

2010-07-07

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lazivir, 150 mg + 300 mg, tabletki powlekane

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 150 mg lamiwudyny (*Lamivudinum*) i 300 mg zydowudyny (*Zidovudinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Lazivir to okrągłe, dwuwypukłe, tabletki powlekane o barwie różowej, z rowkiem dzielącym.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lazivir jest wskazany w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Lazivir można przyjmować na czczo lub w trakcie posiłków.

W celu zapewnienia podania pełnej dawki leku, tabletki należy połykać w całości (nierozkruszone). Jeśli pacjent nie jest w stanie połykać całych tabletek, można je rozkruszyć i dodać do niewielkiej ilości półpłynnego pokarmu lub płynu, a następnie podać całą porcję bezpośrednio po przygotowaniu (patrz punkt 5.2).

Dorośli i młodzież o masie ciała co najmniej 30 kg: zalecana doustna dawka produktu Lazivir to 1 tabletki dwa razy na dobę.

Dzieci o masie ciała od 21 kg do 30 kg: zalecaną doustną dawką produktu Lazivir jest pół tabletki rano i cała tabletki wieczorem.

Dzieci o masie ciała od 14 kg do 21 kg: zalecaną doustną dawką produktu Lazivir 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 Lazivir 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 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. Dlatego też u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml/min), w przypadku konieczności zmiany dawkowania, nie zaleca się stosowania produktu złożonego lamiwudyny z zydowudyną. Zalecane jest wówczas podawanie lamiwudyny i zydowudyny jako oddzielnych produktów. Lekarz powinien 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. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, nie zaleca się stosowania produktu złożonego lamiwudyny z zydowudyną, gdyż może być konieczna zmiana dawkowania zydowudyny. Zalecane jest wówczas podawanie lamiwudyny i zydowudyny jako oddzielnych produktów. Lekarz powinien 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 Lazivir nie jest wówczas możliwe, nie zaleca się stosowania produktu złożonego lamiwudyny z zydowudyną. Zalecane jest wówczas podawanie lamiwudyny i zydowudyny jako oddzielnych produktów. Lekarz powinien 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.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Zydowudyna jest przeciwwskazana u pacjentów z małą liczbą granulocytów obojętnochłonnych ($<0,75 \times 10^9/l$) lub z niskim poziomem hemoglobiny ($<7,5$ g/dl lub 4,65 mmol/l). Z tego powodu produkt Lazivir jest przeciwwskazany w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 Lazivir.

Nie zaleca się stosowania produktu złożonego lamiwudyny z zydowudyną w przypadkach, kiedy:

MINISTERSTWO ZDROWIA
Urząd Rejonowy Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Mirowska 15

zachodzi konieczność dostosowywania dawek (patrz punkt 4.2). Zalecane jest wówczas podawanie lamiwudyny i zydowudyny jako oddzielnych produktów. Lekarz powinien zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

Należy unikać stosowania stawudyny z zydowudyną w tym samym czasie (patrz punkt 4.5).

Zakażenia oportunistyczne. U pacjentów przyjmujących Lazivir 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.

Przenoszenie zakażenia HIV. Pacjentów należy poinformować, że nie wykazano, aby leczenie lekami przeciwretrowirusowymi, w tym leczenie produktem Lazivir, zmniejszało zagrożenie przeniesienia zakażenia HIV poprzez kontakty seksualne lub poprzez zakażoną krew. Należy stosować właściwe środki ostrożności.

Niepożądane reakcje hematologiczne. Można oczekiwać, że u chorych 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 Lazivir 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 chorych 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 Lazivir 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 punkt 4.2). Jeżeli odpowiednie dobranie dawki produktu Lazivir nie będzie możliwe, wówczas nie zaleca się stosowania produktu złożonego lamiwudyny z zydowudyną. Zalecane jest wówczas podawanie lamiwudyny i zydowudyny jako oddzielnych produktów. Lekarz powinien 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 Lazivir należy natychmiast przerwać, jeśli objawy kliniczne lub nieprawidłowe wskaźniki laboratoryjne wskazują na zapalenie trzustki.

Kwasica mleczanowa. Kwasicę mleczanową, zwykle związaną z hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby, notowano w czasie stosowania analogów nukleozydów. Wczesne objawy (objawowy nadmiar mleczanów), w tym łagodne objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha), niespecyficzne osłabienie, utrata 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.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 14

Leczenie analogami nukleozydów należy przerwać w przypadku wystąpienia objawów nadmiaru mleczanów i metabolicznej lub mleczanowej kwasicy, postępującej hepatomegalii, lub szybkiego wzrostu aktywności aminotransferaz.

Należy zachować ostrożność podczas podawania analogów nukleozydów jakimkolwiek pacjentowi (szczególnie otyłym kobietom) z hepatomegalią, zapaleniem wątroby lub innym znanym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby wątroby i stłuszczenia wątroby (w tym niektórych produktów leczniczych i alkoholu). Pacjenci jednocześnie zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C i leczeni alfa interferonem i rybawiryną mogą stanowić grupę specjalnego ryzyka.

Pacjentów z grup zwiększonego ryzyka należy szczególnie uważnie obserwować.

Zaburzenia mitochondrialne. W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów 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. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększenie stężenia lipazy). Zaburzenia te są często przemijające. Zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (nadciśnienie, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy zaburzenia neurologiczne mają charakter przemijający czy trwałe. Należy kontrolować zarówno stan kliniczny, jak i wyniki badań laboratoryjnych dzieci narażonych w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, nawet jeśli nie wykryto u nich HIV. W przypadku wystąpienia u nich objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności mitochondriów, należy przeprowadzić dokładne badania w celu określenia tych zaburzeń. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do odrzucenia obecnych lokalnych zaleceń dotyczących stosowania u ciężarnych kobiet terapii przeciwtretowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

Lipodystrofia. Skojarzone leczenie przeciwtretowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia). Odległe następstwa tych zmian nie są obecnie znane. Wiedza o ich mechanizmach jest niekompletna. Związek między stłuszczeniem narządowym a inhibitorami proteazy (PI) i między nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI), a lipoatrofią jest hipotetyczny. Zwiększone ryzyko lipodystrofii jest związane z czynnikami osobniczymi, takimi jak podeszły wiek i z czynnikami związanymi z lekami, takimi jak długość prowadzonego leczenia przeciwtretowirusowego i związanymi z nim zaburzeniami metabolicznymi. Badanie kliniczne powinno także obejmować ocenę fizykalnych objawów zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Należy także zwrócić uwagę na pomiar na czczo stężenia lipidów w surowicy i glukozy we krwi. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć we właściwy sposób (patrz punkt 4.8).

Zespół reaktywacji immunologicznej. U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwtretowirusowej (CART, ang. combination antiretroviral therapy) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące 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* (dawniej *Pneumocystis carinii*). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

Choroby wątroby. Jeżeli lamiwudyna jest stosowana jednocześnie w leczeniu zakażenia wirusem HIV i HBV, dodatkowe informacje dotyczące stosowania lamiwudyny w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B są dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego lamiwudynę.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania zydowudyny 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 Lazivir pacjentów jednocześnie zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B 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 zydowudyną 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.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Ponieważ Lazivir zawiera zydowudynę i lamiwudynę, jakiegokolwiek interakcje dotyczące każdego z tych leków mogą wystąpić także podczas stosowania produktu Lazivir. Prawdopodobieństwo interakcji metabolicznych z lamiwudyną jest małe ze względu na ograniczony metabolizm i niewielkie wiązanie z białkami osocza oraz prawie całkowity klirens nerkowy. Zydowudyna jest głównie wydalana poprzez sprzęganie w wątrobie prowadzące do nieaktywnego metabolitu glukuronidowego. Leki, które są głównie eliminowane w wyniku metabolizmu wątrobowego, szczególnie poprzez glukuronidację, mogą mieć zdolność hamowania metabolizmu zydowudyny. Przedstawione poniżej przykłady nie wyczerpują wszystkich możliwych interakcji, ale są reprezentatywne dla grup produktów leczniczych, podczas stosowania których należy zachować ostrożność.

Lamiwudyna i zydowudyna nie są metabolizowane z udziałem CYP3A i w związku z tym mało prawdopodobne są interakcje z lekami metabolizowanymi przez ten układ enzymatyczny (np. inhibitorami proteazy).

Interakcje dotyczące lamiwudyny

Możliwość interakcji z innymi lekami stosowanymi jednocześnie z produktem Lazivir należy brać pod uwagę szczególnie wtedy, kiedy główną drogą eliminacji jest aktywne wydalanie przez nerki, szczególnie w mechanizmie transportu aktywnego kationów, jak to ma miejsce w przypadku np. trimetoprymu. Analogi nukleozydów (np. zydowudyna, didanozyna i zalcytabina) oraz inne leki (np. ranitydyna, cymetydyna) są wydalane jedynie częściowo za pośrednictwem tego mechanizmu i nie

wykazano ich interakcji z lamiwudyną.

Podawanie 160 mg trimetoprymu z 800 mg sulfametoksazolu powoduje 40% zwiększenie narażenia na działanie na lamiwudynę z powodu interakcji z jednym ze składników - trimetoprymem; sulfametoksazol jest składnikiem, który nie wchodzi w interakcje. Nie wymaga to jednak zmiany dawkowania lamiwudyny, chyba że u pacjenta występuje zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 4.2). Lamiwudyna nie wpływa na farmakokinetykę trimetoprymu ani sulfametoksazolu. Podczas jednoczesnego podawania ko-trimoksazolu należy prowadzić kliniczną obserwację pacjenta. Należy unikać podawania produktu Lazivir z ko-trimoksazolem w wysokich dawkach w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (dawniej *Pneumocystis carinii* [PCP]) i toksoplazmozy.

Jednoczesne podawanie lamiwudyny i dożylnej postaci gancyklowiru lub foskarnetu nie jest zalecane.

Interakcje dotyczące zydowudyny

Nieliczne dane wskazują, że jednoczesne podawanie zydowudyny i ryfampicyny obniża AUC zydowudyny o $48\% \pm 34\%$. Jednakże kliniczne znaczenie tego faktu nie jest znane. Modyfikacje dawek zydowudyny w takiej sytuacji nie zostały poddane formalnej ocenie.

Nieliczne dane wskazują, że probenecyd wydłuża średni okres półtrwania i pole pod krzywą stężenia zydowudyny w surowicy przez zmniejszanie glukuronidacji. Nerkowe wydzielanie glukuronidów (i prawdopodobnie samej zydowudyny) ulega zmniejszeniu w obecności probenecydu. Należy dokładnie obserwować czy u pacjentów otrzymujących oba produkty lecznicze nie występują objawy toksycznego działania na układ krwiotwórczy.

U pacjentów otrzymujących zydowudynę opisano kilka przypadków zmniejszenia we krwi stężenia podawanej jednocześnie fenytoiny oraz 1 przypadek zwiększenia tego stężenia. Dlatego u chorych otrzymujących jednocześnie produkt Lazivir i fenytoinę należy starannie monitorować stężenie fenytoiny we krwi.

W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie zydowudyny i atowakwonu w postaci tabletek powodowało obniżenie klirensu zydowudyny po podaniu doustnym, co prowadziło do wzrostu o $35\% \pm 23\%$ AUC zydowudyny w osoczu. Mechanizm interakcji nie jest znany i skoro większe stężenia atowakwonu mogą być osiągane przy zastosowaniu atowakwonu w postaci zawiesiny, jest możliwe, że większe zmiany wartości AUC zydowudyny mogłyby być wywołane podczas podawania atowakwonu w postaci zawiesiny. Ze względu na dostępność ograniczonej liczby danych, kliniczne znaczenie tego faktu nie jest znane.

Wykazano, że kwas walproinowy, flukonazol lub metadon, gdy były jednocześnie podawane z zydowudyną, zwiększały AUC zydowudyny wraz z odpowiednim zmniejszeniem jej klirensu. Ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych danych nie znane jest kliniczne znaczenie tego faktu. Jeżeli zydowudyna jest stosowana jednocześnie z kwasem walproinowym lub flukonazolem albo metadonem, należy starannie obserwować czy u pacjentów nie wystąpią objawy toksyczności zydowudyny. Zydowudyna w połączeniu ze stawudyną są antagonistami *in vitro*, dlatego też należy unikać jednoczesnego podawania stawudyny z produktem Lazivir (patrz punkt 4.4).

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 złożonych schematach ART jeżeli takie już zostały rozpoczęte. Byłoby to szczególnie istotne u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła niedokrwistość wywołana przez zydowudynę.

Równoczesne stosowanie innych leków o potencjalnym działaniu nefrotoksycznym lub mielosupresyjnym (np. pentamidyny podawanej ogólnie, dapsonu, pirymetaminy, ko-trimoksazolu).

amfoterycyny, flucytozyny, gancyklowiru, interferonu, winkrystyny, winblastyny i doksorubicyny), szczególnie w leczeniu ostrych stanów chorobowych, może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zydowudyny. W przypadku konieczności jednoczesnego podawania produktu Lazivir i któregośkolwiek z tych leków należy szczególnie uważnie monitorować czynność nerek i parametry hematologiczne, a w razie konieczności zmniejszyć dawki jednego lub kilku leków.

Ponieważ u niektórych pacjentów leczonych produktem Lazivir mogą nadal występować zakażenia oportunistyczne, konieczne może być rozważenie jednoczesnego zastosowania leczenia zapobiegającego zakażeniom. Ograniczone dane z badań klinicznych nie wykazują istotnego zwiększenia ryzyka działań niepożądanych zydowudyny w przypadku jej jednoczesnego podawania z ko-trimoksazolem (informacja o interakcjach lamiwudyny i ko-trimoksazolu - patrz powyżej), pentamidyną w postaci aerozolu, pirymetaminą i acyklowirem w dawkach stosowanych w profilaktyce.

Klarytromycyna w postaci tabletek zmniejsza wchłanianie zydowudyny. Można tego uniknąć przez zachowanie przynajmniej dwugodzinnej przerwy między podaniem produktu Lazivir i klarytromycyny.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża. Bezpieczeństwo stosowania lamiwudyny u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Brak jest również danych na temat skojarzonego leczenia lamiwudyną i zydowudyną u ludzi i zwierząt (patrz także punkt 5.3). Wykazano znaczne zmniejszenie częstości przenoszenia zakażenia HIV z matki na płód po zastosowaniu samej zydowudyny u kobiet ciężarnych oraz później u noworodka. Brak jednak takich danych dla lamiwudyny.

U ludzi, zgodnie z biernym przenoszeniem lamiwudyny przez łożysko, stężenie lamiwudyny w surowicy noworodków po urodzeniu było podobne do tego, jakie występuje w surowicy matki i w surowicy krwi pępowinowej podczas porodu. Oznaczając stężenie zydowudyny w osoczu uzyskano podobne rezultaty do obserwowanych w przypadku lamiwudyny (patrz punkt 5.2).

Substancje czynne produktu Lazivir mogą hamować replikację DNA komórkowego; zastosowane kiedykolwiek, a szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży, stanowią potencjalne ryzyko dla płodu. Zastosowanie produktu Lazivir u kobiet w ciąży należy zatem rozważyć jedynie w przypadkach, gdy spodziewane korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem.

Należy poinformować o wynikach badań karcinogenności i mutagenności u zwierząt kobiety w ciąży, u których rozważa się zastosowanie produktu Lazivir (patrz punkt 5.3).

Nie wykazano wpływu zydowudyny na liczebność, budowę ani ruchliwość plemników u mężczyzn.

Laktacja. Zarówno lamiwudyna, jak i zydowudyna są wydzielane do mleka kobiecego w stężeniach podobnych do występujących w surowicy. Zaleca się, aby matki leczone produktem Lazivir nie karmiły piersią. Zaleca się, aby matki zakażone wirusem HIV w żadnych okolicznościach nie karmiły piersią niemowląt, aby uniknąć przeniesienia zakażenia HIV.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Reakcje niepożądane obserwowano w trakcie leczenia pacjentów z HIV, zarówno podczas

WYKONANO ZADANIE
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
data: 01/08/15

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 Lazivir 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.

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

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest związane ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofia), w tym utratą podskórnej tkanki tłuszczowej w obwodowych częściach ciała i w twarzy, zwiększeniem masy tkanki tłuszczowej wewnątrzbrzuszej i narządowej, przerostem piersi i gromadzeniem się tkanki tłuszczowej na karku („bawoli kark”).

Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe jest związane z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, insulinooporność, hiperglikemia i nadmiar mleczanów (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 (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 (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 czerwonych krwinek

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy, bezsenność

Bardzo rzadko: przypadki obwodowej neuropatii (lub parestezji)

Zaburzenia układu oddechowego, 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, zwiększenie aktywności amylazy w surowicy

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miłobłowa 15

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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 działań niepożądanych wywoływanych 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/mm³ (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.

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 czerwono krwinkowego

Bardzo rzadko: niedokrwistość plastyczna

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

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

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: 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.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją nieliczne doświadczenia na temat przedawkowania produktu złożonego lamiwudyny z zydowudyną. Nie określono charakterystycznych objawów podmiotowych i przedmiotowych po ostrym przedawkowaniu zydowudyny lub lamiwudyny poza tymi, które wymieniono w punkcie dotyczącym działań niepożądanych. Nie było przypadków zgonów i wszyscy pacjenci powracali do zdrowia.

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.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
14.10.2015

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażeń HIV, produkty złożone, kod ATC: J05AR01.

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. Lamiwudyna w skojarzeniu z zydowudyną wykazuje w hodowlach komórkowych synergiczne działanie przeciwko wirusom HIV wyizolowanym z materiału klinicznego.

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 oporne 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 przeciwretrowirusową (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 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 przeciwretrowirusowych. Zydowudyna i stawudyna utrzymują swoje przeciwretrowirusowe działanie na oporne na lamiwudynę wirusy HIV-1. Abakawir zachowuje swoje działanie przeciwretrowirusowe na oporne na lamiwudynę wirusy HIV-1 mające tylko mutację M184V. Mutanty M184V RT wykazują <4 krotnie zmniejszoną wrażliwość na didanozynę i zalcytabinę; 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.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 95

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 przeciwretrowirusowej, w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi lekami z tej samej grupy (NRTI - nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy) lub z innych grup (PI - inhibitory proteazy, NNRTI - nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy).

Zestawy wielolekowe terapii przeciwretrowirusowej zawierające lamiwudynę, jak wykazano, są skuteczne zarówno u pacjentów, u których dotychczas nie stosowano leków przeciwretrowirusowych, 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 przeciwretrowirusowo. U pacjentów otrzymujących lamiwudynę i zydowudynę z jednoczesnym dodatkowym leczeniem przeciwretrowirusowym 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. 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 przedziale 80-85%, a zydowudyny w przedziale 60-70%.

W badaniu biorównoważności porównano produkt złożony lamiwudyny z zydowudyną z podawanymi jednocześnie w tabletkach: lamiwudyną w dawce 150 mg i zydowudyną w dawce 300 mg. Badano także wpływ pokarmu na szybkość wchłaniania leku. Stwierdzono, że produkt złożony lamiwudyny z zydowudyną, 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 złożonego lamiwudyny z zydowudyną, z

MINISTERSTWO ZDROWIA
Główny Urząd Farmaceutyczny
Wydział Farmacji
Warszawa

ochotnikom średnie (CV) wartości C_{max} lamiwudyny i zydowudyny wynosiły odpowiednio 1,6 µg/ml (32%) oraz 2,0 µg/ml (40%) i odpowiadające wartości AUC wynosiły odpowiednio 6,1 µg h/ml (20%) i 2,4 µg 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 złożonego 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 Lazivir 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 albuminami osocza (<36% albumin surowicy *in vitro*). Zydowudyna wiąże się z białkami osocza w zakresie od 34% do 38%. Nie oczekuje się występowania interakcji produktu złożonego lamiwudyny z zydowudyną w wyniku wypierania z miejsc 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 niezmienionej 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 5 do 7 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 konieczne u pacjentów z klirensem kreatyniny ≤ 50 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 zwiększa się u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek.

Farmakokinetyka u dzieci. U dzieci powyżej 5.-6. miesiąca życia, profil farmakokinetyczny zydowudyny jest podobny do 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 μM (1,19 μg/ml) i 7,7 μM (2,06 μg/ml). Podawanie u dzieci dawki 180 mg/m² pc. cztery razy na dobę powodowało podobne narażenie układowe (24 godz. AUC 40,0 h μM lub 10,7 h μg/ml) jak dawki 200 mg u dorosłych sześć razy na dobę (40,7 h μM lub 10,9 h μg/ml).

U sześciorga dzieci w wieku od 2 do 13 lat, zakażonych wirusem HIV, otrzymujących 120 mg/m² pc. zydowudyny trzy razy na dobę, a następnie po zmianie dawki 180 mg/m² pc. 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 przedziale od 3800 do 5300 ng·h/ml. Ostatnio uzyskane dane wskazują, że stopień narażenia u dzieci w wieku <6 lat może być zmniejszony 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 u kobiet w ciąży były podobne do obserwowanych u kobiet niebędących w ciąży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Zarówno lamiwudyna, jak i zydowudyna nie wykazują działania mutagennego w testach bakteryjnych, ale podobnie jak i inne analogi nukleozydów, wykazują aktywność w testach 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 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 małp porównywało samą zydowudynę ze skojarzeniem zydowudyny i lamiwudyny; stopień narażenia na te leki odpowiadał występującemu 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 żadnego działania rakotwórczego.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Wydział Polityki Lekowej i Farmacji
00-900 Warszawa

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 przezłożyskowe 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 przezłożyskowy karcinogen.

W podsumowaniu należy uznać, że zwiększenie częstości występowania nowotworów w pierwszym, przezłożyskowym badaniu rakotwórczości wskazuje na potencjalne ryzyko, które należy rozważyć w stosunku do potwierdzonych korzyści leczniczych.

W badaniach toksycznego wpływu lamiwudyny na reprodukcję wykazano dowody zwiększania liczby wczesnych śmierci płodów u królików przy względnie małym narażeniu układowym, porównywalnym z uzyskiwanym u człowieka, ale nie u szczurów, nawet przy bardzo dużym narażeniu układowym. Zydowudyna miała podobne działanie na oba gatunki, ale tylko przy bardzo dużym narażeniu układowym. 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

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Sodu stearylofumarat

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Makrogol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z HDPE o pojemności 75 ml, z zakrętką PP z odrywaniem pierścieniem gwarancyjnym i ze środkiem pochłaniającym wilgoć, umieszczony w tekturowym pudełku wraz z ulotką informacyjną. W opakowaniu znajduje się 60 tabletek powlekanych.

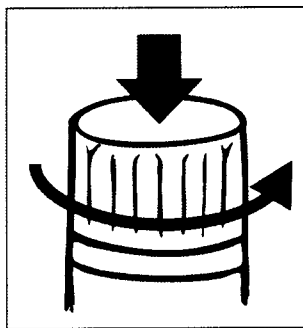
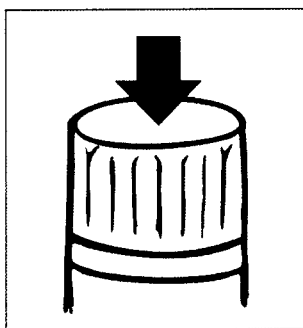
6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

W celu ochrony leku przed dostępem dzieci, zakrętka pojemnika zaopatrzona jest w pierścień gwarancyjny i mechanizm blokady odkręcania.

W celu prawidłowego otwarcia opakowania należy postępować zgodnie z poniższymi rysunkami.

① WCIŚNĄĆ MOCNO
ZAKRĘTKĘ

② WCIŚNIĘTĄ ZAKRĘTKĘ
PRZEKRĘCIĆ O PÓŁ OBROTU



Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celon Pharma Sp. z o.o.
ul. Ogrodowa 2A, Kielpin
05-092 Łomianki, Polska
tel. (22) 751 59 33
fax. (22) 751 44 58
e-mail: info@celonpharma.com

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

17420

MINISTERSTWO ZDROWIA
Urząd Rejonowy Lekowej Farmacji
05-062 Warszawa
14.04.2015

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

21.10.2010r.

- 10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.10.2010r.

2010 -10- 21
MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15