

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 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

Tabletki powlekane.

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 leczniczego Lazivir to 1 tabletki dwa razy na dobę.

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

*Dzieci o masie ciała od 14 kg do 21 kg:* zalecaną doustną dawką produktu leczniczego 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 leczniczego 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  $\leq 50$  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. Jednak może zajść konieczność zmiany dawkowania zydowudyny u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, dlatego zaleca się podawanie im lamiwudyny i zydowudyny w postaci oddzielnych produktów. Lekarze powinni zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

*Zmiana dawkowania u pacjentów z hematologicznymi objawami niepożądanymi* Zmiana dawkowania zydowudyny może być konieczna w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zmniejszy się poniżej 9,0 g/dl (5,9 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 leczniczego Lazivir nie jest wówczas możliwe, zalecane jest podawanie lamiwudyny i zydowudyny jako oddzielnych produktów. Lekarze powinni zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

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

#### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

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

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

Należy unikać stosowania stawudyny 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, zmniejszyło 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 leczniczym 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 leczniczym Lazivir u pacjentów wystąpi ciężka niedokrwistość lub supresja szpiku lub u pacjentów, u których przed leczeniem stwierdzono zahamowanie czynności szpiku, np. stężenie hemoglobiny  $<9$  g/dl (5,59 mmol/l) lub liczba granulocytów obojętnochłonnych  $<1,0 \times 10^9/l$  (patrz punkt 4.2). Jeżeli odpowiednie dobranie dawki produktu Lazivir nie będzie możliwe, wówczas należy zastosować zydowudynę i lamiwudynę jako oddzielne produkty. Lekarze powinni zapoznać się z dostępną oddzielnie informacją o każdym z leków.

*Zapalenie trzustki.* Notowano pojedyncze przypadki zapalenia trzustki u pacjentów leczonych lamiwudyną i zydowudyną. Jednak nie jest jasne, czy spowodowane to było przeciwretrowirusowym leczeniem, czy też wynikało z przebiegu choroby HIV. Stosowanie produktu leczniczego 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.

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 jakiegokolwiek 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 nukleotydydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów. 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 nukleotydydów, 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 przeciwretrowirusowej w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu wirusa HIV z matki na dziecko.

*Lipodystrofia.* Skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe 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 przeciwretrowirusowego 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 przeciwretrowirusowej (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. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta

(reaktywacji immunologicznej); jednakże zgłaszany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

*Choroby wątroby.* 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 zawierającej 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.

Produktu leczniczego Lazivir nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi zawierającymi lamiwudynę ani z produktami leczniczymi zawierającymi emtrycyabinę.

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

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

Zydowudyna jest metabolizowana głównie przez enzymy UGT; jednoczesne stosowanie induktorów lub inhibitorów enzymów UGT może zmieniać narażenie na zydowudynę. Lamiwudyna jest wydalana przez nerki. Aktywne wydzielanie nerkowe lamiwudyny do moczu dobywa się przy udziale nośników kationów organicznych (ang.: OCTs – organic cation transporters); jednoczesne podawanie

lamiwudyny z inhibitorami OCT lub z lekami nefrotoksycznymi może zwiększać narażenie na lamiwudynę.

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

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

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

<b>LEKI PRZECIWZAKAŹNE</b>		
Atowakwon/Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane.
Atowakwon/Zydowudyna (750 mg dwa razy na dobę z posiłkami/200 mg trzy razy na dobę)	Zydowudyna AUC ↑33% Atowakwon AUC ↔	
Klarytromycyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Oddzielne podanie produktu Lazivir i klarytromycyny w odstępie przynajmniej 2 godzin.
Klarytromycyna/Zydowudyna (500 mg dwa razy na dobę/100 mg co 4 godziny)	Zydowudyna AUC ↓12%	
Trimetoprim/sulfametoksazol (Ko-trimoksazol)/Lamiwudyna (160 mg/800 mg raz na dobę przez 5 dni/300 mg w dawce pojedynczej)	Lamiwudyna: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksazol: AUC ↔  (Zahamowanie aktywności nośnika kationów organicznych)	Nie ma potrzeby dostosowania dawki, chyba że pacjent ma niewydolność nerek (patrz punkt 4.2).  W razie zalecenia jednoczesnego podawania z ko-trimoksazolem pacjenci powinni być klinicznie obserwowani. Duże dawki trimetoprimu z sulfametoksazolem do leczenia zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) i toksoplazmozy nie były badane i należy unikać ich stosowania.
Trimetoprim/sulfametoksazol (Ko-trimoksazol)/Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków.	

<b>LEKI PRZECIWGRZYBICZE</b>		
Flukonazol/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Dostępne jedynie ograniczone

Flukonazol/Zydowudyna (400 mg raz na dobę/200 mg trzy razy na dobę)	Zydowudyna AUC ↑74% (hamowanie UGT)	dane, znaczenie kliniczne nie jest znane. Należy obserwować w celu wychwycenia objawów toksyczności zydowudyny (patrz punkt 4.8).
---	-------------------------------------	---

<b>LEKI PRZECIWPRAŃKOWE</b>		
Ryfampicyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Dane niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących zmiany dawkowania.
Ryfampicyna/Zydowudyna (600 mg raz na dobę/200 mg trzy razy na dobę)	Zydowudyna AUC ↓48% (indukcja UGT)	

<b>LEKI PRZECIWDRGAWKOWE</b>		
Fenobarbital/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Dane niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących zmiany dawkowania.
Fenobarbital/Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków.  Możliwe nieznaczne zmniejszenie stężenia zydowudyny w osoczu na drodze indukcji UGT.	
Fenytoina/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Należy obserwować stężenie fenytoiny.
Fenytoina/Zydowudyna	Fenytoina AUC ↑↓	
Kwas walproinowy/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane. Należy obserwować w celu wychwycenia objawów toksyczności zydowudyny (patrz punkt 4.8).
Kwas walproinowy/Zydowudyna (250 mg lub 500 mg trzy razy na dobę/100 mg trzy razy na dobę)	Zydowudyna AUC ↑80% (hamowanie UGT)	

<b>LEKI PRZECIWHISTAMINOWE (ANTAGONISTA HISTAMINOWEGO RECEPTORA H<sub>1</sub>)</b>		
Ranitydyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.  Klinicznie znaczące interakcje mało prawdopodobne. Ranitydyna tylko częściowo eliminowana przez nerkowy układ nośników kationów organicznych.	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Ranitydyna/Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków.	
Cymetydyna/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.  Klinicznie znaczące interakcje mało prawdopodobne. Cymetydyna tylko częściowo eliminowana przez nerkowy układ nośników kationów organicznych.	Nie ma konieczności dostosowania dawki.
Cymetydyna/Zydowudyna	Nie ma badań interakcji leków.	

<b>LEKI CYTOTOKSYCZNE</b>		
Kladrybina/Lamiwudyna	Nie badano interakcji.  <i>In vitro</i> lamiwudyna hamuje wewnątrzkomórkową	Dlatego jednoczesne stosowanie lamiwudyny z kladrybiną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

	fosforylację kladrybiny, co w warunkach klinicznych może prowadzić do utraty skuteczności kladrybiny stosowanej w skojarzeniu. Także niektóre objawy kliniczne potwierdzają możliwość występowania interakcji lamiwudyny z kladrybiną.	
<b>OPIOIDY</b>		
Metadon/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane. Należy obserwować w celu wychwycenia objawów toksyczności zydowudyny (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów, konieczność dostosowania dawki metadonu mało prawdopodobna; niekiedy może być konieczne ponowne dostosowanie dawki metadonu.
Metadon/Zydowudyna (30 do 90 mg raz na dobę/200 mg co 4 godziny)	Zydowudyna AUC ↑43% Metadon AUC ↔	

<b>LEKI ZWIĘKSZAJĄCE WYDALANIE KWASU MOCZOWEGO</b>		
Probenecyd/Lamiwudyna	Nie ma badań interakcji leków.	Dostępne jedynie ograniczone dane, znaczenie kliniczne nie jest znane. Należy obserwować w celu wychwycenia objawów toksyczności zydowudyny (patrz punkt 4.8).
Probenecyd/Zydowudyna (500 mg cztery razy na dobę/2 mg/kg mc. trzy razy na dobę)	Zydowudyna AUC ↑106% (hamowanie UGT)	

Skróty: ↑ = zwiększenie; ↓ = zmniejszenie; ↔ = brak znaczącej zmiany; AUC = powierzchnia pod krzywą stężenia w czasie.

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

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

Równoczesne leczenie, szczególnie leczenie ostrych stanów chorobowych, z zastosowaniem produktów leczniczych o potencjalnym działaniu nekrotycznym lub mielosupresyjnym (np. pentamidyny podawanej ogólnie, dapsonu, pirymetaminy, ko-trimoksazolu, amfoterycyny, flucytozyny, gancyklowiru, interferonu, winkrystyny, winblastyny i doksorubicyny), może również zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zydowudyny. W przypadku konieczności jednoczesnego podawania produktu 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.

Ograniczone dane z badań klinicznych nie wykazują istotnego zwiększenia ryzyka działań niepożądanych zydowudyny w przypadku jej jednoczesnego podawania z ko-trimoksazolem (patrz



powyżej informacja o interakcjach, odnosząca się do lamiwudyny i ko-trimoksazolu), pentamidyną w postaci aerozolu, pirymetaminą i acyklowirem w dawkach stosowanych w profilaktyce.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

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

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

Substancja czynna produktu Lazivir może hamować replikację DNA komórkowego. W jednym badaniu na zwierzętach zydowudyna była karcinogenem przezłożyskowym (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych obserwacji nie jest znane.

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

*Zaburzenia mitochondrialne.* W warunkach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i 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 (patrz punkt 4.4).

*Karmienie piersią.* Zarówno lamiwudyna, jak i zydowudyna są wydzielane do mleka kobiecego w stężeniach podobnych do występujących w surowicy. Z reguły zaleca się, aby matki zakażone wirusem HIV w żadnych okolicznościach nie karmiły piersią, aby uniknąć przeniesienia zakażenia HIV.

*Płodność.* W badaniach prowadzonych na samcach i samicach szczurów nie wykazano wpływu zydowudyny ani lamiwudyny na osłabienie płodności. Brak danych dotyczących wpływu na płodność u kobiet. Nie wykazano wpływu zydowudyny na liczbę, budowę czy ruchliwość plemników u mężczyzn.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

Ponieważ 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 stłuszczeniem 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 hipertriglicydemia, 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 niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa) w sytuacji poprawy czynności układu immunologicznego pacjenta (reaktywacji immunologicznej); jednakże czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one pojawić się wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

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

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

*Rzadko:* zapalenie wątroby

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Często:* wysypka, łysienie

*Rzadko:* obrzęk naczynioruchowy

### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

*Często:* bóle stawów, choroby mięśni

*Rzadko:* rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)

### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*Często:* zmęczenie, osłabienie, gorączka

## **Zydowudyna**

Profil reakcji niepożądanych jest podobny u dorosłych i u młodzieży. Do najcięższych 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 CD<sub>4</sub> jest mniejsza niż 100/mm<sup>3</sup> (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 B<sub>12</sub> 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 czerwonokrwinkowego

*Bardzo rzadko:* niedokrwistość aplastyczna

### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*Rzadko:* kwasica mleczanowa bez hipoksemii, brak łaknienia

### Zaburzenia psychiczne

*Rzadko:* niepokój i depresja

### Zaburzenia układu nerwowego

*Bardzo często:* bóle głowy

*Często:* zawroty głowy

*Rzadko:* bezsenność, parestezje, senność, otępienie, drgawki

### Zaburzenia serca

*Rzadko:* kardiomiopatia

### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

*Niezbyt często:* duszność

*Rzadko:* kaszel

#### Zaburzenia żołądka i jelit

*Bardzo często:* nudności

*Często:* wymioty, bóle brzucha i biegunka

*Niezbyt często:* wzdęcia

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

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Często:* 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.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

### **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.

## 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 przeciwwirusowej zawierającej lamiwudynę. Mutanty M184V wykazują znacznie zmniejszoną wrażliwość na lamiwudynę i zmniejszoną zdolność replikacji wirusa *in vitro*. Badania *in vitro* wykazują, że wyizolowane wirusy odporne na zydowudynę mogą stać się wrażliwe na zydowudynę, kiedy równocześnie nabędą oporności na lamiwudynę. Kliniczne znaczenie wyników tych badań nie zostało jednak dobrze określone.

Dane z badań *in vitro* zmierzają w kierunku świadczącym, że kontynuacja stosowania lamiwudyny, jako sposobu leczenia przeciwwirusowego, pomimo wystąpienia mutacji M184V, zapewnia szczątkową aktywność przeciwwirusową (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 przeciwwirusowych. Zydowudyna i stawudyna utrzymują swoje przeciwwirusowe działanie na odporne na lamiwudynę wirusy HIV-1. Abakawir zachowuje swoje działanie przeciwwirusowe na odporne 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 monocytów-makrofagowych i w stosunku do różnych komórek macierzystych szpiku. Oporność w stosunku do analogów tymidyny (jednym z nich jest zydowudyna) została dobrze określona i jest wywołana przez stopniową kumulację, aż do sześciu specyficznych

mutacji kodonów 41, 67, 70, 210, 215 i 219 odwrotnej transkryptazy HIV. Wirusy nabywają fenotypową oporność w stosunku do analogów tymidyny poprzez połączenie mutacji w kodonach 41 i 215 lub przez nagromadzenie co najmniej czterech z sześciu mutacji. Same mutacje analogów tymidyny nie powodują dużego stopnia oporności krzyżowej w stosunku do jakiegokolwiek innego nukleozydu, co umożliwia następnie zastosowanie jakiegokolwiek innego inhibitora odwrotnej transkryptazy.

Dwa rodzaje oporności wielolekowej, pierwszy cechujący się mutacjami w kodonach 62, 75, 77, 116 i 151 odwrotnej transkryptazy wirusa HIV i drugi, obejmujący mutację T69S wraz z wstawieniem 6 par zasad w tej samej pozycji, powodują fenotypową oporność w stosunku do AZT, jak również w stosunku do innych dopuszczonych do obrotu nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Każdy z tych dwu rodzajów mutacji oporności wielonukleozydowej poważnie ogranicza przyszłe opcje terapeutyczne.

### *Doświadczenia kliniczne*

W badaniach klinicznych lamiwudyna w połączeniu z zydowudyną powoduje zmniejszenie miana wirusa HIV-1 i wzrost liczby komórek CD<sub>4</sub>. 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 nieleczonych 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 zdrowym 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  $AUC_{\infty}$ ) 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).

#### Wydalenie

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 wydalenie lamiwudyny zmienia się w przypadku zaburzenia czynności nerek. Zmniejszenie dawek jest konieczne u pacjentów z klirensem kreatyniny  $\leq 50$  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 zydowudyny (w postaci roztworu) w dawce 120 mg/m<sup>2</sup> pc. i 180 mg/m<sup>2</sup> pc. C<sub>SSmax</sub> wynosiło odpowiednio 4,45 μM (1,19 μg/ml) i 7,7 μM (2,06 μg/ml). Podawanie u dzieci dawki 180 mg/m<sup>2</sup> pc. cztery razy na dobę powodowało podobne narażenie układowe (dobowe 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/m<sup>2</sup> pc. zydowudyny trzy razy na dobę, a następnie po zmianie dawki 180 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę oceniano parametry farmakokinetyczne zydowudyny w osoczu. Narażenie układowe (dobowe AUC i C<sub>max</sub>) 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 AUC<sub>0-12</sub> 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.

#### Mutagenność i rakotwórczość

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 przezłożyskowej



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 liczbę skróceń telomerów, niż w płodach narażonych na działanie samej zydowudyny. Kliniczne znaczenie wyników tych badań nie jest znane.

Nie badano potencjału rakotwórczego skojarzenia lamiwudyny z zydowudyną.

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

W badaniach rakotwórczości zydowudyny podawanej doustnie myszom i szczurom obserwowano występowanie późnych nowotworów nabłonkowych pochwy. Przeprowadzane następnie wewnątrzpochwowe badania rakotwórczości potwierdziły hipotezę, że nowotwory pochwy były wynikiem długotrwałego narażenia 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.

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

W badaniach toksycznego wpływu lamiwudyny na reprodukcję wykazano dowody zwiększania liczby wczesnych śmierci płodów u królików przy względnie małym narażeniu układowym, porównywalnym z uzyskiwanym u człowieka, ale nie u szczurów, nawet jeśli występowało u nich bardzo duże narażenie układowe. Zydowudyna miała podobne działanie na oba gatunki, ale tylko przy bardzo dużej ekspozycji układowej. Lamiwudyna nie była teratogenna w badaniach na zwierzętach. Zydowudyna podawana szczurom w okresie organogenezy w dawkach toksycznych dla matek, 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.

### 6.3 Okres ważności

3 lata.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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.

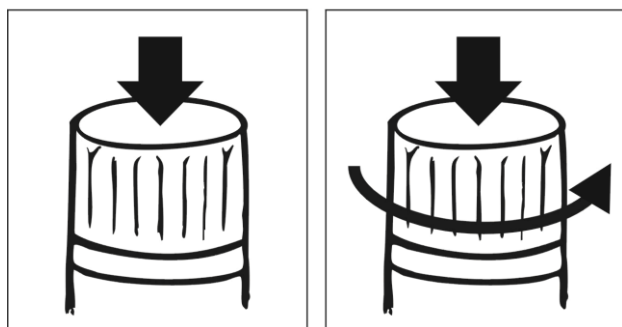
### 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

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 WCISNAĆ 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 S.A.  
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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

17420

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.10.2010 r.

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

01.07.2015 r.