o około 30% w porównaniu z innymi grupami wiekowymi. Wkrótce powinny pojawić dalsze wyniki dotyczące tej kwestii. Obecnie dostępne dane nie wskazują na to, aby lamiwudyna była mniej skuteczna w tej grupie wiekowej.

Farmakokinetyka w ciąży

Parametry farmakokinetyczne zydowudyny i lamiwudyny w ciąży miały wartości podobne jak u kobiet niebędących w ciąży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Do klinicznie istotnych efektów skojarzonego podawania lamiwudyny i zydowudyny należy niedokrwistość, neutropenia i leukopenia.

Mutagenność i rakotwórczość

Ani lamiwudyna ani zydowudyna nie wykazują działania mutagennego w testach bakteryjnych, ale wspólnie z innymi analogami nukleozydów leki te hamują komórkową replikację DNA w testach *in vitro* na komórkach ssaków, np. w teście na komórkach chłoniaka myszy.

W badaniach *in vitro* lamiwudyna, w dawkach dających stężenia do 40-50 razy większe niż stężenia w osoczu osiągnięte w warunkach klinicznych, nie wykazywała żadnego działania genotoksycznego. Zydowudyna w wielokrotnych dawkach doustnych w teście mikrojąderkowym u myszy wykazywała efekt klastogeny. Stwierdzano również, że limfocyty krwi obwodowej u pacjentów z AIDS otrzymujących zydowudynę wykazywały zwiększoną liczbę uszkodzeń chromosomów.

Badanie pilotażowe wykazało, że zydowudyna jest wbudowywana do jądrowego DNA leukocytów u dorosłych, w tym u kobiet ciężarnych, przyjmujących zydowudynę w leczeniu zakażenia HIV-1 lub w celu zapobiegania przeniesienia wirusa z matki na dziecko. Zydowudyna była także włączana do DNA leukocytów krwi pępowinowej noworodków matek leczonych zydowudyną. W badaniu przezłożyskowej genotoksyczności przeprowadzonym u małp porównano samą zydowudynę z połączeniem zydowudyny i lamiwudyny przy ekspozycji na leki równoważnej z ekspozycją obserwowaną u ludzi. W badaniu tym wykazano, że w płodach narażonych *in utero* na skojarzone działanie leków utrzymuje się wyższy poziom włączania analogów nukleozydów do DNA wielu narządów płodu i wykazano większą ilość skróceń telomerów, niż w płodach narażonych na działanie samej zydowudyny. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest znane.

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego skojarzenia lamiwudyny z zydowudyną.

W długoterminowych badaniach kancerogenności z doustnym podawaniem lamiwudyny u szczurów i myszy nie wykazano rakotwórczego działania lamiwudyny.

W badaniach kancerogenności zydowudyny podawanej doustnie u myszy i szczurów obserwowano późne występowanie nowotworów nabłonkowych pochwy. Późniejsze badanie rakotwórczego działania wewnątrzpochwowego potwierdziło hipotezę, że nowotwory pochwy były wynikiem długotrwałej ekspozycji nabłonka pochwy gryzoni na wysokie stężenia niezmetylowanej zydowudyny w moczu. U żadnego z badanych gatunków, ani u samców ani u samic, nie stwierdzano żadnych innych nowotworów związanych z działaniem zydowudyny.

Dodatkowo przeprowadzono dwa badania przezłożyskowego działania rakotwórczego u myszy. W jednym badaniu przeprowadzonym przez Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych zydowudynę w maksymalnych tolerowanych dawkach podawano ciężarnym myszom od 12 do 18 dnia ciąży. Rok po porodzie stwierdzono wzrost częstości występowania nowotworów płuc, wątroby i żeńskiego układu rozrodczego u potomstwa narażonego na najwyższe poziomy dawek (420 mg/kg masy ciała).

W drugim badaniu podawano myszom zydowudynę w dawkach do 40 mg/kg przez 24 miesiące, zaczynając w okresie prenatalnym w 10 dniu ciąży. Zmiany zależne od podawanej substancji ograniczały się do późno występujących nowotworów nabłonkowych pochwy, które były obserwowane z podobną częstością i w tym samym czasie jak w standardowych badaniach rakotwórczości po podaniu doustnym. To drugie badanie nie dostarczyło dowodów na to, że zydowudyna działa jako przezłożyskowy kancerogen.

Kliniczne znaczenie tych danych nie jest ustalone, te dane sugerują, że nad ryzykiem działań rakotwórczych u ludzi przeważają potencjalne korzyści kliniczne.

W badaniach toksycznego wpływu lamiwudyny na reprodukcję uzyskano dowody na zwiększanie liczby wczesnych śmierci płodów u królików przy względnie małej ekspozycji układowej, porównywalnej z uzyskiwaną u człowieka, ale nie u szczurów, nawet przy bardzo dużej ekspozycji układowej. Zydowudyna miała podobne działanie na oba gatunki, ale tylko przy bardzo dużej ekspozycji układowej. W badaniach na zwierzętach lamiwudyna nie była teratogenna. Zydowudyna podawana szczurom w okresie organogenezy w dawkach toksycznych dla matek powodowała zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych, jednak przy mniejszych dawkach nie zaobserwowano żadnych nieprawidłowości u płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol propylenowy (E1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 60 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVdC/PVC/Aluminium.

Butelka z HDPE z zakrętką z PP.

Produkt Lamiwudyna/Zydowudyna Mylan jest dostępny w blisterach po 30, 60, 60 x 1 (blister podzielony na dawki pojedyncze), 100, 200 tabletek i w butelkach po 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 allée des Parcs
69 800 Saint Priest
Francja

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18994

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

06/12/2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2018