

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamivudine + Zidovudine Accord, 150 mg + 300 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe lub prawie białe obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułek, z linią podziału i z wytłoczonym oznakowaniem „H” po jednej stronie oraz oznakowaniem „L” oraz „9” po drugiej stronie. Długość tabletki to około 17,5 mm, a szerokość około 8,0 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lamivudine + Zidovudine Accord jest wskazany w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV.

Dorośli i młodzież o masie ciała co najmniej 30 kg: zalecana dawka produktu Lamivudine + Zidovudine Accord to 1 tabletkę dwa razy na dobę.

Dzieci o masie ciała od 21 kg do 30 kg: zalecaną doustną dawkę produktu Lamivudine + Zidovudine Accord jest pół tabletki rano i cała tabletkę wieczorem.

Dzieci o masie ciała od 14 kg do 21 kg: zalecaną doustną dawkę produktu Lamivudine + Zidovudine Accord jest pół tabletki dwa razy na dobę.

Sposób dawkowania u dzieci o masie ciała 14-30 kg oparty jest głównie na modelowaniu farmakokinetycznym ustalonym na podstawie danych z badań klinicznych z użyciem pojedynczych składników lamiwudyny i zydowudyny. Ze względu na możliwość wystąpienia nadmiernej ekspozycji farmakokinetycznej na zydowudynę należy zapewnić ścisłe kontrolowanie tych pacjentów. Jeśli u pacjentów o masie ciała od 21-30 kg wystąpi brak tolerancji żołądkowo-jelitowej, można zastosować alternatywny schemat dawkowania pół tabletki 3 razy na dobę w celu poprawy tolerancji.

Nie należy stosować produktu Lamivudine + Zidovudine Accord w tabletkach u dzieci o masie ciała poniżej 14 kg ze względu na brak możliwości dostosowania dawki w odniesieniu do masy ciała

dziecka. U tych pacjentów lamiwudynę i zydowudynę należy podawać jako oddzielne produkty zgodnie z zalecanym dawkowaniem dotyczącym 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 jednego ze składników produktu Lamivudine + Zidovudine Accord lub zmniejszenia dawki jednego z nich, można zastosować oddzielne produkty lamiwudyny lub zydowudyny, dostępne w postaci tabletek lub kapsułek i roztworu doustnego.

Zaburzenie czynności nerek

Stężenia lamiwudyny i zydowudyny są zwiększone u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek na skutek zmniejszenia klirensu (patrz punkt 4.4). Dlatego też u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 mL/min), w przypadku konieczności zmiany dawkowania, zalecane jest podawanie lamiwudyny i zydowudyny jako oddzielnych produktów. Lekarze powinni zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

Zaburzenie czynności wątroby

Ograniczone dane dotyczące stosowania zydowudyny u pacjentów z marskością wątroby wskazują na możliwość kumulacji leku w organizmie ze względu na zmniejszoną glukuronidację. Dane uzyskane od pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby wskazują, że farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega znaczącym zmianom w przypadku zaburzenia czynności wątroby. Jednak może zająć konieczność zmiany dawkowania zydowudyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, dlatego zaleca się podawanie im lamiwudyny i zydowudyny w postaci oddzielnych produktów. Lekarze powinni zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

Zmiana dawkowania u pacjentów z hematologicznymi objawami niepożądanymi

Zmiana dawkowania zydowudyny może być konieczna w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zmniejszy się poniżej 9,0 g/dL (5,59 mmol/L) lub liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszy się poniżej $1,0 \times 10^9/L$ (patrz punkt 4.3 i 4.4). Ponieważ dostosowanie dawki produktu Lamivudine + Zidovudine Accord nie jest wówczas możliwe, zalecane jest podawanie lamiwudyny i zydowudyny jako oddzielnych produktów. Lekarze powinni zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Brak szczegółowych danych, jednakże zaleca się zachowanie ostrożności w tej grupie wiekowej ze względu na zmiany związane z wiekiem, takie jak pogorszenie czynności nerek oraz zmiany parametrów hematologicznych.

Sposób podawania

Produkt Lamivudine + Zidovudine Accord może być podawany z jedzeniem lub bez jedzenia.

W celu zapewnienia przyjęcia całej dawki, tabletkę należy połykać w całości, nie należy jej kruszyć. U pacjentów niezdolnych do połknięcia tabletki można ją skruszyć i dodać do niewielkiej ilości płynu lub półpłynnego pokarmu i przyjąć natychmiast (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zydowudyna jest przeciwwskazana u pacjentów z małą liczbą granulocytów obojętnochłonnych ($< 0,75 \times 10^9/L$) lub z małym stężeniem hemoglobiny ($< 7,5$ g/dL lub 4,65 mmol/L). Z tego powodu produkt Lamivudine + Zidovudine Accord jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

W tym punkcie zawarte są specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności odnoszące się zarówno do lamiwudyny, jak i zydowudyny. Nie ma dodatkowych specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności odnoszących się do produktu złożonego Lamivudine + Zidovudine Accord.

Zaleca się, aby podawać oddzielnie produkty lamiwudyny i zydowudyny w przypadkach, kiedy zachodzi konieczność dostosowywania dawek (patrz punkt 4.2). W tych przypadkach lekarz powinien zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

Należy unikać stosowania stawudyny i produktu Lamivudine + Zidovudine Accord w tym samym czasie (patrz punkt 4.5).

Zakażenia oportunistyczne: U pacjentów przyjmujących Lamivudine + Zidovudine Accord lub inne leki przeciwretrowirusowe mogą rozwijać się zakażenia oportunistyczne oraz inne powikłania związane z zakażeniem HIV. Dlatego powinni oni pozostawać pod ścisłą obserwacją lekarzy doświadczonych w leczeniu zakażenia HIV.

Niepożądane reakcje hematologiczne: Można oczekiwać, że u pacjentów leczonych zydowudyną wystąpi niedokrwistość, neutropenia oraz leukopenia (zwykle wtórna do neutropenii). Występują 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 Lamivudine + Zidovudine Accord należy starannie monitorować parametry hematologiczne (patrz punkt 4.3). Hematologiczne objawy niepożądane nie występują zwykle przed upływem 4-6 tygodnia leczenia. U pacjentów z zaawansowanym objawowym zakażeniem HIV zaleca się zwykle wykonywanie badań krwi przynajmniej co 2 tygodnie podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia, a później co najmniej raz w miesiącu.

U pacjentów we wczesnym stadium zakażenia HIV hematologiczne objawy niepożądane występują rzadko. Badania krwi można wykonywać rzadziej, np. co 1-3 miesiące, w zależności od ogólnego stanu pacjenta. Dodatkowo może być konieczna zmiana dawkowania zydowudyny, jeżeli podczas leczenia produktem Lamivudine + Zidovudine Accord u pacjentów wystąpi ciężka niedokrwistość lub supresja szpiku lub u pacjentów, u których przed leczeniem stwierdzono zahamowanie czynności szpiku, np. stężenie hemoglobiny $< 9 \text{ g/dL}$ ($5,59 \text{ mmol/L}$) lub liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ (patrz pkt. 4.2). Jeżeli odpowiednie dobranie dawki produktu Lamivudine + Zidovudine Accord nie będzie możliwe, wówczas należy zastosować zydowudynę i lamiwudynę jako oddzielne produkty. Lekarze powinni zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

Zapalenie trzustki: Notowano pojedyncze przypadki zapalenia trzustki u pacjentów leczonych lamiwudyną i zydowudyną. Jednak nie jest jasne, czy spowodowane to było przeciwretrowirusowym leczeniem, czy też wynikało z przebiegu choroby HIV. Stosowanie produktu Lamivudine + Zidovudine Accord należy natychmiast przerwać, jeśli objawy kliniczne lub nieprawidłowe wskaźniki laboratoryjne wskazują na zapalenie trzustki.

Kwasica mleczanowa: podczas stosowania zydowudyny zgłaszano występowanie kwasicy mleczanowej, zazwyczaj związanej z hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby. Wczesne objawy (objawowy nadmiar mleczanów we krwi), obejmują lekkie objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha), niespecyficzne osłabienie, utratę apetytu, zmniejszenie masy ciała, objawy ze strony układu oddechowego [szybki i (lub) głęboki oddech] lub objawy neurologiczne (w tym spowolnienie motoryczne).

Kwasica mleczanowa ma wysoką śmiertelność i może być związana z zapaleniem trzustki,

niewydolnością wątroby lub niewydolnością nerek.

Kwasica mleczanowa zwykle występuje po kilku lub kilkunastu miesiącach leczenia.

Jeśli wystąpią objawy nadmiaru mleczanów we krwi i metabolicznej lub mleczanowej kwasicy, postępującej hepatomegalii, lub szybkiego zwiększenia aktywności aminotransferaz, leczenie produktem Lamivudine + Zidovudine Accord należy przerwać.

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Lamivudine + Zidovudine Accord każdemu pacjentowi (szczególnie otyłym kobietom) z hepatomegalią, zapaleniem wątroby lub innymi znanymi czynnikami ryzyka choroby wątroby i stłuszczenia wątroby (obejmującymi przyjmowanie niektórych produktów leczniczych i alkoholu). Szczególnie narażeni mogą być pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C i leczeni interferonem alfa i rybawiryną.

Pacjentów z grup zwiększonego ryzyka należy szczególnie uważnie obserwować.

Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów 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 u 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 nukleotydów, 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 przeciwwirusowej 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 (Lamivudine + Zidovudine Accord). W razie podejrzenia rozwoju lipoatrofii, należy zastosować leczenie alternatywne.

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwwirusowego 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 immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwwirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są 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). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) 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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Lamivudine + Zidovudine Accord nie została określona u pacjentów z istotnymi współistniejącymi chorobami wątroby.

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem objawów niepożądanych ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów.

Jeżeli leczenie produktem Lamivudine + Zidovudine Accord pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem HBV zostanie przerwane, zaleca się okresową kontrolę zarówno testów czynności wątroby, jak i markerów replikacji wirusa HBV przez 4 miesiące, ponieważ odstawienie lamiwudyny może powodować ostre nasilenie objawów zapalenia wątroby.

U pacjentów mających uprzednio zaburzenia czynności wątroby, w tym przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, częściej występują nieprawidłowości w testach czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy ich kontrolować według przyjętych standardów. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy koniecznie rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia.

Pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu C

Jednoczesne zastosowanie rybawiryny z produktem Lamivudine + Zidovudine Accord nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości (patrz punkt 4.5).

Martwica kości

Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się o poradę lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Produktu leczniczego Lamivudine + Zidovudine Accord nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę, ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycytabinę.

Skojarzone stosowanie produktu Lamivudine + Zidovudine Accord i kładrybiny nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Podawanie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 49 mL/min, przyjmujących produkt Lamivudine + Zidovudine Accord, może wystąpić od 1,6 do 3,3-krotnie zwiększona ekspozycja (AUC) na lamiwudynę w porównaniu do pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 50 mL/min. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych badań porównujących stosowanie lamiwudyny z zydowudyną i jego poszczególnych składników oddzielnie u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 49 mL/min, u których dostosowano dawkę lamiwudyny. Podczas pierwotnych badań rejestracyjnych lamiwudyny skojarzonej z zydowudyną, zwiększona ekspozycja na lamiwudynę była powiązana z większym odsetkiem toksycznego wpływu na krew

(neutropenią i niedokrwistością), chociaż przerwanie leczenia spowodowane neutropenią lub niedokrwistością miało miejsce u <1% pacjentów. Mogą wystąpić inne działania niepożądane związane z lamiwudyną (takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zaburzenia czynności wątroby).

Pacjentów przyjmujących produkt Lamivudine + Zidovudine Accord, u których klirens kreatyniny utrzymuje się na poziomie 30-49 mL/min, należy monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z lamiwudyną, zwłaszcza toksycznego wpływu na krew. W przypadku wystąpienia bądź nasilenia objawów neutropenii lub niedokrwistości, wskazane jest dostosowanie dawki lamiwudyny, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, co nie jest możliwe przy zastosowaniu produktu Lamivudine + Zidovudine Accord. Należy przerwać stosowanie produktu Lamivudine + Zidovudine Accord i ustalić schemat leczenia opierając się o jego poszczególne składniki.

Substancje pomocnicze: Sód

Ten lek zawiera 48,15 mg sodu, co odpowiada 2,4% zalecanego maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Lamivudine + Zidovudine Accord zawiera zydowudynę i lamiwudynę i dlatego jakiegokolwiek interakcje dotyczące każdego z tych leków mogą wystąpić także podczas stosowania produktu leczniczego Lamivudine + Zidovudine Accord. 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.: OCTs – organic cation transporters); 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.

Leki według grupy terapeutycznej	Interakcja Zmiana średnich geometrycznych (%) (Możliwy mechanizm)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
PRZECIWRETROWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE		
Dydanozyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Dydanozyna/Zydowudyna		
Stawudyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków. Antagonizm <i>in vitro</i> dotyczący aktywności przeciw HIV może powodować zmniejszenie skuteczności obu leków.	Jednoczesne podawanie nie jest zalecane.
Stawudyna/ Zydowudyna		
LEKI PRZECIWXAKAŹNE		
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 produktu

Klarytromycyna/Zydowudyna (500 mg dwa razy na dobę/100 mg co 4 godziny)	Zydowudyna AUC ↓12%	Lopinawir + Ritonawir Accord i klarytromycyny w odstępie przynajmniej 2 godzin.
Trimetoprim/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, chyba że pacjent ma niewydolność nerek (patrz punkt 4.2). W razie zalecenia jednoczesnego podawania z kotrimoksazolem 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 PRZECIWGRZYBICZE		
Flukonazol/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).
Flukonazol/Zydowudyna (400 mg raz na dobę/200 mg trzy razy na dobę)	Zydowudyna AUC ↑74% (inhibicja UGT)	
LEKI PRZECIWPRĄTKOWE		
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 określenia zaleceń dotyczących zmiany dawkowania.
Fenobarbital/Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków. Możliwe nieznaczne zmniejszenie stężenia zydowudyny w osoczu na drodze indukcji UGT.	
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		
Kladrybina/lamiwudyna	Nie badano interakcji. <i>In vitro</i> lamiwudyna hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację kladrybiny, co w warunkach klinicznych może prowadzić do utraty skuteczności kladrybiny stosowanej w skojarzeniu. Także niektóre objawy kliniczne potwierdzają możliwość występowania interakcji lamiwudyny z kladrybiną.	Dlatego jednoczesne stosowanie produktu Lamivudine + Zidovudine Accord z kladrybiną 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 Lamivudine + Zidovudine Accord z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne osmotycznie działające poliole lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktytol, maltytol). Należy rozważyć częstsze oznaczanie miana HIV-1 w sytuacjach, gdy nie można

		uniknąć długotrwałego podawania skojarzonego.
--	--	---

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

Zaostrzenie niedokrwistości spowodowanej rybowiryną notowano wtedy, gdy zydowudyna była częścią schematu stosowanego do leczenia HIV, chociaż dokładny mechanizm nie został wyjaśniony. Jednoczesne stosowanie rybowiryny z produktem Lamivudine + Zidovudine Accord nie jest zalecane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości (patrz punkt 4.4).

Należy rozważyć zastąpienie produktu Lamivudine + Zidovudine Accord 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 nekrotycznym 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 Lopinavir + Ritonavir Accord i któregośkolwiek 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 Lopinavir + Ritonavir Accord może hamować replikację DNA komórkowego. W jednym badaniu na zwierzętach zydowudyna była karcinogenem przezłożyskowym (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 Lopinavir + Ritonavir Accord, 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 nukleotydydów 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 surowicy 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.

Zaleca się, aby matki zakażone wirusem 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 przypadków nie jest jasne, czy objawy te zależały bezpośrednio od lamiwudyny, zydowudyny lub innych leków, czy też były konsekwencją przebiegu samej choroby.

Ponieważ Lopinavir + Ritonavir Accord zawiera lamiwudynę i zydowudynę, rodzaj i ciężkość objawów 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.

Podczas stosowania zydowudyny obserwowano przypadki kwasicy mleczanowej, czasami zakończone zgonem, zazwyczaj związane z ciężkim powiększeniem i stłuszczeniem wątroby; przypadki takie mogą wystąpić również po przyjęciu produktu Lamivudine + Zidovudine Accord (patrz punkt 4.4).

Leczenie zydowudyną jest związane z utratą podskórnej tkanki tłuszczowej, w szczególności w obrębie twarzy, kończyn i pośladków. Pacjentów przyjmujących Lopinavir + Ritonavir Accord należy często badać i przeprowadzać wywiad w celu wykrycia objawów lipoatrofii. W razie stwierdzenia rozwoju lipoatrofii, nie należy kontynuować leczenia produktem Lopinavir + Ritonavir Accord (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 wirusem HIV z ciężkim niedoborem odporności na początku stosowania złożonej terapii przeciwretrowirusowej może dojść do reakcji zapalnych lub mogą wystąpić nie wywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) 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 (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana i nie może być określona na podstawie dostępnych danych (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 objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	neutropenia i niedokrwistość (obie czasami ciężkie), trombocytopenia
	Bardzo rzadko	czysta aplazja układu czerwokrwinkowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	kwasicca metaboliczna
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
	Często	nudności, wymioty, bóle brzucha lub skurcze, biegunka
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	zapalenie trzustki, wzrost aktywności amylazy w surowicy.
	Często	przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	zapalenie wątroby
	Często	wysypka, łysienie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	obrzęk naczynioruchowy
	Często	bóle stawów, choroby mięśni
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)
	Często	zmęczenie, osłabienie, gorączka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	

Zydowudyna:

Profil reakcji niepożądanych jest podobny u dorosłych i u młodzieży. Do najcięższych działań niepożądanych wywoływanych przez zydowudynę należą: niedokrwistość (której leczenie może wymagać przetoczeń krwi), neutropenia i leukopenia. Częściej notuje się je u pacjentów leczonych większymi dawkami (1200-1500 mg/dobę) oraz u pacjentów w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (szczególnie wtedy, gdy przed rozpoczęciem leczenia notowano zmniejszoną rezerwę szpikową), oraz szczególnie u pacjentów, u których liczba komórek CD₄ jest mniejsza niż 100/mm³ (patrz punkt 4.4).

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

Działania 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 objawy 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	czysta aplazja układu czerwonych krwinek
	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	ból głowy
	Często	zawroty głowy
	Rzadko	bezsensacja, 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	zwiększenie 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	uszkodzenie mięśni
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 są proszone o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją nieliczne doświadczenia na temat przedawkowania lamiwudyny i zydowudyny. Nie określono charakterystycznych objawów podmiotowych i przedmiotowych po ostrym przedawkowaniu zydowudyny lub lamiwudyny poza tymi, które wymieniono w punkcie dotyczącym działań niepożądanych.

W przypadku przedawkowania leku należy obserwować, czy u pacjenta nie wystąpią objawy toksyczności (patrz punkt 4.8) i w razie konieczności zastosować rutynowe postępowanie objawowe. Ponieważ lamiwudyna poddaje się dializie, w przypadku jej przedawkowania można zastosować ciągłą hemodializę, chociaż taki sposób postępowania po przedawkowaniu nie był badany. Hemodializa i dializa otrzewnowa mają niewielki wpływ na wydalanie zydowudyny, natomiast zwiększają wydalanie jej metabolitu glukuronidowego.

W celu uzyskania szczegółowych informacji lekarz powinien zapoznać się z informacjami dotyczącymi lamiwudyny i zydowudyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażeń HIV, produkty złożone

Kod ATC: J05A R01

Mechanizm działania

Lamiwudyna i zydowudyna są analogami nukleozydów, które wykazują działanie przeciwko wirusowi HIV. Ponadto lamiwudyna wykazuje działanie przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBV). Obydwa leki są przekształcane wewnątrzkomórkowo do ich aktywnych pochodnych odpowiednio 5'-trójfosforanu (TP) lamiwudyny i 5'-TP zydowudyny. Główny mechanizm ich działania polega na zablokowaniu budowy łańcucha wirusowego materiału genetycznego poprzez hamowanie odwrotnej transkryptazy wirusa. Lamiwudyna-TP i zydowudyna-TP hamują selektywnie replikację wirusa HIV-1 i HIV-2 *in vitro*; lamiwudyna wykazuje także działanie przeciwko opornym na zydowudynę wyizolowanym z materiału klinicznego wirusom HIV. W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano antagonistycznych oddziaływań między lamiwudyną a innymi lekami przeciwretrowirusowymi (objęte badaniami: abakawir, dydanozyna i newirapina). W badaniach *in vitro* nie zaobserwowano antagonistycznych oddziaływań między zydowudyną a innymi lekami przeciwretrowirusowymi (objęte badaniami: abakawir, dydanozyna i interferon-alfa).

Oporność

Oporność wirusa HIV-1 na lamiwudynę jest związana z powstaniem mutacji M184V polegającej na zamianie aminokwasów w miejscu aktywnym wirusowej odwrotnej transkryptazy (RT). Mutacja ta powstaje zarówno *in vitro*, jak i u zakażonych wirusem HIV-1 pacjentów 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 wyizolowane wirusy odporne na zydowudynę mogą stać się wrażliwe na zydowudynę, kiedy równocześnie nabędą oporności na lamiwudynę. Kliniczne znaczenie wyników tych badań nie zostało jednak dobrze określone.

Dane z badań *in vitro* zmierzają w kierunku świadczącym, że kontynuacja stosowania lamiwudyny jako sposobu leczenia przeciwretrowirusowego, pomimo wystąpienia mutacji M184V, zapewnia

szczątkową aktywność przeciwtretowirusową (prawdopodobnie z powodu osłabionej żywotności wirusowej). Kliniczne znaczenie tych doniesień nie zostało określone. Bardzo ograniczona liczba danych klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie wiarygodnych wniosków w tej kwestii. Niemniej jednak należy preferować rozpoczęcie stosowania aktywnych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (ang. *nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors*, NRTI) niż utrzymywanie leczenia lamiwudyną. Dlatego też utrzymywanie leczenia lamiwudyną pomimo wystąpienia mutacji M184V należy rozważać tylko w przypadku braku dostępnych innych aktywnych NRTI.

Oporność krzyżowa spowodowana przez zmutowane szczepy M184V RT jest ograniczona w obrębie grupy analogów nukleozydowych leków przeciwtretowirusowych. Zydowudyna i stawudyna utrzymują swoje przeciwtretowirusowe działanie na oporne na lamiwudynę wirusy HIV-1. Abakawir zachowuje swoje działanie przeciwtretowirusowe na oporne na lamiwudynę wirusy HIV-1 mające tylko mutacje M184V. Mutanty M184V RT wykazują <4 krotnie zmniejszoną wrażliwość na didanozynę; kliniczne znaczenie tych odkryć nie jest znane. Testy wrażliwości *in vitro* nie zostały wystandaryzowane i wyniki ich mogą się zmieniać w zależności od czynników metodologicznych.

Lamiwudyna wykazuje *in vitro* niską cytotoksyczność w stosunku do limfocytów krwi obwodowej, do linii komórkowych limfocytów i monocyto-makrofagowych i w stosunku do różnych komórek macierzystych szpiku. Oporność w stosunku do analogów tymidyny (jednym z nich jest zydowudyna) została dobrze określona i jest wywołana przez stopniową kumulację, aż do sześciu specyficznych mutacji kodonów 41, 67, 70, 210, 215 i 219 odwrotnej transkryptazy HIV. Wirusy nabywają fenotypową oporność w stosunku do analogów tymidyny poprzez połączenie mutacji w kodonach 41 i 215 lub przez nagromadzenie co najmniej czterech z sześciu mutacji. Same mutacje analogów tymidyny nie powodują dużego stopnia oporności krzyżowej w stosunku do jakiegokolwiek innego nukleozydu, co umożliwia następnie zastosowanie jakiegokolwiek innego inhibitora odwrotnej transkryptazy.

Dwa rodzaje oporności wielolekowej, 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, powodują fenotypową oporność w stosunku do AZT, jak również w stosunku do innych dopuszczonych do obrotu nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Każdy z tych dwu rodzajów mutacji oporności wielonukleozydowej poważnie ogranicza przyszłe opcje terapeutyczne.

Doświadczenia kliniczne

W badaniach klinicznych lamiwudyna w połączeniu z zydowudyną powoduje zmniejszenie miana wirusa HIV-1 i wzrost liczby komórek CD4. Wyniki końcowe badań klinicznych wskazują, że lamiwudyna w skojarzeniu z zydowudyną powoduje znaczne zmniejszenie ryzyka postępu choroby i umieralności.

Lamiwudyna i zydowudyna są szeroko stosowane jako składniki terapii przeciwtretowirusowej, w skojarzeniu z innymi przeciwtretowirusowymi lekami z tej samej grupy (NRTI - nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy) lub z innymi grup (PI - inhibitory proteazy, nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy).

Zestawy wielolekowe terapii przeciwtretowirusowej zawierające lamiwudynę, jak wykazano, są skuteczne zarówno u pacjentów, u których dotychczas nie stosowano leków przeciwtretowirusowych, jak i u pacjentów, u których występują zmutowane wirusy M184V.

Dowody z badań klinicznych pokazują, że lamiwudyna z zydowudyną opóźniają powstawanie opornych na zydowudynę mutantów u osób uprzednio nie leczonych przeciwtretowirusowo. U pacjentów otrzymujących lamiwudynę i zydowudynę z jednoczesnym dodatkowym leczeniem przeciwtretowirusowym lub bez niego i u których występują mutanty wirusa M184V, także następuje opóźnienie powstawania mutacji powodujących oporność na zydowudynę i stawudynę (mutacje analogów tymidyny; ang. *Thymidine Analogue Mutations - TAM*).

Zależność pomiędzy wrażliwością *in vitro* wirusa HIV na lamiwudynę i zydowudynę, a kliniczną

odpowiedzią na terapię zawierającą lamiwudynę lub zydowudynę jest aktualnie badana.

Lamiwudyna w dawce 100 mg raz na dobę działa skutecznie w leczeniu pacjentów dorosłych z przewlekłym zakażeniem wątroby wirusem HBV (szczegóły badań klinicznych, patrz informacja dotycząca lamiwudyny 100 mg). Jednakże w przypadku leczenia zakażenia HIV tylko dawka lamiwudyny 300 mg raz na dobę (w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) wykazuje skuteczność.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lamiwudyna i zydowudyna są dobrze wchłaniane z przewodu pokarmowego. Biodostępność lamiwudyny po podaniu doustnym u dorosłych mieści się zazwyczaj w zakresie 80-85%, a zydowudyny w zakresie 60-70%.

W badaniu biorównoważności porównano połączenie lamiwudyny z zydowudyną z lamiwudyną w dawce 150 mg i zydowudyną w dawce 300 mg, podawanymi jednocześnie w tabletkach. Badano także wpływ pokarmu na szybkość wchłaniania leku. Stwierdzono, że produkt zawierający lamiwudynę i zydowudynę podany na czczo wykazuje biorównoważność w stosunku do lamiwudyny 150 mg i zydowudyny 300 mg podawanych w oddzielnych tabletkach.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki produktu z lamiwudyną i zydowudyną zdrowym ochotnikom średnie (CV) wartości C_{max} lamiwudyny i zydowudyny wynosiły odpowiednio 1,6 $\mu\text{g/mL}$ (32%) oraz 2,0 $\mu\text{g/mL}$ (40%) i odpowiadające wartości AUC wynosiły odpowiednio 6,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (20%) i 2,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (29%). Średnia wartość t_{max} lamiwudyny i zydowudyny wynosiła odpowiednio 0,75 (0,50-2,00) godziny i 0,50 (0,25-2,00) godziny. Po podaniu produktu lamiwudyny z zydowudyną z pokarmem, wchłanianie lamiwudyny i zydowudyny (wyrażone wartościami AUC_{∞}) oraz wyliczone okresy półtrwania były podobne jak po podaniu na czczo, chociaż szybkość wchłaniania (wyrażona wartościami C_{max} i t_{max}) była mniejsza. Opierając się na tych danych można zalecać podawanie produktu lamiwudyny i zydowudyny niezależnie od posiłków.

Podanie rozkruszonych tabletek z niewielką ilością półpłynnego pokarmu lub płynu nie ma prawdopodobnie wpływu na farmaceutyczną jakość leku i nie jest spodziewane zaburzenie działania klinicznego. Wniosek ten jest oparty na danych fizykochemicznych i farmakokinetycznych z założeniem, że pacjent rozkrusza i przyjmuje 100% tabletki, a następnie natychmiast ją połyka.

Dystrybucja

Z badań nad dożylnym podawaniem lamiwudyny i zydowudyny wynika, że średnia objętość dystrybucji dla lamiwudyny i zydowudyny wynosi odpowiednio 1,3 l/kg i 1,6 l/kg. Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych i w ograniczonym stopniu wiąże się z białkami osocza (<36% albumin surowicy *in vitro*). Zydowudyna wiąże się z białkami osocza w zakresie od 34% do 38%. Nie oczekuje się występowania interakcji produktu Lamivudine + Zidovudine Accord na drodze wypierania w miejscach wiązania z białkami osocza.

Wyniki badań wskazują, że lamiwudyna i zydowudyna przenikają do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Średni stosunek stężeń PMR/surowica lamiwudyny i zydowudyny po 2-4 godzinach od podania doustnego wynosiły odpowiednio około 0,12 i 0,5. Faktyczny zakres przenikania lamiwudyny do OUN oraz 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, występującym zarówno w osoczu jak i w moczu, jest 5'-glukuronid, który stanowi około 50-80% podanej dawki wydalanej z moczem. Jako metabolit zydowudyny podawanej dożylnie zidentyfikowano 3'-amino-3'-deoksytymidynę (AMT).

Wydalanie

Obserwowany okres półtrwania lamiwudyny w fazie eliminacji wynosi 18 do 19 godzin, Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 l/h/kg, z przeważającym klirensem nerkowym (>70%) zachodzącym z udziałem aktywnego transportu kationowego. W badaniach u pacjentów z niewydolnością nerek wykazano, że wydalanie lamiwudyny zmienia się w przypadku zaburzenia czynności nerek. Zmniejszenie dawek jest wymagane u pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 30 mL/min (patrz punkt 4.2).

W badaniach zydowudyny podawanej dożylnie stwierdzono, że średnie wartości okresu półtrwania w osoczu w fazie końcowej oraz średniego klirensu ogólnoustrojowego wynosiły odpowiednio 1,1 godziny i 1,6 l/h/kg. Klirens nerkowy zydowudyny określono na około 0,34 l/h/kg, co wskazuje na znaczny udział w wydalaniu przez nerki przesączania kłębuszkowego i aktywnego wydzielania kanalikowego. Stężenie zydowudyny w osoczu wzrasta 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 jest dobrze wchłaniana z jelita we wszystkich zakresach dawek stosowanych u dzieci i dorosłych, a biodostępność wynosiła 60-74% z wartością średnią 65%. Po podaniu dawki 120 mg zydowudyny (w postaci roztworu)/m² powierzchni ciała i 180 mg/m² powierzchni ciała C_{SSmax} wynosiło odpowiednio 4,45 μ M (1,19 μ g/mL) i 7,7 μ M (2,06 μ g/mL). Podawanie u dzieci dawki 180 mg/m² cztery razy na dobę powodowało podobne narażenie układowe (24 godz. AUC 40,0 h μ M or 10,7 h μ g/mL) jak dawki 200 mg u dorosłych sześć razy na dobę (40,7 h μ M or 10,9 h μ g/mL).

U sześciorga dzieci w wieku od 2 do 13 lat, zakażonych wirusem HIV, otrzymujących 120 mg/m² zydowudyny trzy razy na dobę, a następnie po zmianie dawki 180 mg/m² dwa razy na dobę oceniano parametry farmakokinetyczne zydowudyny w osoczu. Narażenie układowe (dobowe AUC i C_{max}) w osoczu w schemacie dawkowania dwa razy na dobę okazało się być równoważne do podawania tej samej dawki dobowej w schemacie dawkowania trzy razy na dobę [Bergshoeff, 2004]. Farmakokinetyka lamiwudyny u dzieci zasadniczo jest podobna do farmakokinetyki u dorosłych. Jednak całkowita biodostępność (około 55%-65%) była zmniejszona u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Ponadto wartości klirensu ogólnoustrojowego były większe u dzieci młodszych i zmniejszały się z wiekiem, osiągając u dzieci w wieku 12 lat wartości takie, jak u dorosłych. Z powodu tych różnic zalecana dawka lamiwudyny u dzieci w wieku powyżej 3. miesiąca życia, o masie ciała mniejszej niż 30 kg wynosi 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Dawka ta zapewnia osiągnięcie średniej wartości AUC₀₋₁₂ w zakresie od 3800 do 5300 ng·h/mL. Ostatnio uzyskane dane wskazują, że ekspozycja u dzieci w wieku < 6 lat może być zmniejszona o około 30% w porównaniu do innych grup wiekowych. Są oczekiwane dalsze dane odnoszące się do tego zagadnienia. Obecnie dostępne dane nie wskazują na to, że lamiwudyna jest mniej skuteczna w tej grupie wiekowej.

Farmakokinetyka w ciąży: Właściwości farmakokinetyczne zydowudyny i lamiwudyny w ciąży były podobne do obserwowanych u kobiet nie będących w ciąży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Klinicznie znaczącymi skutkami skojarzonego podawania lamiwudyny i zydowudyny były: niedokrwistość, neutropenia i leukopenia.

Mutagenność i rakotwórczość

Zarówno lamiwudyna, jak i zydowudyna nie wykazują działania mutagennego w testach bakteryjnych, ale podobnie jak i inne analogi nukleozydów, hamują replikację DNA komórkowego, w badaniach *in vitro* na komórkach ssaków, np. chłoniaka mysiego.

Lamiwudyna nie wykazuje działania genotoksycznego *in vivo* w dawkach, po których stężenia leku w surowicy są 40-50 razy wyższe niż te, które występują podczas stosowania dawek leczniczych. Zydowudyna wykazuje po wielokrotnym podawaniu doustnym uszkadzający wpływ na chromosomy w teście mikrojądrowym u myszy. Limfocyty krwi obwodowej u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności AIDS otrzymujących zydowudynę wykazują zwiększoną liczbę uszkodzeń chromosomów.

Badanie pilotażowe wykazało, że zydowudyna jest włączana do jądrowego DNA leukocytów u dorosłych, w tym u kobiet ciężarnych przyjmujących zydowudynę w leczeniu zakażenia HIV-1 lub w celu zapobieżenia przeniesienia wirusa z matki na dziecko. Zydowudyna była także włączana do DNA leukocytów krwi pępowinowej noworodków matek leczonych zydowudyną. Badanie przełożyskowej genotoksyczności przeprowadzone u małych porównywało samą zydowudynę ze skojarzeniem zydowudyny i lamiwudyny; ekspozycja na te leki odpowiadała występującej u ludzi. W badaniu tym wykazano, że w płodach narażonych w macicy 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 wyników tych badań nie jest znane.

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego skojarzenia lamiwudyny z zydowudyną.

Podczas długotrwałego, doustnego podawania lamiwudyny w badaniach na szczurach i myszach nie wykazano jakiegokolwiek działania rakotwórczego.

W badaniach rakotwórczości zydowudyny podawanej doustnie myszom i szczurom obserwowano występowanie późnych nowotworów nabłonkowych pochwy. Przeprowadzane następnie wewnątrzpochwowe badania rakotwórczości potwierdziły hipotezę, że nowotwory pochwy były wynikiem długotrwałej ekspozycji nabłonka pochwy gryzoni na wysokie stężenia niezmetabolizowanej zydowudyny w moczu. Nie stwierdzono innych nowotworów związanych z działaniem zydowudyny niezależnie od płci i gatunku.

Dodatkowo przeprowadzono dwa przełożyskowe badania rakotwórczości u myszy. W jednym badaniu przeprowadzonym przez Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych zydowudyna była podawana ciężarnym myszom do maksymalnej tolerowanej dawki dobowej, od 12 do 18 dnia ciąży. W okresie roku po porodzie występowała zwiększona częstość nowotworów płuc, wątroby i żeńskiego układu rozrodczego u potomstwa narażonego na najwyższe poziomy dawek (420 mg/kg masy ciała).

W drugim badaniu myszom podawano zydowudynę od 10 dnia ciąży w okresie prenatalnym w dawce do 40 mg kg/mc. przez 24 miesiące. Zmiany zależne od podawanej substancji były ograniczone 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, że zydowudyna działa jako przełożyskowy karcinogen.

Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane, jednakże dane te wskazują, że potencjalne korzyści kliniczne przeważają nad ryzykiem rakotwórczości u ludzi.

W badaniach toksycznego wpływu lamiwudyny na reprodukcję wykazano dowody zwiększania 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. Lamiwudyna nie była teratogenna w badaniach na zwierzętach. Zydowudyna w dawkach toksycznych dla matek podawana szczurom w okresie organogenezy, powodowała zwiększenie częstości występowania wad wrodzonych. Po zastosowaniu niższych dawek zydowudyny nie obserwowano występowania wad wrodzonych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry White YS-1-7003:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Hypromeloza 3cP
Hypromeloza 6cP
Makrogol 400
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierającym 60, 120 lub 200 tabletek powlekanych.
Butelka HDPE z zakrętką z PP z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, zawierająca 60 lub 500 tabletek powlekanych.
Opakowanie 500 tabletek przeznaczone do stosowania w oddziałach szpitalnych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24703

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.04.2018

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.10.2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27.02.2023