

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lamivudină/Zidovudină Viatris 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 biconvexe, în formă de capsulă, de culoare albă sau aproape albă, marcate cu “M” în stânga liniei mediane și cu “103” în dreapta liniei mediane pe o față a comprimatului și cu o linie mediană pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lamivudină/Zidovudină Viatris este indicat în cadrul terapiei antiretrovirale combinate pentru tratamentul 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 tratamentul infecției cu HIV.

Doze

Adulți și adolescenți cu greutatea de cel puțin 30 kg

Doza recomandată de Lamivudină/Zidovudină Viatris este de un comprimat de două ori pe zi.

Copii cu greutatea între 21 kg și 30 kg

Doza orală recomandată de Lamivudină/Zidovudină Viatris este de jumătate de comprimat administrat dimineața și un comprimat întreg administrat seara.

Copii cu greutatea între 14 kg și 21 kg

Doza orală recomandată de Lamivudină/Zidovudină Viatris este de jumătate de comprimat administrat de două ori pe zi.

Schema de tratament pentru copiii cu greutatea 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 două ori pe zi, în încercarea de a îmbunătăți tolerabilitatea.

Comprimatele de Lamivudină/Zidovudină Viatris 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 preparate separate de lamivudină și zidovudină, conform recomandărilor de dozaj pentru aceste medicamente. Pentru acești pacienți și pentru pacienții care au dificultăți în înghițirea comprimatelor, sunt disponibile soluții orale de lamivudină și zidovudină.

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

Insuficiență renală

Concentrațiile plasmatiche de lamivudină și de zidovudină sunt crescute la pacienții cu insuficiență renală, din cauza scăderii clearance-ului. De aceea, deoarece la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei ≤ 30 ml/min) poate fi necesară ajustarea dozelor acestor medicamente, se recomandă administrarea de medicamente separate care conțin lamivudină și zidovudină. Medicii trebuie să consulte informațiile individuale de prescriere pentru aceste 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 glucuronoconjugare. Datele obținute de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă evidențiază faptul că farmacocinetica lamivudinei nu este influențată 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 preparatelor separate de lamivudină și zidovudină. Medicii trebuie să consulte informațiile individuale de prescriere pentru aceste medicamente.

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 Viatris, trebuie utilizate preparate separate de lamivudină și zidovudină. Medicii trebuie să consulte informațiile individuale de prescriere pentru aceste medicamente.

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.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Lamivudină/Zidovudină Viatris 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 zdrobite. În cazul pacienților care nu pot înghiți comprimatele, acestea pot fi sfărâmate și amestecate cu o cantitate mică de alimente semisolide sau cu lichid și trebuie înghițite imediat (vezi pct. 5.2).

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 ($<7,5 \text{ g/dl}$ sau $4,65 \text{ mmol/l}$). De aceea, Lamivudină/Zidovudină Viartis 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 Viartis.

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

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

Infecții oportuniste

Pacienții cărora li se administrează Lamivudină/Zidovudină Viartis 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 tratamentul infecției cu HIV.

Reacții adverse hematologice:

Se poate aștepta apariția anemiei, neutropeniei și leucopeniei (de obicei secundară neutropeniei) la pacienții tratați cu zidovudină. Acestea apar mai frecvent la doze mari de zidovudină (1200-1500 mg pe zi) și la pacienții cu rezervă medulară scăzută anterior tratamentului, în special la cei cu stadii avansate de boală HIV. De aceea, parametrii hematologici trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.3) la pacienții tratați cu Lamivudină/Zidovudină Viartis. Aceste efecte hematologice nu sunt observate, de obicei, înainte de patru până la șase săptămâni de terapie. La pacienții cu boală HIV în stadii avansate simptomatice 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 Viartis sau la pacienții cu afectare preexistentă a măduvei osoase hematogene, de exemplu, cu hemoglobină $<9 \text{ g/dl}$ ($5,59 \text{ mmol/l}$) sau cu număr de neutrofile $<1,0 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.2). Deoarece nu este posibilă ajustarea dozelor de Lamivudină/Zidovudină Viartis, trebuie utilizate preparate separate de lamivudină și zidovudină. Medicii trebuie să consulte informațiile individuale de prescriere pentru aceste medicamente.

Pancreatită

Au apărut rareori cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu lamivudină și zidovudină. Cu toate acestea, nu este clar dacă aceste cazuri au fost determinate de tratamentul antiretroviral sau de boala HIV preexistentă. Tratamentul cu Lamivudină/Zidovudină Viartis 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 analogilor nucleozidici a fost raportată apariția acidozei lactice, asociată de obicei cu hepatomegalie și steatoză hepatică. Simptomele inițiale (hiperlactacidemia simptomatică) includ simptome digestive benigne (greață, vărsături și durere abdominală), stare de rău general nespecifică, scădere a apetitului alimentar, scădere în greutate, simptome respiratorii (respirație accelerată și/sau profundă) sau simptome neurologice (inclusiv slăbiciune musculară).

Acidoza lactică determină 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 analogi nucleozidici trebuie întrerupt în cazul apariției hiperlactacidemiei simptomatice și acidozei metabolice sau lactice, hepatomegaliei progresive sau creșterii rapide a valorii aminotransferazelor.

Este necesară precauție în cazul administrării de analogi nucleozidici la orice pacient (în special femeii 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 ca urmare a expunerii in utero

Analogii nucleozidici și nucleotidici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. A fost raportată apariția de disfuncții mitocondriale la copii HIV-negativi expuși intrauterin și/sau postnatal la analogi nucleozidici; acestea au fost predominant asociate cu schemele de tratament care conțin zidovudină. Principalele reacții adverse raportate sunt reprezentate de tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și metabolice (hiperlactacidemie, hiperlipazemie). Frecvent, aceste evenimente au fost tranzitorii. Au fost raportate rar și tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). În prezent, nu se cunoaște dacă tulburările neurologice sunt tranzitorii sau permanente. Aceste constatări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus intrauterin la analogi nucleozidici și nucleotidici, care prezintă constatări clinice severe de etiologie necunoscută, în special constatări neurologice. Aceste constatări nu influențează recomandările naționale actuale de utilizare a terapiei antiretrovirale la femeile gravide pentru prevenirea transmiterii verticale a infecției cu HIV.

Lipoatrofia

Tratamentul cu zidovudină a fost asociat cu dispariția grăsimii subcutanate, care a fost asociată cu toxicitate mitocondrială. Incidența și severitatea lipoatrofiei sunt asociate cu expunerea simultană. Această dispariție a țesutului adipos, evidențiată în special la nivelul feței, membrilor și feselor, poate fi ireversibilă la trecerea către un regim terapeutic fără zidovudină. În timpul tratamentului cu zidovudină și cu medicamente care conțin zidovudină, pacienții trebuie supuși unei evaluări periodice pentru evidențierea semnelor de lipoatrofie. În situația în care există suspiciune de apariție a lipoatrofiei, trebuie utilizată o schemă alternativă de tratament.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale, a concentrației lipidelor plasmatice și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatice și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

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 la agenți patogeni oportuniști reziduali sau asimptomatici, care să determine afecțiuni clinice grave sau agravarea 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* (denumită adesea PPC). Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratament, dacă acest lucru este necesar. Boli autoimune (cum este boala Graves și hepatita

autoimună) au fost de asemenea raportate în cadrul sindromului de reactivare imună; cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil și aceste evenimente pot apare la câteva luni de la inițierea tratamentului.

Boli hepatice

Dacă lamivudina este utilizată în același timp pentru tratamentul infecțiilor cu HIV și virusul hepatitic B (VHB), în RCP-ul corespunzător 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 hepatită cronică 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.

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

Pacienții cu disfuncții hepatice preexistente, inclusiv hepatită cronică activă, prezintă o frecvență crescută a modificărilor 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.

Co- infecție 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

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

Lamivudină/Zidovudină Viatris nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente ce conțin lamivudină sau medicamente ce conțin emtricitabină.

Combinarea 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 Viatris 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 Viatris 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 Viatris 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 Viatris. Tratamentul cu Lamivudină/Zidovudină Viatris trebuie întrerupt și trebuie utilizate componentele individuale pentru asigurarea schemei terapeutice.

Lamivudină/Zidovudină Viatris conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic ‘nu conține sodiu’.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece Lamivudină/Zidovudină Viatris conține lamivudină și zidovudină, orice interacțiune identificată în cazul utilizării în monoterapie a fiecărui medicament poate apărea și în cazul utilizării Lamivudină/Zidovudină Viatris.

Zidovudina este metabolizată în principal de către enzimele UGT; administrarea concomitentă de inductori sau inhibitori ai enzimelor UGT ar putea modifica expunerea la zidovudină. Lamivudina este eliminată pe cale renală. 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.

Studii de interacțiune au fost efectuate doar 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 Modificarea 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.	Asocierea 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 antiinfecțioase		
Atovaquonă/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	Deoarece sunt disponibile date limitate, importanța clinică nu este cunoscută.
Atovaquonă/Zidovudină (750 mg de două ori pe zi cu alimente/ 200 mg de trei ori pe zi)	Zidovudină ASC ↑33% Atovaquonă ASC ↔	
Claritromicină/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	Lamivudină/Zidovudină Viatris trebuie administrat la cel puțin 2 ore diferență de claritromicină.
Claritromicină/Zidovudină (500 mg de două ori pe zi/100 mg la fiecare 4 ore)	Zidovudină ASC 12%	

Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudină (160mg/800mg o dată pe zi, timp de 5 zile/ 300 mg doză unică)	Lamivudină: ASC ↑40% Trimetoprim: ASC ↔ Sulfametoxazol: ASC ↔ (inhibarea transportorilor cationici organici)	Nu este necesară ajustarea dozei de Lamivudină/Zidovudină Viartis, cu excepția cazului în care pacientul are insuficiență renală (vezi pct 4.2)
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/Zidovudina	Interacțiunea nu a fost studiată	Când administrarea concomitentă cu cotrimoxazol este necesară, pacienții trebuie monitorizați clinic. Doze crescute de trimetoprim/sulfametoxazol pentru tratamentul pneumoniei cu <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PPC) și toxoplasmozei nu au fost studiate și trebuie evitate.
Antifungice		
Fluconazol/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	Având în vedere că datele disponibile sunt limitate, semnificația clinică nu este cunoscută. Monitorizarea 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 (600mg o dată pe zi/200 mg de trei ori pe zi)	Zidovudină ASC 48% (inducție 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 inducția 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)	
Antihistaminice (Antagoniști ai receptorilor histaminici 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	
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 . In vitro, lamivudina inhibă fosforilarea intracelulară a cladribinei ducând la un potențial risc de pierdere a eficacității cladribinei în caz de asociere, în mediul clinic Unele descoperiri clinice susțin, de asemenea, o posibilă interacțiune între lamivudină și cladribină	De aceea, utilizarea concomitentă a lamivudinei cu cladribina nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
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). Ajustarea dozei de metadonă este puțin probabilă necesară la majoritatea pacienților; doar ocazional poate fi necesară ajustarea dozei de metadonă.
Metadonă/Zidovudină (30 până la 90 mg o dată pe zi/200 mg la fiecare 4 ore)	Zidovudină ASC ↑43% Metadonă ASC ↔	
Uricozurice		
Probenecid/Lamivudină	Interacțiunea nu a fost studiată	Având în vedere că datele

Probenecid/Zidovudină (500 mg de patru ori pe zi/2 mg/kg de trei ori pe zi)	Zidovudină ASC ↑106% (inhibarea UGT)	disponibile sunt limitate, semnificația clinică nu este cunoscută. Monitorizare pentru semnele de toxicitate ale zidovudinei (vezi pct 4.8).
ALTELE		
Sorbitol soluție (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/Lamivudină	O singură doză de 300 mg de lamivudină soluție orală Lamivudină: ASC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55%	Atunci când este posibil, evitați administrarea pe termen lung a lamivudină/zidovudină împreună cu medicamente care conțin sorbitol sau alți polialcoolii cu acțiune osmotică sau alcoolii derivați din monozaharide (de exemplu xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Luați în considerare o monitorizare mai frecventă a încărcării virale cu HIV-1 în cazurile în care administrarea concomitentă pe termen lung nu poate fi evitată.

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

A fost raportată exacerbarea anemiei induse de ribavirină, atunci când zidovudina este parte a schemei terapeutice utilizate în tratamentul HIV, deși mecanismul exact de producere rămâne a fi elucidat. Nu se recomandă utilizarea ribavirinei concomitent cu zidovudina, din cauza riscului crescut de producere a anemiei (vezi pct. 4.4).

Dacă aceasta este deja instalată, trebuie luată în considerare înlocuirea zidovudinei în schema de tratament ART. Acest lucru va prezenta importanță, în special pentru pacienții cu istoric cunoscut de producere a anemiei de către zidovudină.

Tratamentul concomitent, în special terapia acută, cu medicamente cu potențial nefrototoxic sau mielosupresor (de exemplu: administrarea sistemică de pentamidină, dapsonă, pirimetamină, cotrimoxazol, amfotericină, flucitozină, ganciclovir, interferon, vincristină, vinblastină și doxorubicină) poate, de asemenea, să crească riscul de reacții adverse la zidovudină. Dacă este necesar tratamentul concomitent cu Lamivudină/Zidovudină Viatrix și oricare dintre aceste medicamente, trebuie luate precauții suplimentare în monitorizarea funcției renale și a parametrilor hematologici și, dacă este necesar, trebuie reduse dozele unuia sau mai multor medicamente.

Date limitate din studii clinice nu indică o creștere semnificativă a riscului de apariție a reacțiilor adverse la zidovudină în cazul utilizării concomitente cu cotrimoxazol (vezi informațiile despre interacțiuni de mai sus, legate de lamivudină și cotrimoxazol), pentamidină administrată în aerosoli, pirimetamină și aciclovir, în dozele utilizate 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 de experiența clinică la gravide. În acest caz, 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 Lamivudină/Zidovudină Viatris pot inhiba replicarea ADN-ului celular și într-un studiu la animale s-a dovedit că zidovudina traversează placenta și este carcinogenă (vezi pct 5.3). Relevanța clinică a acestor observații nu este cunoscută.

Pentru pacientele cu infecție concomitentă cu virus hepatic care sunt tratate cu medicamente care conțin lamivudină, cum este Lamivudină/Zidovudină Viatris, și care rămân gravide ulterior, trebuie avută în vedere posibilitatea recurenței hepatitei la întreruperea tratamentului cu lamivudină.

Disfuncția mitocondrială: s-a demonstrat *in vitro* și *in vivo* 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 intrauterin și/sau în perioada postnatală la analogi nucleozidici (vezi pct. 4.4).

Alăptarea:

Atât lamivudina cât și zidovudina se elimină în laptele matern în concentrații similare celor plasmatiche.

Pe baza observațiilor la peste 200 perechi mamă/copil tratați pentru infecția cu HIV a fost demonstrat că, concentrațiile plasmatiche de lamivudină la sugarii alăptați de mame tratate pentru infecția cu HIV sunt foarte mici (< 4% din concentrația plasmatică maternă) și scad progresiv până la concentrații nedetectabile atunci când copiii alăptați ajung la vârsta de 24 săptămâni. Nu sunt disponibile date privind siguranța administrării lamivudinei la copii cu vârsta mai mică de trei luni.

După administrarea unei doze de 200 mg zidovudină la mame infectate cu HIV, concentrația medie de zidovudină a fost similară, în laptele matern și în sânge.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii, pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea:

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

La bărbați, nu s-a demonstrat că administrarea de zidovudină modifică numărul, morfologia sau motilitatea spermatozozilor.

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 Viatris conține lamivudină și zidovudină, se așteaptă ca tipul și severitatea reacțiilor adverse să fie cele asociate cu fiecare componentă în parte. Nu există dovezi de toxicitate

suplimentară în cazul administrării concomitente a celor două substanțe.

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 dispariția grăsimii subcutanate, vizibilă în special la nivelul feței, membrelor și feselor. Pacienții cărora li se administrează Lamivudină/Zidovudină Viatrix trebuie examinați și evaluați în mod frecvent pentru semne de lipoatrofie. În cazul apariției acestor semne, trebuie întreruptă administrarea de lamivudină/zidovudină (vezi pct. 4.4).

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, a concentrațiilor lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. Boli autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună) au fost de asemenea raportate în cadrul sindromului de reactivare imună; 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 avansată 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 prezentate mai jos, fiind clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvența evenimentelor 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 pură a seriei eritrocitare

Tulburări metabolice și de nutriție

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 amilazemiei

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: artralгии, 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 la doze mari (1200–1500 mg pe zi) și la pacienți cu stadii avansate ale bolii HIV (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 plasmatică 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 prezentate mai jos, fiind clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Frecvența evenimentelor 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 $< 1/1000$) sau 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 mintale, 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, alterări ale gustului și dispepsie. Pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice și bilirubinei

Rare: tulburări hepatice, cum sunt hepatomegalie severă cu steatoză

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: erupții și prurit

Rare: pigmentare cutanată și a unghiilor, urticarie și hipersudorație

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: mialgie

Mai puțin frecvente: miopatie

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.

Simptome

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. Nu s-au înregistrat cazuri letale și toți pacienții și-au revenit.

Tratament

În caz de supradozaj, 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 glucuronoconjugat. 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 HIV, combinații, codul ATC: J05AR01.

Lamivudina și zidovudina sunt analogi nucleozidici care acționează împotriva HIV. 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 virale inverse. 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. Pentru medicamentele care conțin lamivudină sau alte antiretrovirale, nu au fost evidențiate efecte antagoniste *in vitro* (substanțe active testate: abacavir, didanozină și nevirapină). Pentru medicamentele care conțin zidovudină sau alte antiretrovirale, nu au fost evidențiate efecte antagoniste *in vitro* (substanțe active testate: abacavir, didanozină și interferon - alfa).

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*.

Datele *in vitro* tind să sugereze că o continuare a tratamentului cu lamivudină în cadrul terapiei antiretrovirale, în pofida apariției mutației M184V, ar putea determina o activitate antiretrovirală reziduală (determinată, probabil, de condiția virală compromisă). 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 un INRT la care virusul este sensibil, în locul continuării tratamentului cu lamivudină. De aceea, menținerea terapiei de întreținere cu lamivudină, în pofida apariției mutației M184V, trebuie luată în considerare numai în cazul în care nu este disponibil niciun alt INRT.

În cadrul claselor de medicamente 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. 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.

In vitro, 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. 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.

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 analogii nucleozidici limitează drastic opțiunile terapeutice viitoare.

Experiența clinică

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

Lamivudina și zidovudina au fost folosite 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 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.

S-a demonstrat de asemenea că lamivudina 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 din RCP-ul corespunzător). 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 combinației lamivudină/zidovudină cu administrarea concomitentă a comprimatelor care conțin lamivudină 150 mg de și a comprimatelor care conțin zidovudină 300 mg. De asemenea, a fost studiat efectul alimentelor asupra vitezei și gradului de absorbție. S-a demonstrat că medicamentul care conține combinația lamivudină/zidovudină este bioechivalent cu 150 mg de lamivudină și cu 300 mg de zidovudină, administrate sub formă de comprimate separate, în cazul administrării a jeun.

După administrarea unei doze unice de lamivudină/zidovudină la voluntari sănătoși, valorile medii ale C_{\max} (VC) de lamivudină și zidovudină au fost 1,6 μg/ml (32%), respectiv 2,0 μg/ml (40%), iar valorile corespondente pentru ASC au fost de 6,1 μg oră/ml (20%), respectiv 2,4 μg oră/ml (29%). Valorile mediane (intervalul) ale t_{\max} ale lamivudinei și zidovudinei 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 combinației lamivudină/zidovudină împreună cu alimente au fost similare comparativ cu administrarea à jeun, deși vitezele de absorbție (C_{\max} , t_{\max}) au fost mai scăzute. Pe baza acestor date, combinația lamivudină/zidovudină poate fi administrată cu sau fără alimente.

Administrarea comprimatelor sfărâmate cu o cantitate mică de alimente semi-solide sau cu lichid, nu este de așteptat să aibă un impact asupra calității 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

Conform datelor din studiile 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 utilizate în terapie și se leagă puțin de proteina plasmatică principal, albumina (<36% de albumina plasmatică în studiile *in vitro*). Legarea zidovudinei de proteinele plasmatică este cuprinsă între 34% și 38%. În cazul Lamivudină/Zidovudină Viatrix, 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 5 și 7 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 ≤ 50 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 stadii avansate de insuficiență renală.

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 administrarea unei doze de 120 mg zidovudină (în soluție)/ m^2 suprafață corporală și de 7,7 μM (2,06 $\mu\text{g/ml}$) în cazul administrării unei doze 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 h $\mu\text{g/ml}$) cu dozele de 200 mg administrate la adulți, de șase ori pe zi (40,7 h μM sau 10,9 h $\mu\text{g/ml}$).

La șase copii infectați cu HIV, cu vârsta cuprinsă între 2 și 13 ani, farmacocinetica plasmatică a zidovudinei a fost evaluată în timp ce subiecții erau tratați cu doza de zidovudină de 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 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 (aproximativ 55-65%) este mai scăzută 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 timpul sarcinii

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 asocierii 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 *in vitro*, cum este testul pe limfomul de șoarece.

Lamivudina nu a prezentat genotoxicitate în studiile *in vivo* la doze care au determinat concentrații plasmatice de aproximativ până la 40-50 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice 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 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 femei gravide, care utilizează zidovudină pentru tratamentul infecției cu HIV-1 sau pentru prevenția 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 au fost tratate cu zidovudină. Un studiu de genotoxicitate transplacentară efectuat la maimuțe a comparat zidovudina administrată în monoterapie cu administrarea asocierii 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 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 cu lamivudină efectuate la șobolani și șoareci nu au evidențiat nici un 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 epitelului 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.

În plus, 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 descendenți expuși la cele mai mari doze (420 mg/kg 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. Așadar, al doilea studiu nu a furnizat dovezi suplimentare că zidovudina acționează ca un carcinogen transplacentar.

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

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 (E460)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Amidonglicolat de sodiu

Stearat de magneziu (E572)

Filmul comprimatului:

Hipromeloză (E464)

Dioxid de titan (E 171)

Propilenglicol (E1520)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

După prima deschidere: 60 de zile

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVdC-PVC/aluminiu

Flacoane din PEÎD cu capac din PP cu fileț.

Lamivudină/Zidovudină Viatris este disponibil în cutii cu blistere care conțin 30, 60, 60 x 1 (blister cu doze unitare), 100, 180 (3 cutii a câte 60) și 200 de comprimate și în cutii cu flacoane care conțin 60 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN, Irlanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI (LOR) DE PUNERE PE PIAȚĂ

10644/2018/01-07

9. DATA AUTORIZĂRII/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Ianuarie 2012

Data ultimei reînnoirii a autorizației: Februarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023