

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lamivudină/Zidovudină Aurobindo 150 mg/300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține lamivudină 150 mg și zidovudină 300 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, în formă de capsulă modificată, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu o linie mediană adâncă între litera "J" și numărul "59", pe una dintre fețe și cu o linie mediană adâncă pe cealaltă față, cu dimensiuni de 17,2 mm X 8,15 mm. Linia mediană este pentru a diviza comprimatul în două doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lamivudină/Zidovudină Aurobindo este indicat în cadrul terapiei antiretrovirale combinate pentru tratarea infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic specializat în tratarea infecției cu HIV.

Lamivudină/Zidovudină Aurobindo poate fi administrat cu sau fără alimente.

Pentru a se asigura administrarea dozei întregi de medicament, comprimatul(ele) trebuie înghițit(e) întreg(i), fără a fi zdrobit(e). În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele, comprimatele pot fi sfărâmate și amestecate cu o cantitate mică de alimente semi-solide sau lichid, care trebuie înghițite imediat (vezi pct. 5.2).

Adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 30 kg: doza recomandată de Lamivudină/Zidovudină Aurobindo este de un comprimat de două ori pe zi.

Copii cu greutatea cuprinsă între 21 kg și 30 kg: doza recomandată de Lamivudină/Zidovudină Aurobindo este de jumătate de comprimat administrat oral dimineața și un comprimat întreg administrat oral seara.

Copii cu greutatea cuprinsă între 14 kg și 21 kg: doza recomandată Lamivudină/Zidovudină Aurobindo este de jumătate de comprimat administrat oral de două ori pe zi.

Schema de tratament pentru copiii cu greutatea cuprinsă între 14 kg și 30 kg s-a bazat inițial pe modelul farmacocinetic și a fost susținută de date provenite din studii clinice efectuate cu lamivudină și zidovudină, utilizate separat. Deoarece poate apărea o supraexpunere farmacocinetică la zidovudină, trebuie efectuată o monitorizare atentă privind siguranța la acești pacienți. În cazul apariției intoleranței gastro-intestinale, la pacienții cu greutatea de 21-30 kg poate fi utilizată o schemă de tratament alternativă, cu jumătate de comprimat administrat de trei ori pe zi, în încercarea de a îmbunătăți tolerabilitatea.

Comprimatele de Lamivudină/Zidovudină Aurobindo nu trebuie utilizate la copii cu greutate mai mică de 14 kg, deoarece doza nu poate fi ajustată corespunzător cu greutatea copilului. La acești pacienți, trebuie administrate lamivudină și zidovudină sub formă de medicamente separate, conform recomandărilor cu privire la doze ale acestor medicamente. Pentru acești pacienți și pentru pacienții care au dificultăți în înghițirea comprimatelor, sunt disponibile lamivudină și zidovudină sub formă de soluții orale.

Pentru situațiile în care este necesară întreruperea terapiei cu una dintre substanțele active din compoziția Lamivudină/Zidovudină Aurobindo sau reducerea dozelor, sunt disponibile lamivudină și zidovudină ca medicamente separate, sub formă de comprimate/capsule și soluție orală.

Insuficiență renală: concentrațiile plasmatiche de lamivudină și zidovudină sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală din cauza scăderii clearance-ului (vezi pct.4). De aceea, deoarece poate fi necesară ajustarea dozelor acestor medicamente, la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei 30 mL/min) se recomandă administrarea de lamivudină și zidovudină sub formă de medicamente separate. Medicii trebuie să consulte informațiile individuale de prescriere a acestor medicamente.

Insuficiență hepatică: datele limitate de la pacienții cu ciroză sugerează că la pacienții cu insuficiență hepatică poate apărea acumularea de zidovudină, din cauza scăderii procesului de glucuroconjugare. Datele obținute de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă evidențiază faptul că farmacocinetica lamivudinei nu este afectată semnificativ de către disfuncția hepatică. Cu toate acestea, deoarece poate fi necesară ajustarea dozelor de zidovudină, la pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea de lamivudină și zidovudină sub formă de medicamente separate. Medicii trebuie să consulte informațiile individuale de prescriere a acestor medicamente.

Ajustarea dozelor la pacienții cu reacții adverse hematologice: poate fi necesară ajustarea dozelor de zidovudină în cazul scăderii concentrației de hemoglobină sub 9 g/dl sau 5,59 mmol/l sau în cazul scăderii numărului de neutrofile sub $1,0 \times 10^9/L$ (vezi pct. 4.3 și 4.4). Deoarece nu este posibilă ajustarea dozelor de Lamivudină/Zidovudină Aurobindo, trebuie utilizate lamivudină și zidovudină sub formă de medicamente separate. Medicii trebuie să consulte informațiile individuale de prescriere a acestor medicamente.

Dozele la vârstnici: nu sunt disponibile date specifice, însă se recomandă precauție specială la această categorie de pacienți, din cauza modificărilor asociate cu vârsta, cum sunt scăderea funcției renale și modificarea parametrilor hematologici.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Zidovudina este contraindicată la pacienții cu număr de leucocite sub valoarea normală ($<0,75 \times 10^9/l$) sau cu concentrații scăzute de hemoglobină ($<7,5$ g/dl sau 4,65 mmol/l). De aceea, Lamivudină/Zidovudină Aurobindo este contraindicat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La acest punct sunt incluse atenționările și precauțiile speciale relevante, atât pentru lamivudină, cât și pentru zidovudină. Nu există atenționări și precauții suplimentare relevante pentru combinația Lamivudină/Zidovudină Aurobindo.

În cazurile în care este necesară ajustarea dozelor, se recomandă administrarea de lamivudină și zidovudină sub formă de medicamente separate (vezi pct. 4.2). În aceste cazuri, medicul trebuie să consulte informațiile individuale de prescriere a acestor medicamente.

Trebuie evitată administrarea stavudinei concomitent cu zidovudină (vezi pct. 4.5).

Infecții oportuniste: pacienții cărora li se administrează Lamivudină/Zidovudină Aurobindo sau orice alt tratament antiretroviral pot să dezvolte în continuare infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV. De aceea, pacienții trebuie să rămână în continuare sub supravegherea clinică atentă a unui medic specializat în tratarea infecției cu HIV.

Reacții adverse hematologice: la pacienții tratați cu zidovudină se poate aștepta apariția anemiei, neutropeniei și leucopeniei (de obicei secundară neutropeniei). Acestea apar mai frecvent în cazul administrării de doze mari de zidovudină (1200-1500 mg pe zi) și la pacienții cu rezervă medulară scăzută anterior tratamentului, în special la cei cu boală HIV în stadii avansate. De aceea, parametrii hematologici trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.3) la pacienții tratați cu Lamivudină/Zidovudină Aurobindo. Aceste efecte hematologice nu sunt observate de obicei înainte de patru până la șase săptămâni de terapie. La pacienții cu boală HIV simptomatică, în stadii avansate, se recomandă, în general, efectuarea de analize sanguine cel puțin o dată la două săptămâni în timpul primelor trei luni de terapie și cel puțin o dată pe lună după aceea.

La pacienții cu boală HIV în stadii inițiale, reacțiile adverse hematologice apar rareori. În funcție de starea generală a pacientului, analizele de sânge pot fi efectuate mai puțin frecvent, de exemplu între o dată pe lună până la o dată la trei luni. Poate fi necesară ajustarea suplimentară a dozelor de zidovudină în cazul apariției anemiei sau mielosupresiei severe în timpul tratamentului cu Lamivudină/Zidovudină Aurobindo sau la pacienții cu afectare preexistentă a măduvei osoase hematogene, de exemplu, cu concentrații de hemoglobină <9 g/dl (5,9 mmol/l) sau cu număr de neutrofile $<1,0 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.2). Deoarece nu este posibilă ajustarea dozelor de Lamivudină/Zidovudină Aurobindo, trebuie utilizate lamivudină și zidovudină sub formă de medicamente separate. Medicii trebuie să consulte informațiile individuale de prescriere a acestor medicamente.

Pancreatită: la pacienții tratați cu lamivudină și zidovudină au apărut rareori cazuri de pancreatită. Cu toate acestea, nu este clar dacă aceste cazuri au fost determinate de tratamentul antiretroviral sau de boala HIV preexistentă. Tratamentul cu Lamivudină/Zidovudină Aurobindo trebuie oprit imediat dacă apar semne clinice, simptome sau valori anormale ale parametrilor de laborator, sugestive pentru diagnosticul de pancreatită.

Acidoză lactică: în timpul utilizării zidovudinei a fost raportată apariția acidozei lactice, asociată de obicei cu hepatomegalie și steatoză hepatică. Simptomele inițiale (hiperlactacidemie simptomatică) includ simptome digestive benigne (greață, vărsături și durere abdominală), stare generală de rău nespecifică, scădere a apetitului alimentar, scădere în greutate, simptome respiratorii (respirație accelerată și/sau profundă) sau simptome neurologice (inclusiv slăbiciune musculară).

Acidoza lactică are o mortalitate ridicată și se poate asocia cu pancreatită, insuficiență hepatică sau insuficiență renală.

Acidoza lactică apare, în general, după câteva sau mai multe luni de tratament.

Tratamentul cu zidovudină trebuie întrerupt în cazul apariției hiperlactacidemiei simptomatice și acidozei metabolice sau lactice, hepatomegaliei progresive sau creșterii rapide a valorilor serice ale aminotransferazelor.

Este necesară precauție în cazul administrării de zidovudină la orice pacient (în special femei obeze) cu hepatomegalie, hepatită sau cu alți factori de risc cunoscuți pentru boli hepatice și steatoză hepatică (inclusiv anumite medicamente și alcoolul etilic). Pacienții cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei C, aflați în tratament cu interferon alfa și ribavirină, pot constitui o categorie cu risc special.

Pacienții cu risc crescut trebuie monitorizați atent.

Disfuncții mitocondriale după expunerea în uter: analogii nucleozidici și nucleotidici pot avea impact asupra funcției mitocondriale, cu un grad variabil, care este mult mai pronunțat pentru stavudină, didanozină și zidovudină. Au fost raportate disfuncții mitocondriale la copii cu HIV negativ expuși în uter și/sau după naștetre la analogii nucleozidici; acestea au fost predominante la tratamentele cu medicamentele ce conțineau zidovudină. Cele mai importante reacții adverse raportate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și tulburări metabolice (hiperlactemie, hiperlipazemie). Aceste evenimente au fost de cele mai multe ori tranzitorii. Tulburările neurologice au fost raportate rar (hipertonie, convulsii, comportament anormal).

Nu se cunoaște deocamdată dacă asemenea tulburări neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste evenimente trebuie luate în considerare la orice copil expus în uter la analogi nucleozidici și nucleotidici, care prezintă simptome clinice severe de etiologie necunoscută, în particular, de tip neurologic. Aceste semne neurologice nu influențează recomandările naționale pentru utilizarea terapiei antiretrovirale la gravide pentru prevenirea pe verticală a transmiterii HIV.

Lipoatrofie: tratamentul cu zidovudină a fost asociat cu pierdere a grăsimii subcutanate, care a fost legată de toxicitatea mitocondrială. Incidența și severitatea lipoatrofiei sunt legate de expunerea cumulativă. Această pierdere a grăsimii, care e cea mai evidentă la nivelul feței, membrilor și feselor, poate să nu fie reversibilă în momentul trecerii la schema liberă de tratament cu zidovudină. Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru semnele de lipoatrofie în timpul tratamentului cu zidovudină și medicamente care conțin zidovudină (combinații de tip lamivudină/zidovudină și lamivudină/zidovudină/abacavir). În caz de suspiciune de dezvoltare de lipoatrofie, tratamentul trebuie schimbat la unul alternativ.

Greutate și parametrii metabolici: o creștere a greutateii și concentrațiilor plasmaticice de glucide și lipide pot să apară în timpul tratamentului cu antiretrovirale. asemenea modificări pot fi induse, în parte, de controlul bolii și stilului de viață. Pentru modificarea lipidemiei, există în unele cazuri dovezi cu privire la efectul tratamentului, în timp ce creșterea în greutate nu are dovezi evidente legate de orice particularitate a tratamentului. Pentru monitorizarea glicemiei și lipidemiei, valorile de referință sunt conforme cu ghidurile de tratament pentru HIV. Modificările lipidemiei trebuie abordate în funcție de starea clinică.

Sindromul de reactivare imună: la pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie în cadrul infecțiilor reziduale sau asimptomatice cu microorganisme patogene oportuniste, care poate determina afecțiuni clinice grave sau agravare a simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita cu Citomegalovirus, infecțiile generalizate și/sau localizate cu micobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (cunoscută inițial sub numele de pneumonie cu *Pneumocystis carinii*). Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratament, dacă acest lucru este necesar. De asemenea, în cadrul sindromului de reactivare imună, a fost raportată declanșarea de boli autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil și aceste evenimente pot să apară la câteva luni de la inițierea tratamentului.

Afecțiuni hepatice: în cazul în care lamivudina este utilizată în același timp pentru tratamentul infecțiilor cu HIV și virusul hepatitic B (VHB), în RCP-ul pentru lamivudină sunt disponibile informații suplimentare referitoare la utilizarea lamivudinei în tratamentul hepatitei B.

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea zidovudinei la pacienții cu boli hepatice preexistente importante.

Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu terapie antiretrovirală combinată prezintă un risc crescut de evenimente adverse hepatice severe și potențial letale. În cazul tratamentului antiviral concomitent pentru hepatită B sau C, vă rugăm să consultați și informațiile despre medicament aferente acestor medicamente.

În cazul în care la pacienții care au și infecție cu virusul hepatitic B se întrerupe administrarea Lamivudină/Zidovudină Aurobindo, se recomandă monitorizarea periodică a testelor funcționale hepatice și a markerilor de replicare virală a VHB, pe o perioadă de 4 luni, deoarece întreruperea administrării lamivudinei poate duce la o exacerbare acută a hepatitei.

Pacienții cu disfuncții hepatice preexistente, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a tulburărilor funcționale hepatice în timpul terapiei antiretrovirale combinate și trebuie monitorizați în conformitate cu recomandările standard de practică medicală. Dacă la acești pacienți există dovezi de agravare a bolii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă sau temporară a tratamentului.

Pacienți infectați concomitent cu virusul hepatitic C: nu se recomandă utilizarea concomitentă a ribavirinei cu zidovudină, din cauza riscului crescut de apariție a anemiei (vezi pct. 4.5).

Osteonecroză: chiar dacă etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu boală HIV în stadiu avansat și/sau expunere îndelungată la terapie combinată antiretrovirală (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Lamivudină/Zidovudină Aurobindo nu trebuie administrat în asociere cu alte medicamente care conțin lamivudină sau cu medicamente care conțin emtricitabină.

Administrarea concomitentă de lamivudină cu cladribină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Administrarea la subiecți cu insuficiență renală moderată: Pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 49 ml/min cărora li se administrează Lamivudină/Zidovudină Aurobindo pot prezenta o expunere la lamivudină (ASC) de 1,6-3,3 ori mai mare, comparativ cu pacienții cu clearance-ul creatininei ≥ 50 ml/min. Nu sunt disponibile date privind siguranța din studii randomizate, controlate, de comparare a Lamivudină/Zidovudină Aurobindo cu componentele individuale la pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 49 ml/min la care s-au administrat doze ajustate de lamivudină. În studiile inițiale pentru acordarea autorizației de punere pe piață, în cazul administrării de lamivudină în asociere cu zidovudină, expunerile mai mari la lamivudină au fost asociate cu rate mai mari de toxicitate hematologică (neutropenie și anemie), deși întreruperea tratamentului din cauza neutropeniei sau anemiei a fost raportată la <1% dintre subiecți. Este posibil să apară și alte evenimente adverse asociate cu administrarea lamivudinei (cum ar fi tulburări gastro-intestinale și hepatice).

Pacienții cu valori persistente ale clearance-ului creatininei între 30 și 49 ml/min tratați cu Lamivudină/Zidovudină Aurobindo trebuie să fie monitorizați pentru apariția evenimentelor adverse asociate cu administrarea lamivudinei, în special pentru toxicitățile hematologice. În cazul apariției sau agravării neutropeniei sau anemiei, este indicată ajustarea dozei de lamivudină, conform informațiilor de prescriere pentru lamivudină, ceea ce nu se poate realiza cu Lamivudină/Zidovudină Aurobindo. Tratamentul cu Lamivudină/Zidovudină Aurobindo trebuie întrerupt și trebuie utilizate componentele individuale pentru asigurarea schemei terapeutice.

Lamivudină/Zidovudină Aurobindo conține sodiu
Acest medicament conține mai puțin de 1mmol sodiu n (23mg) per comprimat, ceea ce înseamnă practic "fără sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Lamivudină/Zidovudină Aurobindo conține lamivudină și zidovudină; prin urmare, orice interacțiune identificată pentru fiecare substanță activă în parte, poate să apară și în cazul utilizării Lamivudină/Zidovudină Aurobindo. Studiile clinice au demonstrat că nu există interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic între lamivudină și zidovudină.

Zidovudina este metabolizată în principal de către enzimele UGT; administrarea concomitentă de inductori sau inhibitori ai enzimelor UGT poate modifica expunerea la zidovudină. Lamivudina este eliminată renal. Secreția renală activă a lamivudinei în urină este mediată prin intermediul transportorilor cationici organici (TCO); administrarea concomitentă de lamivudină cu inhibitori ai TCO sau cu medicamente nefrotoxice poate crește expunerea la lamivudină.

Lamivudina și zidovudina nu sunt metabolizate semnificativ de către izoenzimele citocromului P450 (cum sunt CYP3A4, CYP2C9 sau CYP2D6) și nici nu produc inhibarea sau inducerea acestui sistem enzimatic. Prin urmare, riscul de interacțiuni cu inhibitorii de protează, analogii non-nucleozidici și alte medicamente metabolizate de principalele izoenzime ale citocromului P450, este scăzut.

Au fost efectuate studii de interacțiune numai la adulți. Lista interacțiunilor prezentată mai jos nu este exhaustivă, dar este reprezentativă pentru clasele de medicamente studiate.

Medicamente clasificate în funcție de aria terapeutică	Interacțiune Modificare medie geometrică (%) (Mecanism posibil)	Recomandare cu privire la administrarea concomitentă
MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE		
Didanozină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Didanozină /Zidovudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
Stavudină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Combinăția nu este recomandată.
Stavudină/Zidovudină	Antagonismul <i>in vitro</i> al activității anti-HIV între stavudină și zidovudină poate determina scăderea eficacității ambelor medicamente.	
MEDICAMENTE ANTIINFECTIOASE		
Atovaquonă/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Deoarece sunt disponibile date limitate, importanța clinică este necunoscută.
Atovaquonă/Zidovudină (750 mg de două ori pe zi, după masă/200 mg de trei ori pe zi)	Zidovudină ASC ↑33% Atovaquonă ASC ↔	
Claritromicină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Lamivudină/Zidovudină Aurobindo trebuie administrat la cel puțin 2 ore diferență de claritromicină.
Claritromicină/Zidovudină (500 mg de două ori pe zi/100 mg la interval de 4 ore)	Zidovudină ASC ↓ 12%	
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudină (160 mg/800 mg o dată pe zi, timp de 5 zile/300 mg în doză unică)	Lamivudină: ASC ↑40% Trimetoprim: ASC ↔ Sulfametoxazol: ASC ↔ (inhibare a transportorilor cationici organici)	Nu este necesară ajustarea dozei de Lamivudină/Zidovudină Aurobindo, cu excepția cazului în care pacientul are insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Când administrarea concomitentă cu cotrimoxazol este necesară, pacienții trebuie monitorizați clinic. Administrarea de doze mari de trimetoprim/sulfametoxazol pentru tratamentul pneumoniei cu
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Zidovudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	

		<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PPC) și toxoplasmozei nu a fost studiată și trebuie evitată.
ANTIFUNGICE		
Fluconazol/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Având în vedere că datele disponibile sunt limitate, semnificația clinică nu este cunoscută. Monitorizare pentru semnele de toxicitate ale zidovudinei (vezi pct. 4.8).
Fluconazol/Zidovudină (400 mg o dată pe zi/200 mg de trei ori pe zi)	Zidovudină ASC ↑74% (Inhibarea UGT)	
MEDICAMENTE UTILIZATE PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIILOR CU MICOBACTERII		
Rifampicină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Date insuficiente pentru a recomanda ajustarea dozei.
Rifampicină/Zidovudină (600 mg o dată pe zi/200 mg de trei ori pe zi)	Zidovudină ASC ↓ 48% (Inducere a UGT)	
ANTICONVULSIVANTE		
Fenobarbital/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Date insuficiente pentru a recomanda ajustarea dozei.
Fenobarbital/Zidovudină	Interacțiunea nu a fost studiată. Este posibilă o ușoară scădere a concentrațiilor plasmatice de zidovudină prin inducerea UGT.	
Fenitoină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenitoină.
Fenitoină/Zidovudină	Fenitoină ASC ↑↓	
Acid valproic/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Având în vedere că datele disponibile sunt limitate, semnificația clinică nu este cunoscută. Monitorizare pentru semnele de toxicitate ale zidovudinei (vezi pct. 4.8).
Acid valproic/Zidovudină (250 mg sau 500 mg de trei ori pe zi/100 mg de trei ori pe zi)	Zidovudină ASC ↑80% (Inhibarea UGT)	
ANTIISTAMINICE (ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR HISTAMINERGICI H1)		
Ranitidină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată. Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic. Ranitidina se elimină doar parțial prin intermediul transportorilor cationici organici renali.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Ranitidină/Zidovudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Cimetidină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată. Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic. Cimetidina se elimină doar parțial prin intermediul transportorilor cationici organici renali.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Cimetidină/Zidovudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	
CITOTOXICE		
Cladribină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>In vitro</i> , lamivudina inhibă fosforilarea intracelulară a cladribinei, ducând la un potențial risc de pierdere a eficacității cladribinei în caz de	Ca urmare, utilizarea concomitentă a lamivudinei cu cladribina nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

	asociere, în condiții clinice. Unele descoperiri clinice susțin, de asemenea, o posibilă interacțiune între lamivudină și cladribină.	
OPIOIDE		
Metadonă/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Având în vedere că datele disponibile sunt limitate, semnificația clinică nu este cunoscută. Monitorizare pentru semnele de toxicitate ale zidovudinei (vezi pct. 4.8). Necesitatea ajustării dozei de metadonă este puțin probabilă la majoritatea pacienților; ocazional poate fi necesară ajustarea dozei de metadonă.
Metadonă/Zidovudină (30 până la 90 mg o dată pe zi /200 mg la interval de 4 ore)	Zidovudină ASC ↑43% Metadonă ASC ↔	
URICOZURICE		
Probenecid/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată.	Având în vedere că datele disponibile sunt limitate, semnificația clinică nu este cunoscută. Monitorizare pentru semnele de toxicitate ale zidovudinei (vezi pct. 4.8).
Probenecid/Zidovudină (500 mg de patru ori pe zi/2mg/kg de trei ori pe zi)	Zidovudină ASC ↑106% (Inhibare a UGT)	
ALTELE		
Soluție de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / Lamivudină	Doză unică de lamivudină soluție orală 300 mg Lamivudină: ASC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Când este posibil, evitați administrarea cronică concomitentă a Lamivudină/Zidovudină cu medicamente care conțin sorbitol sau alți poli-alcooli cu acțiune osmotică sau alcooli monozaharidici (de exemplu, xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Luați în considerare mult mai frecvent monitorizarea încărcăturii virale a HIV-1 când coadministrarea cronică nu poate fi evitată.

Abrevieri ↑ = Creștere; ↓ = Scădere; ↔ = nicio modificare semnificativă; ASC=aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp; C_{max}=concentrația plasmatică maximă observată; Cl/F=clearance-ul oral aparent

S-a raportat exacerbarea anemiei determinate de ribavirină, atunci când zidovudina a făcut parte din schema de tratament pentru HIV, deși nu se cunoaște mecanismul exact. Administrarea concomitentă a ribavirinei cu zidovudină nu este recomandată, din cauza riscului crescut de anemie (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare înlocuirea zidovudinei în schema de tratament combinată ART, în cazul în care aceasta este deja stabilită. Acest lucru este deosebit de important la pacienții cu antecedente cunoscute de anemie indusă de zidovudină.

Tratamentul concomitent, în special terapia acută, cu medicamente cu potențial nefrototoxic sau mielosupresiv (de exemplu pentamidină administrată sistemic, dapsonă, pirimetamină, cotrimoxazol, amfotericină, flucitozină, ganciclovir, interferon, vincristină, vinblastină și doxorubicină) poate, de asemenea, să crească riscul de reacții adverse la zidovudină. Dacă tratamentul concomitent cu Lamivudină/Zidovudină Aurobindo și oricare dintre aceste medicamente este necesar, se recomandă mare atenție în monitorizarea funcției renale și a parametrilor hematologici și, dacă este necesar, doza unuia sau mai multor medicamente trebuie redusă.

Datele limitate obținute din studiile clinice nu indică un risc semnificativ crescut de apariție a reacțiilor adverse la zidovudină în cazul administrării concomitente cu cotrimoxazol (vezi informațiile de mai sus privind interacțiunile, referitoare la administrarea concomitentă de lamivudină și cotrimoxazol), pentamidină sub formă de aerosoli, pirimetamină și aciclovir la doze administrate în profilaxie.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Ca regulă generală, când se decide utilizarea de medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV la gravide și, prin urmare, pentru reducerea riscului de transmitere verticală a virusului HIV la nou-născut, trebuie să se țină cont de datele obținute din studiile la animale și din experiența clinică la gravide. În cazul de față, utilizarea zidovudinei în monoterapie, la gravide, cu tratament ulterior la nou-născuți, reduce rata de transmitere materno-fetală a HIV. Un număr crescut de date referitoare la gravide (mai mult de 3000 expuneri în primul trimestru de sarcină, din care 2000 de expuneri atât la lamivudină cât și la zidovudină) tratate cu lamivudină sau zidovudină nu au indicat toxicitate malformativă. Având în vedere numărul mare de date obținute, riscul de apariție al malformațiilor la om este puțin probabil.

Substanțele active din compoziția Lamivudină/Zidovudină Aurobindo pot inhiba replicarea ADN-ului celular și, într-un studiu la animale s-a dovedit că zidovudina traversează placentă și este carcinogenă (vezi pct. 5.3). Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

La pacientele cu infecție concomitentă cu virusul hepatic tratate cu medicamente care conțin lamivudină, cum este Lamivudină/Zidovudină Aurobindo, și care rămân gravide în cursul terapiei, trebuie avută în vedere posibilitatea recurenței hepatitei la întreruperea tratamentului cu lamivudină.

Disfuncția mitocondrială: *in vitro* și *in vivo* s-a demonstrat că analogii nucleozidici și nucleotidici provoacă un grad variabil de leziuni mitocondriale. Au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială la feți/nou-născuți HIV-negativ, expuși in utero și/sau în perioada postnatală la analogi nucleozidici (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Atât lamivudina cât și zidovudina au fost excretate în laptele matern, în concentrații similare celor plasmatic.

În cazul tratamentului pentru infecția cu HIV, datele provenite de la mai mult de 200 de perechi mame-copii, au arătat concentrații plasmatic ale lamivudinei la copii alăptați de mamele tratate pentru infecția cu HIV foarte scăzute ($< 4\%$ concentrații plasmatice materne) și care scad progresiv până la valori nedetectabile în momentul în care copii alăptați ajung la vârsta de 24 de săptămâni. Nu există date disponibile în ceea ce privește siguranța lamivudinei atunci când este administrată la copii cu vârste sub trei luni.

După administrarea unei doze unice de 200 mg zidovudină la femeile infectate cu HIV, concentrația medie a zidovudinei a fost similară în laptele matern și plasmă.

Se recomandă ca femeile care sunt purtătoare de HIV să nu își alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Studiile la șobolani masculi și femele, au evidențiat că nici lamivudina, nici zidovudina nu afectează fertilitatea. Nu există date privind influența lor asupra fertilității femeilor.

La bărbați, nu s-a demonstrat că zidovudina poate afecta numărul, morfologia sau motilitatea spermatozoizilor.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

S-a raportat apariția de reacții adverse în timpul tratamentului infecției cu HIV cu lamivudină și zidovudină, administrate separat sau în asociere. În cazul multora dintre aceste evenimente nu este clar dacă sunt legate de lamivudină, de zidovudină, de numeroasele medicamente utilizate pentru tratamentul bolii HIV sau dacă sunt rezultatul evoluției bolii preexistente.

Deoarece Lamivudină/Zidovudină Aurobindo conține lamivudină și zidovudină, se așteaptă ca tipul și severitatea reacțiilor adverse să fie cele asociate cu fiecare substanță activă în parte. Nu există dovezi de toxicitate suplimentară în cazul administrării concomitente a celor două substanțe active.

În timpul utilizării de analogi nucleozidici au fost raportate cazuri de acidoză lactică, uneori letale, asociate de obicei cu hepatomegalie severă și steatoză hepatică (vezi pct. 4.4).

Tratamentul cu zidovudină a fost asociat cu pierderea de grăsime subcutanată, foarte evidentă la nivelul feței, membrilor și feselor. Pacienții tratați cu Lamivudină/Zidovudină Aurobindo trebuie examinați frecvent și întrebați despre semnele de lipoatrofie. Atunci când sunt observate asemenea semne, tratamentul cu Lamivudină/Zidovudină Aurobindo nu mai trebuie continuat (vezi pct. 4.4).

În timpul terapiei antiretrovirale, greutatea, glicemia și lipidemia pot crește (vezi pct. 4.4).

Sindromul de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie în cadrul infecțiilor asimptomatice sau reziduale cu microorganisme patogene oportuniste. De asemenea, în cadrul sindromului de reactivare imună, a fost raportată declanșarea unor boli autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună) ; cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil și aceste evenimente pot apărea la câteva luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV în stadiu avansat sau după expunere îndelungată la terapia combinată antiretrovirală (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Lamivudină

Reacțiile adverse considerate a avea cel puțin o relație de cauzalitate cu tratamentul sunt enumerate mai jos, fiind clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvența este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: Neutropenie și anemie (ambele ocazional severe), trombocitopenie
Foarte rare: Aplazie eritocitară pură

Tulburări de nutriție și metabolism

Foarte rare: acidoză lactică

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Cefalee, insomnie
Foarte rare: Neuropatie periferică (sau parestezii)

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: Tuse, simptome nazale

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Greață, vărsături, dureri abdominale sau crampe, diaree
Rare: Pancreatită, creșteri ale amilazei serice

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: Creșteri tranzitorii ale valorilor serice ale enzimelor hepatice (AST, ALT).
Rare: Hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: Erupții cutanate tranzitorii, alopecie
Rare: Angioedem

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: Artralgi, tulburări musculare
Rare: Rabdomioliză

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Fatigabilitate, stare generală de rău, febră

Zidovudină

Profilul reacțiilor adverse este similar la adulți și adolescenți. Cele mai grave reacții adverse includ anemia (care poate necesita transfuzii de sânge), neutropenia și leucopenia. Acestea apar mai frecvent în cazul administrării de doze mari (1200–1500 mg pe zi) și la pacienți cu boală HIV în stadii avansate (mai ales în cazurile cu rezervă medulară scăzută anterior tratamentului) și, în special, la pacienții cu număr de celule CD4 sub 100 /mm³ (vezi pct. 4.4).

De asemenea, incidența neutropeniei a fost crescută la acei pacienți la care numărul de neutrofile, concentrația hemoglobinei și concentrația serică de vitamina B12 au fost scăzute în momentul inițierii terapiei cu zidovudină.

Reacțiile adverse considerate a avea cel puțin o relație de cauzalitate cu tratamentul sunt enumerate mai jos, fiind clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvența este definită astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$). Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descreșterii gravității în cadrul fiecărei grupe de frecvență.

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: Anemie, neutropenie și leucopenie
Mai puțin frecvente: Trombocitopenie și pancitopenie (cu hipoplazie medulară)
Rare: Aplazie pură a seriei eritrocitare
Foarte rare: Anemie aplastică

Tulburări metabolice și de nutriție

Rare: Acidoză lactică în absența hipoxemiei, anorexie

Tulburări psihice

Rare: Anxietate și depresie

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: Cefalee
Frecvente: Amețeli
Rare: Insomnie, parestezii, somnolență, pierdere a acuității mentale, convulsii

Tulburări cardiace

Rare: Cardiomiopatie

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Dispnee

Rare: Tuse

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: Greață

Frecvente: Vărsături, dureri abdominale și diaree

Mai puțin frecvente: Flatulență

Rare: Pigmentare a mucoasei bucale, modificări ale gustului și dispepsie.
Pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: Creștere a concentrațiilor sanguine ale enzimelor hepatice și bilirubinei

Rare: Tulburări hepatice, cum este hepatomegalie severă cu steatoză

Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: Erupecie cutanată tranzitorie și prurit

Rare: Pigmentare cutanată și a unghiilor, urticarie și hipersudorație

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: Mialgie

Mai puțin frecvente: Mioopatie

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: Polakiurie

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Rare: Ginecomastie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: Stare generală de rău

Mai puțin frecvente: Febră, durere generalizată și astenie

Rare: Frisoane, durere toracică și sindrom pseudogripal

Datele disponibile din studiile deschise și cele controlate cu placebo indică faptul că incidența senzației de greață și a altor evenimente adverse clinice raportate frecvent scade, de obicei, pe parcursul primelor săptămâni de tratament cu zidovudină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Există o experiență limitată referitoare la supradozajul cu lamivudină/zidovudină. Nu au fost identificate simptome sau semne specifice ca urmare a supradozajului acut cu zidovudină sau lamivudină, în afara celor deja enumerate ca reacții adverse.

În cazul apariției supradozajului, pacientul trebuie monitorizat pentru a identifica apariția semnelor de toxicitate (vezi pct. 4.8) și, în funcție de caz, va fi inițiat tratamentul de susținere standard. Deoarece lamivudina este eliminată prin dializă, hemodializa continuă poate fi utilizată în tratamentul supradozajului, cu toate că nu a fost studiat acest lucru.

Hemodializa și dializa peritoneală par să aibă un efect limitat asupra eliminării zidovudinei, însă cresc eliminarea metabolitului glucuronconjugat. Pentru mai multe detalii, medicii trebuie să consulte informațiile individuale de prescriere pentru lamivudină și zidovudină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale utilizate pentru tratarea infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), combinații, codul ATC: J05AR01.

Lamivudina și zidovudina sunt analogi nucleozidici care acționează împotriva HIV. În plus, lamivudina are acțiune împotriva virusului hepatitic B (VHB). Ambele medicamente sunt metabolizate intracelular la formele lor active, lamivudină 5' – trifosfat (TP), respectiv zidovudină 5' – TP. Principalul lor mecanism de acțiune este cel de stopare a lanțului în timpul transcripției inverse virale. Lamivudina-TP și zidovudina-TP au acțiune inhibitorie selectivă asupra replicării HIV-1 și HIV-2 *in vitro*; lamivudina este, de asemenea, activă împotriva izolatelor clinice de HIV rezistente la zidovudină. Nu au fost observate efecte antagonice *in vitro* între lamivudină și alte antiretrovirale (substanțe testate: abacavir, didanozină și nevirapină). Nu au fost observate efecte antagonice *in vitro* între zidovudină și alte antiretrovirale (substanțe testate: abacavir, didanozină și alfa-interferon)

Rezistența HIV-1 la lamivudină implică înlocuirea unui aminoacid la nivelul M184V, în apropierea situsului activ al reverstranscriptazei virale (RT). Această mutantă apare atât *in vitro* cât și la pacienții infectați cu HIV-1 tratați cu terapie antiretrovirală care conține lamivudină. Mutantele M184V prezintă o sensibilitate mult scăzută la lamivudină și capacitate de replicare redusă *in vitro*. Studiile *in vitro* indică faptul că izolatele virale rezistente la zidovudină pot deveni sensibile la zidovudină dacă dobândesc în același timp rezistență la lamivudină. Semnificația clinică a acestor observații nu este încă bine stabilită.

Datele *in vitro* tind să sugereze că o continuare a tratamentului cu lamivudină în terapia antiretrovirală, în ciuda apariției mutației M184V, ar putea determina o activitate antiretrovirală reziduală (probabil datorată condiției virale compromise). Semnificația clinică a acestor observații nu este stabilită. Într-adevăr, datele clinice disponibile sunt foarte limitate și împiedică orice concluzie relevantă în acest domeniu. În orice caz, este de preferat inițierea unui tratament cu analogi ai inhibitorilor nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT) la care virusul este sensibil, în locul continuării tratamentului cu lamivudină. De aceea, menținerea terapiei de întreținere cu lamivudină, în ciuda apariției mutației M184V, trebuie luată în considerare numai în cazul în care nici un alt INRT nu este disponibil.

În cadrul medicamentelor antiretrovirale, rezistența încrucișată dată de M184V RT este limitată la clasa inhibitorilor nucleozidici. Zidovudina și stavudina își păstrează acțiunea antiretrovirală împotriva HIV-1 rezistent la lamivudină. Abacavirul își păstrează acțiunea antiretrovirală împotriva HIV-1 rezistent la lamivudină, care prezintă doar mutația M184V. Mutantele M184V RT prezintă o scădere < de 4 ori a sensibilității la didanozină; semnificația clinică a acestor observații nu este cunoscută. Testarea sensibilității *in vitro* nu a fost standardizată și rezultatele pot fi variabile, în funcție de factorii metodologici.

Lamivudina prezintă citotoxicitate mică față de limfocitele din sângele periferic, față de liniile celulare stabile de limfocite și monocite-macrofage și față de diverse celule precursorale de la nivelul măduvei

osoase hematogene, *in vitro*. Rezistența la analogi de timidină (din care face parte și zidovudina) este bine cunoscută și este dată de acumularea în etape succesive de până la 6 mutații specifice ale reverstranscriptazei HIV la nivelul codonilor 41, 67, 70, 210, 215 și 219. Virusurile dobândesc rezistență fenotipică la analogii de timidină prin combinarea mutațiilor de la nivelul codonilor 41 și 215 sau prin acumularea a cel puțin patru din cele șase mutații. Doar aceste mutații legate de analogii de timidină nu determină un nivel crescut de rezistență încrucișată cu alți analogi nucleozidici, permițând utilizarea ulterioară a oricărui alt inhibitor de reverstranscriptază aprobat.

Două modele de mutații care conferă rezistență multiplă la medicamente, prima caracterizată prin mutațiile reverstranscriptazei la nivelul codonilor 62, 75, 77, 116 și 151, iar cea de-a doua implicând mutația T69S împreună cu inserția unei perechi de 6 baze în aceeași poziție, duc la rezistență fenotipică la AZT precum și la alți INRT aprobați. Oricare dintre aceste două modele de mutații care conferă rezistență multiplă la analogi nucleozidici limitează drastic opțiunile terapeutice viitoare.

Experiența clinică

În studiile clinice, s-a demonstrat că lamivudina în combinație cu zidovudina reduce încărcarea virală cu HIV-1 și crește numărul celulelor CD4. Datele referitoare la criteriile finale clinice indică faptul că lamivudina în combinație cu zidovudina duce la o reducere semnificativă a riscului de progresie a bolii și a mortalității.

Lamivudina și zidovudina au fost utilizate pe scară largă ca parte componentă a terapiei antiretrovirale combinate împreună cu alte medicamente antiretrovirale din aceeași clasă (INRT) sau din clase diferite (IP, inhibitori non nucleozidici de reverstranscriptază).

S-a demonstrat că terapia antiretrovirală multiplă conținând lamivudină este eficace la pacienții care nu au mai fost tratați anterior cu antiretrovirale, precum și la pacienții care sunt infectați cu virusuri care conțin mutații M184V.

Dovezile din studiile clinice evidențiază faptul că lamivudina împreună cu zidovudina întârzie apariția tulpinilor rezistente la zidovudină la pacienții care nu au mai fost tratați anterior cu antiretrovirale. Subiecții care au fost tratați cu lamivudină și zidovudină, cu sau fără asocierea altor terapii antiretrovirale, și care erau deja infectați cu virus cu mutații M184V, au prezentat, de asemenea, o întârziere în ceea ce privește apariția mutațiilor care conferă rezistență la zidovudină și stavudină (Mutații legate de analogii de timidină; MAT).

Legătura dintre sensibilitatea HIV la lamivudină și zidovudină *in vitro* și răspunsul clinic la terapia care conține lamivudină/zidovudină este încă în curs de investigare.

De asemenea, s-a demonstrat că lamivudina administrată în doză de 100 mg o dată pe zi este eficace în tratamentul pacienților adulți cu infecție cronică cu VHB (pentru detalii referitoare la studiile clinice, vezi informațiile de prescriere pentru lamivudină). Însă, pentru tratamentul infecției cu HIV, s-a dovedit eficace numai o doză zilnică de lamivudină de 300 mg (în asociere cu alte medicamente antiretrovirale).

Nu a fost investigată în mod specific administrarea lamivudinei la pacienții cu infecție concomitentă cu HIV și VHB.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Lamivudina și zidovudina sunt bine absorbite din tractul gastro-intestinal. Biodisponibilitatea lamivudinei administrate oral la adulți este în mod normal de 80-85%, iar a zidovudinei de 60-70%.

Un studiu de bioechivalență a comparat administrarea Lamivudină/Zidovudină Aurobindo cu administrarea concomitentă a comprimatelor separate care conțin lamivudină 150 mg și zidovudină 300 mg. A fost studiat, de asemenea, efectul alimentelor asupra ratei și gradului de absorbție. S-a demonstrat că medicamentul Lamivudină/Zidovudină Aurobindo, în cazul administrării în condiții de

repaus alimentar, este bioechivalent cu comprimatele separate care conțin lamivudină 150 mg și zidovudină 300 mg.

După administrarea unei doze unice de Lamivudină/Zidovudină Aurobindo la voluntari sănătoși, valorile medii ale C_{max} (VC) de lamivudină și zidovudină au fost de 1,6 $\mu\text{g/ml}$ (32%), respectiv 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (40%), iar valorile corespondente pentru ASC au fost de 6,1 $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$ (20%), respectiv 2,4 $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$ (29%). Valorile mediane (intervalul) ale t_{max} pentru lamivudină și zidovudină au fost de 0,75 (0,50–2,00) ore, respectiv de 0,50 (0,25–2,00) ore. Gradul de absorbție a lamivudinei și zidovudinei (ASC) și estimările timpului de înjumătățire plasmatică după administrarea Lamivudină/Zidovudină Aurobindo împreună cu alimente au fost similare comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar, deși ratele de absorbție (C_{max} , t_{max}) au fost mai scăzute. Pe baza acestor date, Lamivudină/Zidovudină Aurobindo poate fi administrat cu sau fără alimente.

Administrarea comprimatelor sfărâmate împreună cu o cantitate mică de alimente semi-solide sau lichid, nu este de așteptat să aibă un impact asupra proprietăților farmaceutice, și, prin urmare, nu este de așteptat o modificare a efectului clinic. Această concluzie se bazează pe datele fizico-chimice și farmacocinetice, presupunând că pacientul zdrobește și utilizează 100% comprimatul și îl înghite imediat.

Distribuție

În urma studiilor cu administrare intravenoasă a lamivudinei și zidovudinei, volumul mediu aparent de distribuție este de 1,3 l/kg, respectiv de 1,6 l/kg. Lamivudina prezintă o farmacocinetică liniară pentru intervalul dozelor folosite în terapie și se leagă puțin de proteina plasmatică majoră albumina (legare <36% de albumina serică în studiile *in vitro*). Legarea zidovudinei de proteinele plasmatică este între 34% și 38%. În cazul Lamivudină/Zidovudină Aurobindo, nu sunt de anticipat interacțiuni care presupun deplasarea de pe proteinele transportoare.

Datele evidențiază faptul că lamivudina și zidovudina pătrund la nivelul sistemului nervos central (SNC) și ajung în lichidul cefalorahidian (LCR). Raportul mediu al concentrațiilor de lamivudină și zidovudină din LCR/ser la 2-4 ore după administrarea pe cale orală a fost de aproximativ 0,12, respectiv de 0,5. Gradul real de pătrundere al lamivudinei la nivelul sistemului nervos central și legătura cu eficacitatea clinică nu sunt cunoscute.

Metabolizare

Metabolizarea lamivudinei reprezintă o cale minoră de eliminare. Lamivudina este eliminată în principal pe cale renală, sub formă nemodificată. Probabilitatea interacțiunilor medicamentoase metabolice ale lamivudinei cu alte substanțe este mică, datorită gradului scăzut de metabolizare hepatică (5-10%) și legării în proporție mică de proteinele plasmatică.

Glucuroconjugatul 5' al zidovudinei este metabolitul principal, atât la nivel plasmatic cât și urinar, reprezentând aproximativ 50-80% din doza administrată eliminată pe cale renală. 3'- amino 3'- deoxitimidina (AMT) a fost identificată ca metabolit al zidovudinei după administrarea intravenoasă.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al lamivudinei este cuprins între 18 și 19 ore. Clearance-ul sistemic mediu al lamivudinei este de aproximativ 0,32 l/oră și kg, fiind predominant renal (>70%) prin intermediul sistemului organic cationic de transport. Studiile la pacienți cu insuficiență renală evidențiază faptul că eliminarea lamivudinei este influențată de disfuncția renală. La pacienții cu clearance al creatininei ≤ 30 mL/min este necesară reducerea dozelor (vezi pct. 4.2).

În studiile cu administrare intravenoasă de zidovudină, timpul mediu de înjumătățire plasmatică terminal a fost de 1,1 ore și clearance-ul mediu sistemic a fost de 1,6 L/oră și kg. Clearance-ul renal al zidovudinei este estimat la 0,34 L/oră și kg, indicând filtrare glomerulară și secreție renală tubulară activă. Concentrațiile plasmatică de zidovudină sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală în stadii avansate de.

Farmacocinetica la copii: la copiii cu vârsta peste 5-6 luni, profilul farmacocinetic al zidovudinei este similar celui de la adulți. Zidovudina este bine absorbită din tractul gastro-intestinal și, în cazul tuturor dozelor studiate la adulți și copii, biodisponibilitatea a fost cuprinsă între 60-74%, cu o medie de 65%. Concentrația plasmatică maximă C_{max} a fost de 4,45 μM (1,19 $\mu\text{g/ml}$) după o doză de 120 mg zidovudină (sub formă de soluție)/ m^2 suprafață corporală și de 7,7 μM (2,06 $\mu\text{g/ml}$) la o doză de 180 mg/ m^2 suprafață corporală. Dozele de 180 mg/ m^2 administrate la copii, de patru ori pe zi, au produs o expunere sistemică similară (ASC la 24 ore de 40,0 h μM sau 10,7 $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{mL}$) cu dozele de 200 mg administrate la adulți, de șase ori pe zi (40,7 h μM sau 10,9 $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{mL}$).

La șase copii și adolescenți infectați cu HIV, cu vârsta cuprinsă între 2 și 13 ani, farmacocinetica plasmatică a zidovudinei a fost evaluată în timp ce subiecții utilizau doza de zidovudină 120 mg/ m^2 , administrată de trei ori pe zi și apoi din nou, la trecerea la doza de 180 mg/ m^2 , administrată de două ori pe zi. Expunerea sistemică (ASC și C_{max} zilnice) în plasmă în cazul schemei de tratament cu administrare de două ori pe zi, a apărut a fi echivalentă cu cea din cazul utilizării dozei zilnice totale administrată divizat în trei prize.

În general, farmacocinetica lamivudinei la copii este asemănătoare cu cea de la adulți. Cu toate acestea, biodisponibilitatea absolută este mai scăzută (aproximativ 55-65%) la copiii cu vârsta sub 12 ani. În plus, valorile clearance-ului plasmatic au fost mai mari la copiii cu vârste mai mici și au scăzut cu vârsta, atingând valorile de la adulți în jurul vârstei de 12 ani. Din cauza acestor diferențe, doza de lamivudină recomandată la copii (cu vârsta mai mare de trei luni și greutatea sub 30 kg) este de 4 mg/kg de două ori pe zi. Această doză va determina o medie a ASC_{0-12} variind de la aproximativ 3800 până la 5300 ng·oră/ml. Rezultate recente au arătat că expunerea la copiii cu vârsta <6 ani ar putea fi redusă cu aproximativ 30%, comparativ cu alte grupe de vârstă. Sunt așteptate date suplimentare cu privire la acest aspect. Datele existente în prezent, nu sugerează că lamivudina este mai puțin eficientă la acest grup de vârstă.

Farmacocinetica în sarcină: farmacocinetica lamivudinei și zidovudinei a fost similară cu cea observată la femeile care nu sunt gravide.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele relevante clinic ale administrării asociate de lamivudină și zidovudină sunt anemia, neutropenia și leucopenia.

Mutagenitate și carcinogenitate

Nici lamivudina, nici zidovudina nu au fost mutagene în testele bacteriene, dar în comparație cu alți analogi nucleozidici, inhibă replicarea ADN-ului celular la testele pe celule de mamifere efectuate *in vitro*, cum este testul pe limfomul de șoarece.

Lamivudina nu a prezentat genotoxicitate în studiile *in vivo* la doze care au determinat concentrații plasmatiche de aproximativ până la 40-50 ori mai mari decât concentrațiile plasmatiche clinice. Zidovudina a prezentat efecte clastogene pe micronuclei într-un test cu administrare orală de doze repetate la șoarece. De asemenea, s-a observat că limfocitele din sângele periferic al pacienților cu sindromul imunodeficienței dobândite SIDA tratați cu zidovudină conțin un număr mare de rupturi cromozomiale.

Un studiu pilot a demonstrat că zidovudina este încorporată în ADN-ul nuclear leucocitar la adulți, inclusiv la gravide, care utilizează zidovudină pentru tratamentul infecției cu HIV-1 sau pentru prevenirea transmiterii virale de la mamă la făt. Zidovudina a fost, de asemenea, încorporată în ADN-ul leucocitelor din sângele de la nivelul cordonului ombilical al nou-născuților ale căror mame sunt tratate cu zidovudină. Un studiu de genotoxicitate transplacentară efectuat la maimuțe a comparat zidovudina administrată în monoterapie cu asocierea zidovudină-lamivudină la expuneri echivalente cu cele de la om. Studiul a demonstrat că feteșii expuși intrauterin la asocierea lamivudină-zidovudină au prezentat un grad mai mare de încorporare a analogilor nucleozidici în ADN, la nivelul mai multor organe fetale și a evidențiat o scurtare mai mare a telomerilor, comparativ cu cei expuși numai la zidovudină. Semnificația clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Nu a fost evaluat potențialul carcinogen al asocierii lamivudină-zidovudină. Studiile de carcinogenitate pe termen lung, efectuate cu lamivudină la șobolani și șoareci, nu au evidențiat niciun potențial carcinogen.

În studiile de carcinogenitate cu administrare orală a zidovudinei la șoareci și șobolani s-a observat apariția tardivă a tumorilor epiteliale vaginale. Un studiu ulterior de carcinogenitate intravaginală a confirmat ipoteza că tumorile vaginale au fost rezultatul expunerii locale pe termen lung a epiteliului vaginal de rozătoare la concentrații urinare mari de zidovudină nemetabolizată. Nu au fost observate alte tumori legate de administrarea de zidovudină nici la femelele, nici la masculii ambelor specii.

Suplimentar, au fost efectuate două studii de carcinogenitate transplacentară la șoareci. Într-unul dintre studii, efectuat de către US National Cancer Institute, zidovudina a fost administrată în dozele maxim tolerate la femele gestante de șoarece între zilele 12 și 18 de gestație. La un an după naștere, s-a înregistrat o creștere a tumorilor pulmonare, hepatice și ale aparatului genital la descendenții femele expuși la cele mai mari doze (420 mg/kg la momentul parturii la termen).

Într-un al doilea studiu, șoarecilor li s-a administrat zidovudină în doze de până la 40 mg/kg timp de 24 de luni, expunerea începând prenatal în a 10-a zi de gestație. Rezultatele legate de tratament au fost limitate la apariția tardivă de tumori epiteliale vaginale, care au prezentat incidență și moment al debutului similare cu cele din studiul de carcinogenitate cu administrare orală standard. Al doilea studiu nu a furnizat așadar dovezi că zidovudina acționează ca un carcinogen transplacentar.

Chiar dacă relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută, aceste date sugerează că, la om, beneficiul clinic posibil depășește riscul de carcinogenitate.

În cadrul studiilor efectelor toxice ale lamivudinei asupra funcției de reproducere, s-a demonstrat că aceasta determină o creștere a morții embrionare precoce la iepuri, la expuneri sistemice relativ mici, comparabile cu cele obținute la om, dar nu și la șobolani, chiar la expuneri sistemice foarte mari. Zidovudina a avut un efect similar la ambele specii, dar numai la expuneri sistemice foarte mari. Lamivudina nu a prezentat efecte teratogene în studiile la animale. La doze toxice materne, zidovudina administrată la șobolani în timpul organogenezei a dus la o creștere a incidenței malformațiilor, dar nu au fost observate anomalii fetale la doze mai mici.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E171)

Macrogol 400

Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Lamivudină/Zidovudină Aurobindo comprimate filmate este disponibil în cutii cu blistere din PVC-PVdC/ Aluminiu și cutii cu flacon din PEÎD cu inel de sigilare.

Mărimi de ambalaj:

Blister: 60 sau 180 comprimate filmate.

Flacon PEÎD: 60 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10381/2017/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024