

1. IME ZDRAVILA

Lamivudin/zidovudin Accord 150 mg/300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg lamivudina in 300 mg zidovudina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Bele do sivobebe bikonveksne filmsko obložene tablete v obliki kapsule z zarezo in vtisnjeno oznako "H" na eni in oznakama "L" in "9", ločenima s črto, na drugi strani.

Tableta je dolga približno 17,5 mm in široka približno 8,0 mm.

Tableta se lahko razdeli na več enakih odmerkov.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lamivudin/zidovudin Accord je indicirano za kombinirano protiretrovirusno zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok z okužbo z virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV) (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju okužb z virusom HIV.

Odrasli in mladostniki s telesno maso 30 kg ali več: Priporočeni odmerek zdravila Lamivudin/zidovudin Accord je ena tableta dvakrat na dan.

Otroci s telesno maso od 21 kg do 30 kg: Priporočeni peroralni odmerek zdravila Lamivudin/zidovudin Accord je polovica tablete zjutraj in ena cela tableta zvečer.

Otroci s telesno maso od 14 kg do 21 kg: Priporočeni peroralni odmerek zdravila Lamivudin/zidovudin Accord je polovica tablete dvakrat na dan.

Režim odmerjanja pri otrocih s telesno maso od 14 do 30 kg temelji predvsem na podatkih farmakokinetičnega modeliranja, na voljo pa so tudi podatki iz kliničnih študij s posamezno komponento zdravila, lamivudinom in zidovudinom. Zaradi možne prekomerne farmakokinetične izpostavljenosti zidovudinu je treba te bolnike skrbno nadzirati. V primeru prebavnih težav bo pri bolnikih s telesno maso od 21 do 30 kg pri alternativnem režimu odmerjanja (to je polovica tablete trikrat na dan) prenašanje zdravila morda boljše.

Pri otrocih s telesno maso manjšo od 14 kg se Lamivudin/zidovudin Accord tablet ne sme uporabljati, saj pri teh otrocih odmerka ni možno ustrezno prilagoditi otrokovi telesni masi. Tem bolnikom je treba

predpisati uporabo lamivudina in zidovudina kot ločeni zdravilni učinkovini v skladu z navodili za odmerjanje teh zdravil. Za te bolnike in bolnike, ki ne morejo pogoltniti tablet, sta lamivudin in zidovudin na voljo tudi v obliki peroralne raztopine.

Za primere, ko je potrebno zdravljenje z eno od učinkovin zdravila Lamivudin/zidovudin Accord prekiniti ali odmerek zmanjšati, sta lamivudin in zidovudin na voljo tudi kot samostojni zdravili, in sicer v obliki tablet/kapsul ter peroralne raztopine.

Oslabljeno delovanje ledvic: Zaradi manjšega očistka so koncentracije lamivudina in zidovudina pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic povečane. Ker bo tako verjetno potrebno odmerek posamezne učinkovine prilagoditi, je pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic (kreatininski očistek ≤ 50 ml/min) priporočljivo uporabljati lamivudin in zidovudin kot samostojni zdravili. Pri predpisovanju morajo zdravniki upoštevati podatke za vsako posamezno zdravilo.

Jetrna okvara: Skopi podatki pri bolnikih s cirozo kažejo, da lahko manjši obseg glukuronidacije pri bolnikih z jetrno okvaro privede do kopičenja zidovudina. Podatki pridobljeni pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro kažejo, da jetrna disfunkcija na farmakokinetične lastnosti lamivudina znatneje ne vpliva. Ker bo verjetno potrebno odmerek zidovudina prilagoditi, je pri bolnikih s hudo jetrno okvaro priporočljivo uporabljati lamivudin in zidovudin kot samostojni zdravili. Pri predpisovanju morajo zdravniki upoštevati podatke za vsako posamezno zdravilo.

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z neželenimi hematološkimi reakcijami: Če se vrednost hemoglobina zmanjša pod 9 g/dl ali 5,59 mmol/l, ali se število nevtrofilcev zmanjša pod $1,0 \times 10^9/l$ (glejte poglavji 4.3 in 4.4), bo verjetno potrebno odmerek zidovudina prilagoditi. Ker z zdravilom Lamivudin/zidovudin Accord prilagajanje odmerka posamezne učinkovine ni možno, je potrebno uporabiti zidovudin in lamivudin kot samostojni zdravili. Pri predpisovanju morajo zdravniki upoštevati podatke za vsako posamezno zdravilo.

Odmerjanje pri starostnikih: Specifični podatki niso na voljo, vendar pa je pri tej starostni skupini, zaradi s starostjo povezanih sprememb, kot sta zmanjšano delovanje ledvic in spremembe v hematoloških parametrih, potrebna posebna previdnost pri odmerjanju.

Način uporabe

Bolnik lahko zdravilo Lamivudin/zidovudin Accord jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Najbolje je, da bolnik tableto (tablete) pogoltne celo (cele) brez drobljenja, saj le v tem primeru povsem zanesljivo vzame celoten predpisani odmerek. Bolnik, ki tablet ne more pogoltniti, lahko tablete zdrobi in jih doda v manjšo količino redke hrane ali tekočine, ki jo mora nato v celoti takoj zaužiti (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zidovudin je kontraindiciran pri bolnikih z izredno nizkim številom nevtrofilcev ($< 0,75 \times 10^9/l$) ali izredno nizkimi vrednostmi hemoglobina ($< 7,5$ g/dl ali 4,65 mmol/l). Zdravilo Lamivudin/zidovudin Accord je torej pri teh bolnikih kontraindicirano (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Čeprav se je izkazalo, da učinkovita virusna supresija s protiretrovirusno terapijo bistveno zmanjša tveganje spolnega prenosa, preostalega tveganja ni mogoče izključiti. V skladu z nacionalnimi smernicami je treba sprejeti previdnostne ukrepe za preprečevanje prenosa.

V to poglavje so vključena posebna opozorila in previdnostni ukrepi, ki se nanašajo na lamivudin in zidovudin. Dodatnih previdnostnih ukrepov in opozoril, ki bi se nanašala na kombinirano zdravilo Lamivudin/zidovudin Accord, ni.

V primerih, ko je potrebno odmerek posamezne učinkovine prilagoditi, je priporočljivo uporabiti lamivudin in zidovudin kot samostojni zdravili (glejte poglavje 4.2). V takšnih primerih mora zdravnik pri predpisovanju upoštevati podatke za vsako posamezno zdravilo.

Sočasni uporabi stavudina in zdravila Lamivudin/zidovudin Accord se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Oportunistične okužbe: Ker se pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Lamivudin/zidovudin Accord ali s katerim koli drugim protiretrovirusnim zdravljenjem, še vedno lahko pojavijo oportunistične okužbe in drugi zapleti, vezani na okužbo z virusom HIV, morajo bolniki ostati pod skrbnim kliničnim nadzorom zdravnikov z izkušnjami pri zdravljenju okužbe z virusom HIV.

Neželene hematološke reakcije: Pri bolnikih, ki prejemajo zidovudin se lahko pričakuje pojav anemije, nevtropenije in levkopenije (navadno sekundarno po nevtropeniji). Te so se pogosteje pojavile pri višjih odmerkih zidovudina (1200 do 1500 mg/dan) in pri bolnikih, ki so že pred začetkom zdravljenja imeli zmanjšano zalogo kostnega mozga, še posebej pri tistih v napredovalnem obdobju HIV bolezni. Hematološke parametre je torej potrebno pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Lamivudin/zidovudin Accord, skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.3). Ti hematološki učinki se navadno ne pojavijo prej kot po štirih do šestih tednih zdravljenja. Pri bolnikih z napredovalo simptomatsko HIV boleznijo je priporočljivo, da se krvne preiskave v prvih treh mesecih zdravljenja opravljajo vsaj vsaka dva tedna, pozneje pa najmanj enkrat na mesec.

Pri bolnikih v zgodnjem obdobju HIV bolezni, so neželene hematološke reakcije redke. Odvisno od splošnega stanja bolnika se lahko krvne preiskave opravljajo tudi redkeje, na primer od enkrat mesečno do enkrat na tri mesece. Če se med zdravljenjem z zdravilom Lamivudin/zidovudin Accord pojavi huda anemija ali supresija kostnega mozga, bo verjetno potrebno odmerek zidovudina dodatno prilagoditi. Enako velja za bolnike, ki imajo kostni mozeg prizadet že pred začetkom zdravljenja, npr. hemoglobin < 9 g/dl (5,59 mmol/l) ali število nevtrofilcev < $1,0 \times 10^9/l$ (glejte poglavje 4.2). Ker z zdravilom Lamivudin/zidovudin Accord prilagajanje odmerka posamezne učinkovine ni možno, je potrebno uporabiti zidovudin in lamivudin kot samostojni zdravili. Pri predpisovanju morajo zdravniki upoštevati podatke za vsako posamezno zdravilo.

Pankreatitis: Pri bolnikih, ki so se zdravili z lamivudinom in zidovudinom so bili primeri pankreatitisa

Laktacidoza: Pri uporabi zidovudina so poročali o laktacidozi, navadno v povezavi s hepatomegalijo in jetrno steatozo. Zgodnji simptomi (simptomatska hiperlaktatemija) vključujejo blažje prebavne simptome (navzeo, bruhanje in abdominalno bolečino), nespecifično splošno slabo počutje, izgubo apetita, hujšanje, respiratorne simptome (hitro in/ali globoko dihanje) ali nevrološke simptome (vključno z motrično oslabeledostjo).

Umrljivost zaradi laktacidoze je visoka, lahko je povezana s pankreatitisom, z odpovedjo jeter ali z odpovedjo ledvic.

Na splošno se je laktacidoza pojavila že po nekaj ali pa šele po večih mesecih zdravljenja.

V primeru simptomatske hiperlaktatemije in metabolične acidoze/laktacidoze, progresivne hepatomegalije ali hitrega zviševanja ravni aminotransferaz je treba zdravljenje z zdravilom Lamivudin/zidovudin Accord prekiniti.

Pri dajanju zdravila Lamivudin/zidovudin Accord kateremu koli bolniku (še zlasti debelim bolnicam) s hepatomegalijo, hepatitisom ali z drugimi znanimi dejavniki tveganja za jetrno bolezen in jetrno steatozo (vključno z določenimi zdravili in alkoholom) je potrebna previdnost. Še posebej ogroženi so lahko bolniki, ki so sočasno okuženi z virusom hepatitisa C in se zdravijo z alfa interferonom ter ribavirinom.

Bolnike s povečanim tveganjem je treba pozorno spremljati.

redki. Vendar ni pojasnjeno, če so bili ti primeri posledica protiretrovirusnega zdravljenja ali posledica osnovne HIV bolezni. Če klinični znaki, simptomi ali laboratorijska odstopanja kažejo na možnost pankreatitisa, je potrebno zdravljenje z zdravilom Lamivudin/zidovudin Accord nemudoma prekiniti.

Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti in utero: Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudin. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrokih, ki so bili *in utero* izpostavljeni zdravilu Lamivudin/zidovudin Accord, pri katerih se pojavijo resne klinične ugotovitve neznanega vzroka, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

Lipoatrofija: Zdravljenje z zidovudinom je povezano z izgubo podkožnega maščevja, ki ga povezujejo s toksičnostjo za mitohondrije. Pojavnost in izrazitost lipoatrofije sta odvisni od kumulativne izpostavljenosti. Ta izguba maščobnega tkiva, ki je najbolj opazna na obrazu, udih in zadnjici, je lahko ob prehodu na shemo zdravljenja brez zidovudina ireverzibilna. Bolnike je treba med zdravljenjem z zidovudinom in zdravili, ki vsebujejo zidovudin (Lamivudin/zidovudin Accord) redno ocenjevati glede znakov lipoatrofije. Če obstaja sum, da se razvija lipoatrofija, je treba preiti na drugačno shemo zdravljenja.

Telesna masa in presnovni parametri: Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Sindrom imunske reaktivacije: Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Ustrezni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jiroveci* povzročena pljučnica (pred tem znana kot s *Pneumocystis carinii* povzročena pljučnica). Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. V okviru imunske reaktivacije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja.

Bolezni jeter

Varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila Lamivudin/zidovudin Accord pri bolnikih z znatnimi motnjami v delovanju jeter niso dokazali.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za resne in potencialno smrtne neželene učinke povezane z jetri. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi relevantne podatke o teh zdravilih.

Če pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom hepatitisa B, zdravilo Lamivudin/zidovudin Accord ukinemo, je potrebno 4 mesece periodično spremljati tako teste jetrne funkcije kot označevalce replikacije virusa HBV, saj lahko ukinitiv lamivudina vodi v akutno poslabšanje hepatitisa.

Pri bolnikih z obstoječimi motnjami v delovanju jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavljajo nepravilnosti v delovanju jeter, zato je potrebno take bolnike nadzorovati v skladu s standardno prakso. Če se pri teh bolnikih opazi poslabšanje jetrne bolezni, je potrebno razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa C

Zaradi večjega tveganja za pojav anemije sočasne uporabe ribavirina in zdravila Lamivudin/zidovudin Accord ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Zdravila Lamivudin/zidovudin Accord se ne sme jemati skupaj s katerikoli zdravilom, ki vsebuje lamivudin ali z zdravilom, ki vsebuje emtricitabin.

Kombinacija zdravila Lamivudin/zidovudin Accord in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Lamivudin/zidovudin Accord vsebuje lamivudin in zidovudin, zato je katerakoli interakcija, povezana s posamezno zdravilno učinkovino, pomembna tudi za zdravilo Lamivudin/zidovudin Accord. S kliničnimi študijami je bilo dokazano, da med lamivudinom in zidovudinom ni klinično

pomembnih interakcij.

Zidovudin se presnovi predvsem z encimi UGT; sočasna uporaba induktorjev ali zaviralcev encimov UGT lahko spremeni izpostavljenost zidovudinu. Lamivudin se odstrani skozi ledvice. Aktivno ledvično izločanje lamivudina v urinu posredujejo organski kationski transporterji; sočasna uporaba lamivudina z zaviralci teh transporterjev ali z nefrotoksičnimi zdravili lahko poveča izpostavljenost lamivudinu.

Lamivudin in zidovudin se znatneje ne presnavljata s pomočjo encimov iz skupine citokrom P₄₅₀ (kot so CYP 3A4, CYP 2C9 ali CYP 2D6) omenjenega encimskega sistema tudi ne zavirata ali inducirata. Torej obstaja le majhna možnost za interakcije s protiretrovirusnimi zaviralci proteaz, z nenukleozidi in drugimi zdravili, ki se presnavljajo z glavnimi encimi iz skupine P₄₅₀.

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih. Spodnji seznam ni izčrpen, temveč reprezentativen za raziskovalne skupine.

Zdravila po terapevtskem področju	Medsebojno delovanje Geometrijska sredina spremembe (%) (možni mehanizem)	Priporočilo glede sočasne uporabe
ANTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA		
didanozin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
didanozin/zidovudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
stavudin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Kombinacija ni priporočljiva.
stavudin/zidovudin	In vitro antagonizem anti-HIV aktivnosti med stavudinom in zidovudinom bi lahko povzročil zmanjšano učinkovitost obeh zdravil.	
ANTIINFEKTIVNA ZDRAVILA		
atovakon/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Zaradi maloštevilnih podatkov klinična pomembnost ni znana.
atovakon/zidovudin (750 mg dvakrat na dan s hrano/200 mg trikrat na dan)	AUC zidovudina ↑33% AUC atovakona ↔	
klaritromicin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Med uporabo zdravila Lamivudin/zidovudin Accord in uporabo klaritromicina morata miniti vsaj 2 uri.
klaritromicin /zidovudin (500 mg dvakrat na dan/100 mg na 4 ure)	AUC zidovudina ↓12%	

trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg enkrat na dan 5 dni/enkratni odmerek 300 mg)	lamivudin: AUC ↑40% trimetoprim: AUC ↔ sulfametoksazol: AUC ↔ (zavrtje organskega kationskega transporterja)	Prilagoditev odmerjanja zdravila Lamivudin/zidovudin Accord ni potrebna, razen če ima bolnik okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2). Če je potrebna sočasna uporaba kotrimoksazola, je treba bolnike klinično kontrolirati. Veliki odmerki trimetoprima/sulfametoksazola za zdravljenje pljučnice zaradi <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) in toksoplazmoze niso raziskani in se jim je treba izogibati.
trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/zidovudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
ANTIMIKOTIKI		
flukonazol/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Zaradi maloštevilnih podatkov klinična pomembnost ni znana. Kontrolirajte glede znakov toksičnosti zidovudina (glejte poglavje 4.8).
flukonazol/zidovudin (400 mg enkrat na dan/200 mg trikrat na dan)	AUC zidovudina ↑74% (zavrtje UGT)	
UČINKOVINE ZA ZDRAVLJENJE INFEKCIJ Z MIKOBakterijami		
rifampicin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
rifampicin/zidovudin (600 mg enkrat na dan/200 mg trikrat na dan)	AUC zidovudina ↓48% (indukcija UGT)	
ANTIPILEPTIKI		
fenobarbital/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Za priporočilo o prilagoditvi odmerjanja ni dovolj podatkov.
fenobarbital/zidovudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Obstaja možnost za rahlo znižanje plazemske koncentracije zidovudina preko indukcije UGT.	
fenitoin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Kontrolirajte koncentracijo fenitoina.
fenitoin/zidovudin	AUC fenitoina ↑↓	
valprojska kislina/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Zaradi maloštevilnih podatkov klinična pomembnost ni znana. Kontrolirajte glede znakov toksičnosti zidovudina (glejte poglavje 4.8).
valprojska kislina/zidovudin (250 mg ali 500 mg trikrat na dan/100 mg trikrat na dan)	AUC zidovudina ↑80% (zavrtje UGT)	
ANTIHIStAMINIKI (ANTAGONISTI HIStAMINSKIH RECEPTORJEV H1)		

ranitidin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Klinično pomembno medsebojno delovanje ni verjetno. Ranitidin se le delno odstrani z ledvičnim organskim kationskim transportnim sistemom.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ranitidin/zidovudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
cimetidin/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni. Klinično pomembno medsebojno delovanje ni verjetno. Cimetidin se le delno odstrani z ledvičnim organskim kationskim transportnim sistemom.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
cimetidin/zidovudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	
CITOTOKSIČNA ZDRAVILA		
kladribin/lamivudin	Medsebojno delovanje ni raziskano. <i>In vitro</i> lamivudin zavira znotrajcelično fosforilacijo kladribina in tako ustvarja možno tveganje za izgubo učinkovitosti kladribina v primeru kombinirane klinične uporabe. Tudi nekatere klinične ugotovitve potrjujejo možno medsebojno delovanje med lamivudinom in kladribinom.	Zato sočasna uporaba zdravila Lamivudin/zidovudin Accord in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
OPIOIDI		
metadon/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Zaradi maloštevilnih podatkov klinična pomembnost ni znana. Kontrolirajte glede znakov toksičnosti zidovudina (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov prilagoditev odmerka metadona ni verjetna; občasno se lahko zahteva retitracija metadona.
metadon/zidovudin (30 do 90 mg enkrat na dan/200 mg na 4 ure)	AUC zidovudina ↑43% AUC metadona ↔	
URIKOZURIKI		
probenecid/lamivudin	Študij medsebojnega delovanja zdravil ni.	Zaradi maloštevilnih podatkov klinična pomembnost ni znana. Kontrolirajte glede znakov toksičnosti zidovudina (glejte poglavje 4.8).
probenecid/zidovudin (500 mg štirikrat na dan/2 mg/kg trikrat na dan)	AUC zidovudina ↑106% (zavrtje UGT)	

Okrajšave: \uparrow = povečanje, \downarrow = zmanjšanje, \leftrightarrow = ni pomembne spremembe, AUC = površina pod krivuljo koncentracije po času, C_{max} = največja opažena koncentracija, CL/F = navidezni peroralni očistek

Opisano je bilo poslabšanje anemije zaradi ribavirina, če je bil zidovudin del sheme za zdravljenje HIV, čeprav natančni mehanizem tega ni razjasnjen. Sočasna uporaba ribavirina in zdravila Lamivudin/zidovudin Accord ni priporočljiva, ker obstaja večje tveganje anemije (glejte poglavje 4.4).

Razmisliti je treba o zamenjavi zdravila Lamivudin/zidovudin Accord v shemi ART, če je ta že vpeljana. To je še posebej pomembno pri bolnikih, ki imajo anamnezo anemije, izzvine z zidovudinom.

Tveganje neželenih učinkov na zidovudin lahko poveča tudi sočasno zdravljenje, zlasti akutno zdravljenje, s potencialno mielosupresivnimi zdravili (npr. sistemskim pentamidinom, dapsonom, pirimetaminom, kotrimoksazolom, amfotericinom, flucitozinom, ganciklovirjem, interferonom, vinkristinom, vinblastinom ali doksorubicinom). Če je sočasno zdravljenje z zdravilom Lamivudin/zidovudin Accord in katerim od teh zdravil potrebno, je treba posebej paziti na spremljanje delovanja ledvic in hematoloških parametrov ter v kolikor je potrebno, je treba odmerke enega ali več zdravil zmanjšati. Maloštevilni podatki kliničnih preskušanj ne kažejo bistveno večjega tveganja neželenih učinkov zidovudina s kotrimoksazolom (glejte informacije o medsebojnem delovanju zgoraj glede lamivudina in kotrimoksazola), aerosoliziranim pentamidinom, pirimetaminom in aciklovirjem pri odmerkih, ki se uporabljajo za profilakso.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kot splošno navodilo velja, da je treba upoštevati podatke na živalih, kot tudi izkušnje pri nosečnicah, kadar se odločamo o uporabi antiretrovirusnih učinkovin za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa na novorojenčka. Dokazano je bilo, da uporaba zidovudina pri nosečnicah in nadaljnje zdravljenje novorojenčkov zmanjša odstotek prenosa okužbe z virusom HIV z matere na otroka. Obsežni podatki o nosečnicah, ki so jemale lamivudin ali zidovudin, niso pokazali malformacijske toksičnosti (za vsakega več kot 3000 izidov po izpostavljenosti v prvem trimesečju, od tega več kot 2000 izidov po izpostavljenosti obema, lamivudinu in zidovudinu). Glede na omenjeno obsežno količino podatkov, malformacijsko tveganje pri ljudeh ni verjetno.

Učinkovini zdravila Lamivudin/zidovudin Accord lahko inhibirata replikacijo celične DNK in zidovudin se je izkazal za transplacentalno karcinogenega v eni študiji na živalih (glejte poglavje 5.3). Klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana.

Pri bolnicah, ki so hkrati okužene s hepatitisom, in prejemajo zdravilo, ki vsebuje lamivudin, npr. zdravilo Lamivudin/zidovudin Accord, ter zanosijo, je treba upoštevati možnost ponovitve hepatitisa po prenehanju uporabe lamivudina.

Moteno delovanje mitohondrijev: dokazano je, da nukleozidni in nukleotidni analogi in vitro in in vivo v različni meri okvarijo mitohondrije. Opisani so primeri motenega delovanja mitohondrijev pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili in utero in/ali po rojstvu izpostavljeni nukleozidnim analogom (glejte poglavje 4.4)

Dojenje

Tako lamivudin kot zidovudin se izločata v materino mleko v koncentracijah, ki so podobne tistim ugotovljenim v serumu.

Glede na podatke pri več kot 200 parih mater in otrok, zdravljenih zaradi okužbe HIV, je koncentracija

lamivudina v serumu dojenčkov mater, zdravljenih zaradi okužbe s HIV, zelo majhna (manj kot 4 % koncentracije v materinem serumu) in se progresivno zmanjša do nezaznavne ravni, ko dojenček doseže 24 tednov starosti. O varnosti lamivudina, uporabljenih pri dojenčkih, mlajših od treh mesecev, ni podatkov.

Po uporabi enkratnega odmerka 200 mg zidovudina pri ženskah, okuženih s HIV, je bila povprečna koncentracija zidovudina v materinem mleku in serumu podobna.

Priporočljivo je, da matere, ki so okužene z virusom HIV, v nobenem primeru ne dojijo svojih otrok in se tako izognejo eni od možnosti za prenos virusa HIV na otroka.

Plodnost

V študijah na podganjih samcih in samicah niso ne za zidovudin in ne za lamivudin ugotovili, da bi škodljivo vplivala na plodnost. Podatkov o njunem vplivu na plodnost žensk ni.

Pri moških ni bilo ugotovljeno, da bi zidovudin vplival na število, morfologijo ali gibljivost semenčic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

O neželenih učinkih so poročali tako med zdravljenjem bolezni HIV z lamivudinom in zidovudinom posamezno kot tudi med zdravljenjem s kombinacijo obeh. Za mnoge od teh učinkov ni povsem jasno, ali so povezani z lamivudinom ali zidovudinom, s katerim izmed številnih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje okužbe z virusom HIV ali pa so posledica samega osnovnega bolezenskega procesa.

Ker zdravilo Lamivudin/zidovudin Accord vsebuje lamivudin in zidovudin, lahko pričakujemo vrsto in resnost neželenih učinkov, ki so značilni za zdravljenje s posameznim zdravilom lamivudina ali zidovudina. O povečanju toksičnosti zaradi sočasne uporabe obeh učinkovin ni podatkov.

Pri uporabi zidovudina – zaradi česar je pri uporabi zdravila Lamivudin/zidovudin Accord mogoče pričakovati enake učinke – so poročali o primerih laktacidoze, včasih s smrtnim izidom, navadno v povezavi s hudo hepatomegalijo in steatozo jeter (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje z zidovudinom je povezano z izgubo podkožnega maščevja, ki je najbolj opazno na obrazu, udih in zadnjici. Bolnike, ki prejemajo zdravilo Lamivudin/zidovudin Accord, je treba pogosto pregledovati in vprašati po znakih lipoatrofije. V primeru razvoja lipoatrofije se ne sme nadaljevati zdravljenja z zdravilom Lamivudin/zidovudin Accord (glejte poglavje 4.4).

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - "*combination antiretroviral therapy*") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Opisan je bil tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti dogodki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana, saj je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov (glejte poglavje 4.4).

Lamivudin:

V nadaljevanju navajamo neželene učinke, za katere obstaja vsaj najmanjša možnost, da so povezani z zdravljenjem s to učinkovino; razvrščeni so po telesnih sistemih, organih in po absolutni pogostnosti. Pogostnost je definirana z izrazi zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Občasni	nevtropenija in anemija (obe občasno v hudi obliki, trombocitopenija)
	Zelo redki	čista aplazija rdečih krvnih celic
Presnovne in prehranske motnje	Zelo redki	laktacidoza
Bolezni živčevja	Pogosti	glavobol, nespečnost
	Zelo redki	periferna nevropatija (ali parestezija)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Pogosti	kašelj, nosni simptomi
Bolezni prebavil	Pogosti	navzea, bruhanje, bolečine ali krči v trebuhu, diareja
	Redki	pankreatitis, povišana raven serumske amilaze
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	prehodno zvišane ravni jetrnih encimov (AST, ALT)
	Redki	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	kožni izpuščaj, alopecija
	Redki	angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	artralgiya, mišične okvare
	Redki	rabdomioliza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	utrujenost, splošno slabo počutje, vročica

Zidovudin:

Profil neželenih učinkov je bil podoben pri odraslih in mladostnikih. Najresnejši neželeni učinki vključujejo anemijo (ki utegne zahtevati transfuzije), nevtropenijo in levkopenijo. Pogosteje so se pojavile pri dajanju višjih odmerkov (1200 – 1500 mg/dan) in pri bolnikih v napredovalem obdobju bolezni (zlasti če so imeli že pred začetkom zdravljenja zmanjšano zalogo kostnega mozga), še posebej pa pri bolnikih, pri katerih je bilo število celic CD4 manjše od $100/\text{mm}^3$ (glejte poglavje 4.4).

Incidenca nevtropenije je bila večja tudi pri bolnikih, pri katerih je bilo število nevtrofilcev ali koncentracija hemoglobina in vitamina B₁₂ v serumu nizka že pred začetkom zdravljenja z zidovudinom.

V nadaljevanju navajamo neželene učinke, za katere obstaja vsaj najmanjša možnost, da so povezani z zdravljenjem s to učinkovino; razvrščeni so po telesnih sistemih, vrsti organa in po absolutni pogostnosti. Pogostnost je definirana z izrazi zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/1.0000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	anemija, nevtropenija in levkopenija
	Občasni	trombocitopenija in pancitopenija (s hipoplazijo kostnega mozga)
	Redki	čista aplazija rdečih krvnih celic
	Zelo redki	aplastična anemija
Presnovne in prehranske motnje	Redki	laktacidoza v odsotnosti hipoksemije, anoreksija
<u>Psihiatrične motnje</u>	Redki	anksioznost in depresija
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Pogosti	omotičnost
	Redki	nespečnost, parestezija, dremavost, zmanjšana sposobnost koncentracije, krči
Srčne bolezni	Redki	kardiomiopatija
Bolezni dihal, prsnega koša in	Občasni	dispneja

mediastinalnega prostora	Redki	kašelj
<u>Bolezni prebavil</u>	Zelo pogosti	navzea
	Pogosti	bruhanje, bolečine v trebuhu in diareja
	Občasni	napenjanje
	Redki	pigmentacija ustne sluznice, motnje v okušanju in dispepsija, pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Pogosti	zvišane ravni jetrnih encimov in bilirubina v krvi
	Redki	obolenja jeter, kot npr. huda hepatomegalija s steatozo
Bolezni kože in podkožja	Občasni	kožni izpuščaj in pruritus
	Redki	pigmentacija nohtov in kože, urtikarija in znojenje
<u>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</u>	Pogosti	mialgija
	Občasni	miopatija
<u>Bolezni sečil</u>	Redki	pogosto uriniranje
<u>Motnje reprodukcije in dojk</u>	Redki	ginekomastija
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	Pogosti	splošno slabo počutje
	Občasni	vročica, splošne bolečine in astenija
	Redki	mrzlica, bolečine v prsih in sindrom, podoben influenci

Podatki, zbrani tako v s placebom nadzorovanih raziskavah, kot v odprtih raziskavah, kažejo, da se pogostnost navzeje in drugih pogosteje omenjenih kliničnih neželenih učinkov s časom vztrajno zmanjšuje v prvih tednih zdravljenja z zidovudinom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke,

Sektor za farmakovigilanco,
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (8) 2000 500
 Faks: +386 (8) 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem lamivudina/zidovudina so omejene. Po akutnem zaužitju prevelikega odmerka zidovudina ali lamivudina niso poročali o specifičnih simptomih ali znakih, razen tistih, ki so navedeni kot neželeni učinki. Smrtnih primerov ni bilo in vsi bolniki so okrevali.

V primeru zaužitja prevelikega odmerka je potrebno pri bolniku redno preverjati znake toksičnosti (glejte poglavje 4.8), ter po potrebi pričeti s standardnim podpornim zdravljenjem. Ker se lamivudin dializira, bi se za odpravljanje posledic zaužitja prevelikega odmerka lahko poslužili kontinuirane hemodialize, čeprav tega niso preučevali. Kot kaže, imata hemodializa in peritonealna dializa omejen učinek na izločanje zidovudina, vendar pospešujeta izločanje glukuronidnega presnovka. Podrobnejši podatki so v posameznih navodilih za predpisovanje lamivudina in zidovudina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, Zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije; Oznaka ATC: J05AR01

Mehanizem delovanja

Lamivudin in zidovudin sta nukleozidna analoga, ki učinkujeta proti virusu humane imunske pomanjkljivosti (HIV). Poleg tega lamivudin učinkuje tudi proti virusu hepatitisa B (HBV). Obe zdravili se znotrajcelično presnavljata v svoji aktivni obliki, lamivudin 5'-trifosfat (TP) oziroma zidovudin 5'-TP. Njun glavni način učinkovanja je prekinitev verige pri virusni reverzni transkripciji. Lamivudin-TP in zidovudin-TP delujeta kot selektivna zaviralca *in vitro* replikacije virusov HIV-1 in HIV-2; lamivudin učinkuje tudi na klinične izolate virusa HIV, ki so odporni na zidovudin. Antagonističnih učinkov z lamivudinom in drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami (preskušane učinkovine: abakavir, didanozin in nevirapin) niso zaznali *In vitro*. Antagonističnih učinkov z zidovudinom in drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami (preskušane učinkovine: abakavir, didanozin in interferon- α) niso zaznali *In vitro*.

Rezistenca

Odpornost virusa HIV-1 na lamivudin je povezana s pojavom spremembe aminokislinske M184V blizu aktivnega mesta virusne reverzne transkriptaze (RT). Ta različica se pojavi tako *in vitro* kot pri bolnikih, okuženih z virusom HIV-1, ki jih zdravimo s protiretrovirusnimi zdravili, ki vključujejo lamivudin. Mutanti M184V kažejo močno zmanjšano občutljivost na lamivudin in tudi zmanjšano zmožnost virusne replikacije *in vitro*. *In vitro* raziskave kažejo, da lahko virusni izolati, neobčutljivi na zidovudin, razvijejo občutljivost na zidovudin, če istočasno razvijejo neobčutljivost na lamivudin. Vendar pa klinična relevantnost teh odkritij za zdaj še ni dodobra raziskana.

In vitro pridobljeni podatki nakazujejo, da se pri nadaljevanju uporabe lamivudina v protiretrovirusnem režimu zdravljenja kljub razvoju M184V lahko ohrani rezidualno protiretrovirusno delovanje (verjetno zaradi okvare virusa). Klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Razpoložljivi klinični podatki so zelo omejeni in ne omogočajo zanesljivih zaključkov na tem področju. V vsakem primeru ima uvedba zdravljenja z NRTI, proti katerim virus ni odporen, prednost pred nadaljnjo uporabo lamivudina. Nadaljevanje zdravljenja z lamivudinom kljub mutaciji M184V pride v poštev samo v primerih, ko drugih učinkovitih NRTI ni na voljo.

Navzkrižna odpornost, ki jo prenaša M184V RT, je omejena na skupino protiretrovirusnih učinkovin, imenovanih nukleozidni zaviralci. Zidovudin in stavudin ohranita protiretrovirusno aktivnost na virus HIV-1, ki je odporen na lamivudin. Abakavir ohranja protiretrovirusno delovanje proti virusu HIV-1, ki je odporen na lamivudin in ima le mutacijo M184V. Mutant M184V RT kaže < 4-kratno zmanjšanje občutljivosti za didanozin; klinični pomen teh ugotovitev ni znan. Testiranje občutljivosti *in vitro* ni standardizirano in rezultati se glede na metodološke dejavnike lahko spreminjajo.

Lamivudin izkazuje *in vitro* nizko citotoksičnost do limfocitov v perifernem krvnem obtoku, do dozorelih limfocitov, do celičnih linij monocitov-makrofagov ter do vrste progenitorskih celic kostnega mozga. Odpornost na analoge timidina (med katere sodi tudi zidovudin) je nadrobno opisana in se kaže kot postopna akumulacija do šestih specifičnih mutacij reverzne transkriptaze virusa HIV, in sicer na kodonih 41, 67, 70, 210, 215 in 219. Virusi s pomočjo kombinacije mutacij na kodonih 41 in 215 ali z akumulacijo najmanj štirih od šestih mutacij pridobijo fenotipsko odpornost na analoge timidina. Te mutacije timidinovih analogov same po sebi ne povzročajo visoke stopnje navzkrižne odpornosti na kateri koli drugi nukleozid, kar dovoljuje naknadno uporabo katerega koli drugega zaviralca reverzne transkriptaze.

Pri navzkrižni rezistenci na več zdravil opažamo dva vzorca mutacij, ki imata za posledico fenotipsko odpornost na AZT (zidovudin), pa tudi na druge NRTI: za prvega so značilne mutacije reverzne transkriptaze virusa HIV na kodonih 62, 75, 77, 116 in 151, drugi pa je povezan z mutacijo T69S in vrivanjem 6-baznih parov na istem položaju. Oba opisana vzorca mutacij, ki vodita v navzkrižno rezistenco močno omejujeta bodoče terapevtske možnosti.

Klinične izkušnje

V kliničnih preskušanjih se je pokazalo, da lamivudin v kombinaciji z zidovudinom zmanjšuje obremenitev z virusom HIV-1 in povečuje število celic CD4. Rezultati kažejo, da lamivudin v kombinaciji z zidovudinom signifikantno zmanjšuje tveganje za napredovanje bolezni in smrtnost.

Lamivudin in zidovudin se veliko uporabljata v kombinirani protiretrovirusni terapiji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili iste skupine (nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze) ali v kombinaciji s protiretrovirusnimi zdravili iz drugih skupin (zaviralci proteaz, PI; nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze).

Protiretrovirusna terapija z več zdravili, ki vključuje lamivudin, se je izkazala za uspešno pri bolnikih, ki še niso bili deležni protiretrovirusne terapije, kot tudi pri bolnikih okuženih z virusi, ki vsebujejo mutacije M184V.

Izsledki kliničnih raziskav kažejo, da lamivudin skupaj z zidovudinom pri bolnikih, ki še niso bili deležni protiretrovirusne terapije, zakasni pojav izolatov, odpornih na zidovudin. Pri posameznikih, ki jemljejo lamivudin in zidovudin skupaj z drugimi protiretrovirusnimi zdravili ali brez njih, in pri katerih je navzoča M184V mutanta virusa, prav tako pride do zakasnitve pojava mutacij, ki povzročijo rezistenco na zidovudin in stavudin (mutacije analogov timidina; TAM).

Odnos med *in vitro* občutljivostjo virusa HIV na lamivudin in zidovudin ter kliničnim odzivom na zdravljenje z lamivudinom/zidovudinom še preučujejo.

Ugotovili so, da je lamivudin pri odmerku 100 mg enkrat dnevno učinkovit tudi za zdravljenje odraslih bolnikov s kronično infekcijo z virusom hepatitisa B (za podrobnosti iz kliničnih raziskav glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Lamivudin 100 mg). Vendar pa se je za zdravljenje infekcij z virusom HIV izkazal kot učinkovit edino dnevni odmerek lamivudina v višini 300 mg (v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili).

Učinkov lamivudina pri bolnikih z virusom HIV, ki so sočasno okuženi z virusom HBV, niso posebej preučevali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Lamivudin in zidovudin se dobro absorbirata iz gastrointestinalnega trakta. Biološka uporabnost peroralnega lamivudina se običajno giblje med 80 in 85 %, zidovudina pa med 60 in 70 %.

Lamivudin/zidovudin so v raziskavi bioekvivalentnosti primerjali s 150 mg tabletami lamivudina in 300 mg tabletami zidovudina, ki so jih bolniki jemali skupaj. Prav tako so proučevali učinek hrane na hitrost in obseg absorpcije. Rezultati so pokazali, da je lamivudin/zidovudin bioekvivalenten 150 mg odmerku lamivudina in 300 mg odmerku zidovudina danih v ločenih tabletah, če ju bolniki vzamejo na tešče.

Po zaužitju enkratnega odmerka lamivudina/zidovudina so pri zdravih prostovoljcih srednje (CV) vrednosti C_{max} lamivudina znašale 1,6 µg/ml (32 %) in zidovudina 2,0 µg/ml (40 %), pripadajoče vrednosti površine pod krivuljo (AUC) pa so bile 6,1 µg h/ml (20 %) oziroma 2,4 µg h/ml (29 %). Srednja vrednost (razpon) t_{max} lamivudina je bila 0,75 ure (0,50 - 2,00), zidovudina pa 0,50 ure (0,25 - 2,00). Obseg absorpcije (AUC_{∞}) lamivudina in zidovudina in ocene razpolovnih časov po aplikaciji lamivudina/zidovudina s hrano so bile podobne kakor pri aplikaciji na tešče, čeprav se je hitrost absorpcije (C_{max} , t_{max}) zmanjšala. Na osnovi teh podatkov se lahko lamivudin/zidovudin vzame s hrano ali brez nje.

Pri uporabi zdrobljenih tablet v manjši količini redke hrane ali tekočine vpliva na farmacevtsko kakovost in s tem na klinično učinkovitost ne pričakujemo. Ta zaključek temelji na fizikalno-kemijskih in farmakokinetičnih podatkih ter predpostavki, da bolnik tableto zdrobi in jo nato v celoti doda redki hrani ali tekočini ter takoj zaužije.

Porazdelitev

Raziskave intravenskega lamivudina in zidovudina so pokazale, da znaša njun srednji navidezni volumen porazdelitve 1,3 l/kg za lamivudin oziroma 1,6 l/kg za zidovudin. Lamivudin izkazuje linearno farmakokinetiko v terapevtskem razponu odmerjanja in se le omejeno veže na glavni plazemski protein albumin (<36 % serumskega albumina *in vitro*). Obseg vezave na plazemske proteine znaša pri zidovudinu od 34 do 38 %. Interakcije, ki bi obsegale izpodrivanje z vezavnih mest pri zdravilu Lamivudin/zidovudin Accord, niso pričakovane.

Podatki kažejo, da lamivudin in zidovudin prehajata v centralni živčni sistem (CŽS) in dosežeta cerebrospinalno tekočino (CST). Srednje vrednosti razmerja koncentracij CST/serum lamivudina in zidovudina so znašale približno 0,12 za lamivudin oziroma 0,5 za zidovudin, 2 do 4 ure po peroralni aplikaciji. Dejanski obseg penetracije lamivudina v CŽS in korelacija s klinično učinkovitostjo nista znana.

Biotransformacija

Presnova lamivudina le v manjši meri prispeva k njegovemu izločanju. Lamivudin se v glavnem izloča preko ledvic v nespremenjeni obliki. Verjetnost presnovnih interakcij z drugimi zdravili je majhna zaradi majhnega obsega jetrne presnove (5 do 10 %) in majhne vezave na plazemske proteine.

Zidovudin 5'-glukuronid je glavni presnovek zidovudina v plazmi in v urinu, nanj odpade približno 50 – 80 % apliciranega odmerka, ki se izloči preko ledvic. 3'-amino-3'-deoksitimidin (AMT) so identificirali kot presnovek zidovudina, ki se tvori po intravenski aplikaciji.

Izločanje

Opazovan eliminacijski razpolovni čas lamivudina znaša 5 do 7 ur. Srednja vrednost sistemskega očistka lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, pri čemer glavni delež odpade na ledvični očistek (>70 %), ki poteka preko organskega kationskega transportnega sistema. Raziskave pri bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic so pokazale, da nenormalno delovanje ledvic vpliva na izločanje lamivudina. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom ≤ 50 ml/min je potrebno odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

V raziskavah z intravenskim zidovudinom je bil njegov srednji končni razpolovni čas v plazmi 1,1 ure, srednji sistemski očistek pa 1,6 l/h/kg. Ledvični očistek zidovudina ocenjujejo na 0,34 l/h/kg, kar kaže na glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo v ledvicah. Pri bolnikih z napredovalo odpovedjo ledvic so koncentracije zidovudina povišane.

Farmakokinetika pri otrocih

Pri otrocih, starejših od 5-6 mesecev, je farmakokinetični profil zidovudina podoben farmakokinetičnemu profilu pri odraslih. Zidovudin se dobro absorbira iz črevesa. Biološka uporabnost se je pri vseh proučevanih odmerkih pri odraslih in otrocih gibala v razponu od 60 do 74 %, srednja vrednost je bila 65 %. Pri uporabi zidovudina (v obliki raztopine) v odmerku 120 mg/m² telesne površine je bila največja koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{ssmax}) 4,45 μ M (1,19 μ g/ml), pri uporabi zidovudina v odmerku 180 mg/m² telesne površine pa 7,7 μ M (2,06 μ g/ml). Pri odmerku 180 mg/m² štirikrat na dan je bila pri otrocih dosežena podobna sistemska izpostavljenost (24-urni AUC 40,0 ur μ M ali 10,7 ur μ g/ml) kot pri odmerku 200 mg šestkrat na dan pri odraslih (40,7 ur μ M ali 10,9 ur μ g/ml).

Pri šestih z virusom HIV okuženih otrocih, starih od 2 do 13 let, so vrednotili plazemsko farmakokinetiko zidovudina pri uporabi zidovudina v odmerku 120 mg/m² trikrat na dan in pri uporabi odmerka 180 mg/m² dvakrat na dan. Kaže, da je sistemska plazemska izpostavljenost (dnevni AUC in C_{max}) pri režimu odmerjanja dvakrat na dan enaka kot pri uporabi enakega skupnega dnevnega odmerka v obliki treh deljenih odmerkov [Bergshoeff, 2004].

Pri otrocih je farmakokinetika lamivudina na splošno podobna kot pri odraslih. Vendar pa je pri otrocih, mlajših od 12 let, absolutna biološka uporabnost (približno 55-65 %) manjša. Razen tega so pri mlajših otrocih večje tudi vrednosti sistemskega očistka, vendar pa se s starostjo zmanjšujejo in se pri starosti 12 let približajo vrednostim pri odraslih. Zaradi teh razlik je priporočljivi odmerek lamivudina pri otrocih (starejših od treh mesecev s telesno maso manjšo od 30 kg) 4 mg/kg dvakrat na

dan. Takšen odmerek zagotavlja povprečno vrednost AUC_{0-12} v razponu od približno 3.800 do 5.300 ng.h/ml. Najnovejše ugotovitve kažejo, da je izpostavljenost pri otrocih, mlajših od 6 let, lahko za približno 30 % manjša od izpostavljenosti pri drugih starostnih skupinah. Trenutno še pričakujemo nadaljnje podatke o teh izsledkih, vendar pa sedanji razpoložljivi podatki ne kažejo, da bi bil lamivudin pri tej starostni skupini manj učinkovit.

Farmakokinetika med nosečnostjo

Farmakokinetika lamivudina in zidovudina je podobna kot pri ženskah, ki niso noseče.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinki lamivudina in zidovudina v kombinaciji, ki imajo klinični pomen so anemija, nevtropenija in levkopenija.

Mutagenost in karcinogenost

Niti lamivudin niti zidovudin v poskusih z bakterijami nista pokazala mutagenosti, vendar pa, skladno z drugimi nukleozidnimi analogi, inhibirata replikacijo celične DNK v *in vitro* testih na celicah sesalcev, kot so celice mišjega limfoma.

Lamivudin pri odmerkih, ki so dali 40- do 50-krat večje plazemske koncentracije od terapevtskih, *in vivo* ni pokazal nobenega genotoksičnega delovanja. Zidovudin, v ponavljajočih odmerkih peroralno apliciran mišim v okviru mikronukleusnega testa, je imel klastogene učinke. Pri bolnikih z AIDS-om, ki se zdravijo z zidovudinom, so v limfocitih iz periferne krvi opazili večje število lomov kromosomov.

Pilotna raziskava je pokazala, da se zidovudin vgradi v jedrno DNA levkocitov pri odraslih, vključno pri nosečnicah, ki jemljejo zidovudin za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1 ali za preprečitev prenosa virusa z matere na otroka. Zidovudin se je vgradil tudi v DNA levkocitov iz popkovnice otrok, katerih matere so zdravili z zidovudinom. V raziskavah genotoksičnosti preko placent so na opicah primerjali zidovudin sam s kombinacijo zidovudina in lamivudina v odmerkih, kakršnim so izpostavljeni ljudje. Raziskava je pokazala, da je pri fetusih, ki so bili *in utero* izpostavljeni kombinaciji prišlo do obširne vgraditve nukleozidnih analogov DNA v več organov fetusa in večjega skrajšanja telomer, kot pri tistih, ki so bili izpostavljeni samo zidovudinu. Klinični pomen tega odkritja še ni pojasnjen.

Morebitnega karcinogenega potenciala kombinacije lamivudina z zidovudinom še niso proučili.

V raziskavah karcinogenosti dolgoročne peroralne uporabe pri podganah in miših lamivudin ni pokazal karcinogenega potenciala.

V raziskavah karcinogenosti peroralne uporabe zidovudina na miših in podganah so opazili pozni pojav tumorjev vaginalnega epitela. Nadaljnja raziskava intravaginalne karcinogenosti je potrdila hipotezo, da so vaginalni tumorji posledica dolgoročne lokalne izpostavljenosti vaginalnega epitela samic glodavcev visokim koncentracijam nemetaboliziranega zidovudina v urinu. Pri obeh vrstah živali obeh spolov niso opazili drugih z zidovudinom povezanih tumorjev.

Razen tega so na miših izvedli še dve raziskavi transplacentalne karcinogenosti. V prvi raziskavi, ki jo je izvedel ameriški Nacionalni inštitut za rakave bolezni so brejim mišim od 12. do 18. dne brejosti dajali maksimalne tolerabilne odmerke zidovudina. Eno leto po kotitvi je pri tistem delu podmladka, ki je bil izpostavljen največjim odmerkom (420 mg/kg/končne telesne teže ob skotitvi), prišlo do pogostejšega pojava tumorjev na pljučih, jetrih in ženskih reproduktivnih organih.

V drugi raziskavi so mišim v obdobju 24 mesecev dajali zidovudin v odmerkih po 40 mg/kg, s prenatalnim začetkom izpostavljenosti od 10. dne starosti zarodka dalje. Edine posledice uživanja

zdravila so bili pozno nastali tumorji vaginalnega epitela, ki so se pojavljali približno enako pogosto in ob enakem času kot tumorji v standardni raziskavi peroralne karcinogenosti. Tako druga raziskava ni pokazala, da bi zidovudin deloval kot transplacentalni karcinogen.

Ker klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana, ti podatki kažejo na to, da pri človeku potencialna klinična korist prevlada nad tveganjem zaradi karcinogenosti.

Raziskave reproduktivne toksičnosti, v katerih so dajali lamivudin brejim kunčicam, so že v relativno nizkih sistemskih koncentracijah, primerljivih s tistimi, ki jih dosegamo pri človeku, pokazale zvišano število zgodnjih smrti zarodkov, v nasprotju s podganami, kjer ni bilo zvišanja celo pri zelo visoki sistemski izpostavljenosti. Zidovudin je imel na obe vrsti živali podoben učinek, vendar le pri izredno visoki sistemski izpostavljenosti učinkovini. V raziskavah na živalih lamivudin ni pokazal teratogenih učinkov. Pri odmerkih, ki so za brejo podgano toksični je v fazi organogeneze zidovudin povzročil porast incidence malformacij, pri nižjih odmerkih pa pri zarodkih niso opazili nobenih nenormalnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

celuloza, mikrokristalna
natrijev karboksimetilškrob (tip A)
magnezijev stearat

Filmska obloga tablete:

titanov dioksid (E171)
hipromeloza
makrogol
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVdC z aluminjsko prekrivno folijo v škatlah s po 60, 120 in 200 tabletami.

Pakiranje v plastenki iz polietilena visoke gostote (HDPE) s po 60 in 500 (bolnišnično pakiranje) filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih navodil.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/18/02447/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

23.5.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.03.2019