

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamivudine/Zidovudine Accord 150 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg lamivudiinia ja 300 mg tsidovudiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kapselin muotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä 'H' ja vastakkaisella puolella 'L ja 9' jakourteella erotettuina. Tabletin pituus on noin 17,5 mm ja leveys noin 8,0 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Lamivudine/Zidovudine Accord on indikoitu aikuisille, nuorille ja lapsille HIV-infektioiden hoitoon antiretroviraalisen yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.2).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Hoidon saa aloittaa HIV-infektion hoitoon perehtynyt lääkäri.

*Aikuiset ja yli 30 kg painavat nuoret:* suositeltu annos on yksi Lamivudine/Zidovudine Accord tabletti kahdesti vuorokaudessa.

*21-30 kg painavat lapset:* suositeltu suun kautta otettava Lamivudine/Zidovudine Accord -annos on puoli tablettia aamulla ja kokonainen tabletti illalla.

*14-21 kg painavat lapset:* suositeltu suun kautta otettava Lamivudine/Zidovudine Accord -annos on puoli tablettia kahdesti vuorokaudessa.

Annostusohje 14-30 kg painaville lapsille perustuu pääasiassa farmakokineettiseen mallintamiseen ja sitä tukee Lamivudine/Zidovudine Accordin komponenteilla lamivudiinilla ja tsidovudiinilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatu tieto. Tsidovudiinin farmakokineettinen ylialtistuminen on mahdollista ja sen vuoksi näiden potilaiden tarkka seuranta on perusteltua. Jos 21-30 kg painavilla potilailla ilmenee maha-suolikanavan ärsytystä, tätä voidaan yrittää vähentää käyttämällä annostusta puoli tablettia kolme kertaa vuorokaudessa.

Lamivudine/Zidovudine Accord -tabletteja ei tule antaa alle 14 kg painaville lapsille, koska annosta ei voida määrittää tarkasti lapsen painon mukaisesti. Näille potilaille lamivudiinia ja tsidovudiinia tulee antaa erillisinä valmisteina näiden valmisteiden annossuositusten mukaisesti. Näille potilaille ja potilaille, jotka eivät pysty nielemään tabletteja, on olemassa lamivudiini- ja tsidovudiinioraaliliuokset.

Tilanteissa, joissa jommankumman Lamivudine/Zidovudine Accord -valmisteen vaikuttavan aineen käyttö on lopetettava tai annosta pienennettävä, lamivudiinia ja tsidovudiinia on saatavana erillisinä valmisteina tabletteina/kapseleina ja oraaliliuksena.

#### *Munuaisten toiminnan häiriöt:*

Vähentyneestä erittymisestä johtuen lamivudiinin ja tsidovudiinin pitoisuudet ovat suurentuneita potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Koska annoksen muuttaminen voi olla tarpeen, suositellaan, että potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 50$  ml/min), määrätään lamivudiinia ja tsidovudiinia erillisinä valmisteina, ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

#### *Maksan toiminnan häiriöt*

Rajoitetut tiedot maksakirroosipotilaista viittaavat siihen, että tsidovudiini voi kumuloitua vähentyneen glukukronoitumisen vuoksi potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Tiedot potilaista, joilla on vaikeaa tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa osoittavat, että maksan toiminnanvajausta ei vaikuta merkittävästi lamivudiinin farmakokinetiikkaan. Koska tsidovudiiniannoksen muuttaminen voi olla aiheellista, suositellaan, että vakavasta maksan toiminnanvajaksesta kärsiville potilaille määrätään lamivudiinia ja tsidovudiinia erillisinä valmisteina ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

#### *Annoksen muuttaminen potilailla, jotka saavat hematologisia haittavaikutuksia*

Tsidovudiiniannoksen muuttaminen voi olla tarpeen, jos hemoglobiini laskee alle 90 g/l tai 5,59 mmol/l tai neutrofiilien määrä laskee alle  $1,0 \times 10^9/l$  (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Koska annoksen muuttaminen käyttäen Lamivudine/Zidovudine Accord -tabletteja ei ole mahdollista, on syytä käyttää erillisiä tsidovudiini- ja lamivudiinivalmisteita. Ks. näiden valmisteiden valmisteyhteenvedot.

#### *Vanhukset*

Erityistä vanhuksiin liittyvää tietoa ei ole. On kuitenkin syytä noudattaa erityistä varovaisuutta hoidettaessa vanhuksia, koska ikä aiheuttaa muutoksia mm. munuaisten toimintaan ja verenkuvaan.

#### Antotapa

Lamivudine/Zidovudine Accord voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään vatsaan.

Tabletit tulee mieluiten niellä murskaamatta, jotta koko annos tulee varmasti otetuksi. Potilaat, jotka eivät pysty nielemään tabletteja, voivat murskata tabletin/tabletit ja lisätä sen/nieneen määrään puolikiinteää ruokaa tai nestettä, joka kaikki tulee ottaa välittömästi (ks. kohta 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tsidovudiinia ei tule antaa potilaille, joilla neutrofiilien määrä on poikkeuksellisen alhainen ( $<0,75 \times 10^9/l$ ) tai hemoglobiini on poikkeuksellisen alhaisella tasolla ( $< 75$  g/l tai 4,65 mmol/l). Sen vuoksi Lamivudine/Zidovudine Accord on kontraindisoitu näillä potilailla (ks. kohta 4.4).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tehokkaan antiretroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Alla käsitellään lamivudiiniin ja tsidovudiiniin liittyviä varoituksia ja varotoimia.  
Lamivudine/Zidovudine Accord -yhdistelmävalmistetta koskevia erityisvaroituksia ei ole.

Suositellaan, että lamivudiinia ja tsidovudiinia annetaan erillisinä valmisteina potilaille, joilla annoksen muuttaminen on välttämätöntä (ks. kohta 4.2). Näissä tapauksissa lääkärin tulisi toimia kyseisten lääkkeiden valmisteyhteenvetojen annostussuositusten mukaisesti.

Stavudiinin käyttöä yhdessä Lamivudine/Zidovudine Accordin kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5).

#### *Opportunistiset infektiot*

Lamivudine/Zidovudine Accordia tai muita antiretroviruslääkkeitä saaville potilaille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektoita ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Sen vuoksi heidän tulisi pysyä sellaisen lääkärin tarkassa seurannassa, jolla on kokemusta HIV-infektion hoidosta.

#### *Hematologiset häirtavaikutukset*

On odotettavissa, että potilaille, jotka saavat tsidovudiinia, kehittyy anemiaa, neutropeniaa ja leukopeniaa (yleensä neutropeniaa seuraten). Näitä esiintyi useammin käytettäessä suuria tsidovudiiniannoksia (1200-1500 mg/vrk) ja potilailla, joiden luuydinreservi ennen hoidon aloittamista oli huono, erityisesti potilailla, joiden HIV-tauti oli edennyt pitkälle. Sen vuoksi Lamivudine/Zidovudine Accordia saavien potilaiden verenkuvaa on tarkasti seurattava (ks. kohta 4.3). Näitä hematologisia vaikutuksia ei yleensä esiinny ennen kuin 4-6 viikon hoidon jälkeen. Suositellaan, että potilailta, joilla on pitkälle edennyt oireinen HIV-infektio, tutkitaan verenkuvaa vähintään joka toinen viikko ensimmäisten kolmen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen vähintään kuukausittain.

Hematologiset häirtavaikutukset ovat harvinaisia potilailla, joilla HIV-infektio on varhaisessa vaiheessa. Potilaan yleiskunnon mukaan verikokeita voidaan ottaa harvemmin, esimerkiksi kuukausittain - kerran kolmessa kuukaudessa. Tsidovudiiniannosta voi olla tarpeen muuttaa myös vakavan anemian tai luuytimen suppression ilmaantuessa Lamivudine/Zidovudine Accord -hoidon aikana tai jos potilailla on ennestään luuytimen toiminta estynyt, esim. hemoglobiini alle 90 g/l (5,9 mmol/l) tai neutrofiilien määrä alle  $1,0 \times 10^9/l$  (ks. kohta 4.2). Koska annoksen muuttaminen ei ole mahdollista käyttäen Lamivudine/Zidovudine Accord -tabletteja, on käytettävä erillisiä tsidovudiini- ja lamivudiinivalmisteita. Ks. näitä koskevat erilliset valmisteyhteenvedot.

#### *Pankreatiitti*

Pankreatiittia on esiintynyt joskus harvoin lamivudiinilla ja tsidovudiinilla hoidetuilla potilailla. Ei kuitenkaan tiedetä, liittyivätkö nämä antiretrovirushoitoon vai hoidettavaan HIV-infektioon. Lamivudine/Zidovudine Accord -hoito on lopetettava heti, jos potilaalla esiintyy pankreatiittiin viittaavia kliinisiä merkkejä, oireita tai laboratoriolöydöksiä.

#### *Maitohappoasidoosi:*

Yleensä hepatomegaliaan ja rasvamaksaan liittyvää maitohappoasidoosia on raportoitu tsidovudiinin käytön yhteydessä. Varhaisia oireita (symptomaattinen hyperlaktatemia) ovat lievät ruoansulatuskanavan oireet (pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu), epämääräinen huonovointisuus, ruokahaluttomuus, painon lasku, hengitysoireet (nopea ja/tai syvä hengitys) tai neurologiset oireet (mukaan lukien motorinen heikkous).

Maitohappoasidoosiin liittyy korkea kuolleisuus ja siihen voi liittyä pankreatiitti, maksan toiminnan pettäminen tai munuaisten toiminnan pettäminen.

Maitohappoasidoosi ilmaantuu tavallisesti muutaman tai usean kuukauden hoidon jälkeen.

Lamivudine/Zidovudine Accord -hoito on lopetettava symptomaattisen hyperlaktatemian ja metabolisen asidoosin/maitohappoasidoosin, progredioivan hepatomegalian ilmaantuessa tai aminotransferaasiarvojen kohotessa nopeasti.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Lamivudine/Zidovudine Accordia potilaille (etenkin ylipainoisille naisille), joilla on hepatomegalia, hepatiitti tai muita tunnettuja maksasairauden ja rasvamaksan riskitekijöitä (mukaan lukien tietyt lääkevalmisteet ja alkoholi). Potilaat, joilla on samanaikaisesti C-hepatiitti ja joita hoidetaan alfainterferonilla ja ribaviriinilla, saattavat kuulua erityisriskiryhmään.

Potilaita, joiden riski on suurentunut, on seurattava tarkoin.

#### *Mitokondrioiden toimintahäiriöt in utero -altistuksen jälkeen*

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten nukleos(t)idianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

#### *Lipoatrofia*

Tsidovudiinihoitoon on liittynyt ihonalaisen rasvan menetystä, joka on yhdistetty mitokondriaaliseen toksisuuteen. Lipoatrofian ilmaantuvuus ja vaikeusaste ovat yhteydessä kumulatiiviseen altistukseen. Tämä rasvakato, joka on ilmeisintä kasvoissa, raajoissa ja pakaroissa, ei välttämättä palaudu, kun tsidovudiinihoito vaihdetaan toiseen hoitoon. Tsidovudiinihoidon ja tsidovudiinia sisältävien valmisteiden (Lamivudine/Zidovudine Accord) käytön aikana potilas on tutkittava säännöllisesti lipoatrofiaan liittyvien merkkien arvioimiseksi. Jos epäillään lipoatrofiaa, hoito on vaihdettava vaihtoehtoiseen hoitoon.

#### *Paino ja metaboliset parametrit*

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

#### *Immuunireaktivaatio-oireyhtymä*

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume (kutsutaan usein PCP:ksi). Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaatioon liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen.

### *Maksasairaudet*

Lamivudine/Zidovudine Accordin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu potilailla, joilla on huomattava maksan toimintahäiriö.

Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C -infektio ja jotka saavat antiretroviraalisia yhdistelmähoitoja, on lisääntynyt riski saada vakavia ja hengenvaarallisia maksahaittavaikutuksia. Jos potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B tai C -infektion hoitoon, ks. myös näiden tuotteiden valmisteyhteenvetoja.

Jos Lamivudine/Zidovudine Accord -hoito lopetetaan potilailla, joilla on myös hepatiitti B -virus, suositellaan, että sekä maksan toimintaa mittaavia arvoja että HBV:n replikaatiota kuvaavia muuttujia seurataan neljän kuukauden ajan, koska lamivudiinin lopettaminen voi saada aikaan akuutin hepatiitin aktivoitumisen.

Potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän häiriöitä maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana ja heitä tulisi seurata normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla on merkkejä maksataudin pahenemisesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

### *Potilaat, joilla on samanaikainen C-hepatiitti-infektio:*

Ribaviriinin käyttöä yhdessä Lamivudine/Zidovudine Accordin kanssa ei suositella, koska tähän liittyy anemian vaaran lisääntyminen (ks. kohta 4.5).

### *Osteonekroosi*

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Lamivudine/Zidovudine Accordia ei pidä ottaa yhdessä muiden lamivudiinia sisältävien lääkkeiden kanssa tai emtrisitabiinia sisältävien lääkkeiden kanssa.

Lamivudine/Zidovudine Accordin yhdistämistä klardibiiniin ei suositella (ks. kohta 4.5).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lamivudine/Zidovudine Accord sisältää lamivudiinia ja tsidovudiinia. Sen vuoksi näille erikseen havaitut haittavaikutukset ovat mahdollisia myös Lamivudine/Zidovudine Accord -valmisteella. Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että lamivudiinin ja tsidovudiinin välillä ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Tsidovudiini metaboloituu pääosin UGT-entsyymien välityksellä; UGT-entsyymien indusoiden tai estäjien samanaikainen antaminen voi muuttaa tsidovudiinialtistusta. Lamivudiini puhdistuu munuaisten kautta. Orgaaniset kationivälittäjät välittävät lamivudiinin aktiivista erittymistä munuaisten kautta virtsaan; lamivudiinin antaminen näitä välittäjiä estävien lääkeaineiden tai nefrotoksisten aineiden kanssa voi lisätä lamivudiinialtistuksia.

Lamivudiini ja tsidovudiini eivät metaboloitu merkittävästi sytokromi P450-entsyymien välityksellä (esim. CYP3A4, CYP2C9 tai CYP2D6). Ne eivät myöskään estä tai indusoi tätä entsyymijärjestelmää. Sen vuoksi yhteisvaikutukset antiretroviraalisten proteaasineestäjien, ei-nukleosidisten lääkevalmisteiden ja muiden tärkeimpien P450-entsyymien välittämien lääkkeiden kanssa ovat epätodennäköisiä.

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla. Alla esitettyä luetteloa ei pidä pitää kattavana, mutta se edustaa tutkittuja lääkeryhmiä.

Lääkeaineet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus keskimääräinen geometrinen muutos (%) (mahdollinen mekanismi)	Yhteiskäyttöä koskeva suositus
<b>ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKKEET</b>		
didanosini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosmuutokset eivät ole tarpeen.
didanosini/tsidovudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
stavudiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Yhteiskäyttöä ei suositella.
stavudiini/tsidovudiini	Stavudiinin ja tsidovudiinin välinen <i>in vitro</i> antagonismi anti-HIV-vaikutuksen suhteen voisi johtaa molempien lääkkeiden tehon vähenemiseen	
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
atovakoni/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Koska on olemassa vain rajoitetusti tietoa, kliinistä merkitystä ei tiedetä.
atovakoni/tsidovudiini (750 mg x 2 / vrk ruuan kanssa/200 mg x 3 / vrk)	tsidovudiini AUC ↑ 33 % atovakoni AUC ↔	
klaritromysiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Lamivudine/Zidovudine Accordin ja klaritromysiinin antamisen välillä on oltava vähintään 2 tuntia.
klaritromysiini / tsidovudiini (500 mg x 2 / vrk/100 mg joka 4. tunti)	tsidovudiini AUC ↓ 12 %	
trimetopriimi/sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi)/lamivudiini (160 mg/800 mg x 1 / vrk, 5 vrk/300 mg kerta-annos)	lamivudiini: AUC ↑ 40 % trimetopriimi: AUC ↔ sulfametoksatsoli: AUC ↔	Lamivudine/Zidovudine Accord -annosta ei ole tarpeen muuttaa, ellei potilaalla ole munuaisten toiminnanvajausta (ks. kohta 4.2).  Kun yhteiskäyttö sulfatrimetopriimin kanssa on tarpeen, potilaiden kliinistä tilaa on seurattava. <i>Pneumocystis jirovecipneumonian</i> (PCP) ja toksoplasmoosin hoitoon käytettäviä suuria trimetopriimi/sulfametoksatsoliannoksia ei ole tutkittu ja niitä tulisi välttää.
trimetopriimi/sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi)/tsidovudiini	(orgaanisen kationikuljetusjärjestelmän esto) Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>SIENILÄÄKKEET</b>		
flukonatsoli/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Koska on olemassa vain rajoitetusti tietoa, kliinistä merkitystä ei tiedetä. Seuraa tsidovudiinin toksisuuteen viittaavia oireita (ks. kohta 4.8)
flukonatsoli/tsidovudiini (400 mg x 1 / vrk/200 mg x 3 / vrk)	tsidovudiini AUC ↑ 74 % (UGT:n esto)	
<b>MYKOKAKTEERILÄÄKKEET</b>		
rifampisiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	ei riittävästi tietoa annossuosittelun antamiseen
rifampisiini/tsidovudiini	tsidovudiini AUC ↓ 48 %	

(600 mg x 1 / vrk/200 mg x 3 / vrk)	(UGT:n induktio)	
<b>EPILEPSIALÄÄKKEET</b>		
fenobarbitaali/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	ei riittävästi tietoa annossuosittelun antamiseen
fenobarbitaali/tsidovudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu  Tsidovudiinipitoisuudet plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	
fenytoiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	fenytoiinipitoisuuksia seurattava
fenytoiini/tsidovudiini	fenytoiini AUC ↑↓	
valproaanihappo/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Koska on olemassa vain rajoitetusti tietoa, kliinistä merkitystä ei tiedetä. Seurattava tsidovudiinin toksisuuteen viittaavia oireita (ks. kohta 4.8)
valproaanihappo/tsidovudiini (250 mg tai 500 mg x 3 / vrk /100 mg x 3 / vrk)	tsidovudiini AUC ↑ 80 % (UGT:n esto)	
<b>ANTIHIISTAMIINIT (HISTAMIINI H1 RESEPTORIN ANTAGONISTIT)</b>		
ranitidiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.  Kliinisesti merkitsevät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä. Ranitidiini eliminoituu vain osin munuaisten orgaanisen kationinkuljetusjärjestelmän kautta.	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
ranitidiini/tsidovudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
simetidiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.  Kliinisesti merkitsevät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä. Simetidiini eliminoituu vain osin munuaisten orgaanisen kationinkuljetusjärjestelmän kautta.	Annosten muuttaminen ei tarpeen.
simetidiini/tsidovudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
<b>SYTOTOKSISET AINEET</b>		
kladribiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.  <i>In vitro</i> lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota, mikä johtaa mahdolliseen kladribiinin tehon alenemiseen	Lamivudine/Zidovudine Accordin samanaikaista käyttöä kladribiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

	käytettäessä yhdistelmää kliinisesti. Jotkut kliiniset löydökset myös viittaavat mahdolliseen yhteisvaikutukseen lamivudiinin ja kladribiinin välillä.	
<b>OPIOIDIT</b>		
metadoni/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Koska on olemassa vain rajoitetusti tietoa, kliinistä merkitystä ei tiedetä. Seurattava tsidovudiinin toksisuuteen viittaavia oireita (ks. kohta 4.8)
metadoni/tsidovudiini (30-90 mg x 1 / vrk/200 mg joka 4. tunti)	tsidovudiini AUC ↑43 % metadoni AUC ↔	Suurimmalla osalla potilaista metadoniannosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa; joskus metadoniannos voidaan joutua titraamaan uudestaan.
<b>URIKOSURISET LÄÄKKEET</b>		
probenesidi/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Koska on olemassa vain rajoitetusti tietoa, kliinistä merkitystä ei tiedetä. Seurattava tsidovudiinin toksisuuteen viittaavia oireita (ks. kohta 4.8)
probenesidi/tsidovudiini (500 mg x 4 / vrk/2 mg/kg x 3 / vrk)	tsidovudiini AUC ↑106 % (UGT:n esto)	
<b>SEKALAISET</b>		
sorbitoliliuos (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ lamivudiini	Lamivudiinioraaliliuoksen 300 mg kerta-annos lamivudiini: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C <sub>max</sub> ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Jos mahdollista, Lamivudine/Zidovudine Accordin ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) sisältävien lääkevalmisteiden pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on vältettävä. Jos pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HIV-1-virusmäärän seurantaa.

*Lyhenteet: ↑ = lisäys; ↓ = pieneneminen; ↔ = ei merkittävää muutosta; AUC = plasmapitoisuuden aikakäyrän alle jäävä pinta-ala; C<sub>max</sub> = suurin havaittu pitoisuus; CL/F = puhdistuma oraalisen annon jälkeen*

Ribaviriinin aiheuttaman anemian on raportoitu pahentuneen, kun tsidovudiini on osana HIV:n hoitoon käytettävää lääkeyhdistelmää, vaikkakin mekanismi on vielä selvittämättä. Ribaviriinin samanaikaista käyttöä Lamivudine/Zidovudine Accordin kanssa ei suositella lisääntyneen anemiavaaran vuoksi (ks. kohta 4.4).

On harkittava Lamivudine/Zidovudine Accordin korvaamista jollakin muulla lääkkeellä yhdistelmäantiretroviruslääkehoidossa (jos potilaalla on jo tällainen hoito). Tämä on erityisen tärkeää sellaisten potilaiden kohdalla, joilla tsidovudiinin tiedetään aiheuttaneen anemiaa.

Tsidovudiinihoidon haittavaikutusten riskiä voi lisätä myös potentiaalisesti nefrotoksisten tai luuydintä estävien lääkeaineiden samanaikainen käyttö varsinkin akuuttihoitona. Tällaisia lääkkeitä ovat esim. systeeminen pentamidiini, dapsoni, pyrimetamiini, sulfatrimetopriimi, amfoterisiini, flusytosiini, gansikloviiri, interferoni, vinkristiini, vinblastiini ja doksorubisiini. Jos jotain näistä lääkkeistä on käytettävä samanaikaisesti Lamivudine/Zidovudine Accordin kanssa, on seurattava munuaisten



toimintaa ja verenkuvaa erityisen huolellisesti. Tarvittaessa on yhden tai useamman lääkkeen annosta pienennettävä. Kliinisistä tutkimuksista saadun rajallisen tiedon mukaan sulfatrimetopriimin (ks. yllä lamivudiinin ja sulfatrimetopriimin yhteisvaikutuksista), hengitettävän pentamidiinin, pyrimetamiinin ja asikloviirin käyttö profylaktisina annoksina yhdessä tsidovudiinin kanssa ei merkittävästi lisää haittavaikutusten vaaraa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Yleisohje on, että kun päätetään antiretroviraalisten lääkkeiden käytöstä HIV-infektion hoitoon raskaana olevilla naisilla ja sen kautta äidistä lapseen tapahtuvan HIV:n tarttumisen riskin pienentämiseen, on otettava huomioon sekä eläinkokeista saadut tiedot että raskaana olevista naisista oleva kliininen kokemus. Tsidovudiinin käytön raskaana olevilla naisilla, yhdistettynä vastasyntyneen hoitoon, on osoitettu vähentävän HIV:n tarttumista äidistä lapseen. Lamivudiinia tai tsidovudiinia raskauden aikana saaneista naisista oleva suuri määrä tietoa ei osoita niiden olevan epämuodostumia aiheuttavan toksisia (yli 3 000 altistusta raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana kummastakin vaikuttavasta aineesta; näistä 2 000 altistuksessa nainen sai sekä lamivudiinia että tsidovudiinia). Epämuodostumariski ihmisillä on mainitun kohtalaisen tietomäärän perusteella epätodennäköinen.

Lamivudine/Zidovudine Accord -valmisteen vaikuttavat aineet saattavat estää solun DNA:n replikaatiota ja tsidovudiinin on yhdessä eläinkokeessa osoitettu olevan transplasmaalisesti karsinogeeninen (ks. kohta 5.3). Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Niiden potilaiden kohdalla, joilla on myös hepatiitti ja jotka saavat lamivudiinia sisältävää lääkettä, kuten Lamivudine/Zidovudine Accord -valmistetta ja jotka tulevat raskaiksi, on huomioitava, että hepatiitti voi uusia, jos lamivudiinihoito lopetetaan.

Mitokondriovauriot: Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu *in vitro* ja *in vivo* aiheuttavan eriasteisia mitokondriovaurioita. HIV-negatiivisilla vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.4).

##### Imetys

Sekä lamivudiini että tsidovudiini erittyvät äidinmaitoon ja pitoisuudet vastaavat seerumista mitattavia pitoisuuksia.

Perustuen yli 200:aan HIV:hen hoitoa saaneeseen äiti-lapsi-pariin lamivudiinin pitoisuudet HIV-hoitoa saaneiden äitien imetettyjen lasten seerumissa ovat hyvin matalat (< 4 % pitoisuus äidin seerumiin verrattuna) ja laskevat asteittain mittaamattomiin, kun imetetyt pikkulapset saavuttavat 24 viikon iän. Lamivudiinin turvallisuudesta annosteltaessa alle 3 kuukauden ikäisille vauvoille ei ole saatavilla tietoja.

HIV-infektiota sairastaville naisille annetun 200 mg tsidovudiinikerta-annoksen jälkeen tsidovudiinin keskimääräinen pitoisuus oli samankaltainen ihmisen rintamaidossa ja seerumissa.

Suosittelaa, että välttääkseen HIV:n siirtymisen lapseen HIV-infektoituneet naiset eivät missään olosuhteissa imettäisi lapsiaan.

##### Hedelmällisyys

Uros- ja naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa tsidovudiinin ja lamivudiinin ei ole osoitettu heikentävän hedelmällisyyttä. Vaikutuksesta naisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

Miehillä tsidovudiinin ei ole osoitettu vaikuttavan siittiöiden määrään, morfologiaan eikä liikkuvuuteen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutuksia on raportoitu hoidettaessa HIV-sairautta lamivudiinilla ja tsidovudiinilla erikseen tai yhdessä. Monissa tapauksissa on epäselvää, ovatko ne lamivudiinin, tsidovudiinin tai muiden HIV:n hoitoon käytettyjen lääkkeiden aiheuttamia, vai johtuvatko ne potilaan sairaudesta.

Koska Lamivudine/Zidovudine Accord on lamivudiinin ja tsidovudiinin yhdistelmä, odotettavissa olevat haittavaikutukset ovat tyypiltään ja voimakkuudeltaan samoja kuin näihin lääkeaineisiin liittyvät. Mikään ei viittaa siihen, että lääkkeiden samanaikainen käyttö lisääi toksisuutta.

Yleensä vaikeaan hepatomegaliaan ja rasvamaksaan liittyvää maitohappoasidoosia, joskus kuolemaan johtavaa, on raportoitu tsidovudiinin käytön yhteydessä ja on siksi odotettavaa myös Lamivudine/Zidovudine Accordin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Tsidovudiinihoitoon on liittynyt ihonalaisen rasvan menetystä, joka on ilmeisintä kasvoissa, raajoissa ja pakaroissa. Lamivudine/Zidovudine Accord -valmisteen käytön aikana potilas on tutkittava säännöllisesti lipoatrofiaan liittyvien merkkien arvioimiseksi ja heiltä on säännöllisesti tiedusteltava lipoatrofiaan liittyvistä merkeistä. Kun näitä merkkejä todetaan, Lamivudine/Zidovudine Accord -hoito on lopetettava (ks. kohta 4.4).

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmunihepatiitti) on myös raportoitu immuunireaktivaation liittyvinä; raportoiduissa puhkeamisajoissa on kuitenkin suurempaa vaihtelua, ja nämä tapahtumat voivat ilmetä monta kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin (ks. kohta 4.4).

#### Lamivudiini:

Haittavaikutukset, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti liittyvän hoitoon, on lueteltu alla kohde-elimittäin ja yleisyyden mukaan. Yleisyydessä käytetään luokitusta: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos	Melko harvinainen:	neutropenia ja anemia (molemmat toisinaan vaikeita), trombosytopenia
	Hyvin harvinainen:	puhdas punasoluaplasia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen:	maitohappoasidoosi
Hermosto	Yleinen:	päänsärky, unettomuus
	Hyvin harvinainen:	perifeerinen neuropatia (tai parestesia)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen:	yskä, nenäoireet
Ruoansulatuselimistö	Yleinen:	pahoinvointi, oksentelu, mahakivut tai krampit, ripuli

	Harvinainen:	pankreatiitti, kohonneet seerumin amylaasiarvot
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	ohimenevästi kohonneita maksaentsyymiarvoja (ASAT, ALAT)
	Harvinainen	hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	ihottuma, hiusten lähtö
	Harvinainen	angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen:	artralgia, lihasoireet
	Harvinainen:	rabdomyolyyysi
Yleisoireet ja annospaikassa todettavat haitat	Yleinen:	väsymys, huonovointisuus, kuume

### Tsidovudiini:

Haittavaikutusprofiili aikuisilla ja nuorilla vaikuttaa samanlaiselta. Vakavimmat haittavaikutukset ovat veren kuvan muutokset: anemia (joka saattaa vaatia verensiirtoa), neutropenia ja leukopenia. Näitä esiintyy useammin käytettäessä korkeita annoksia (1200-1500 mg/vrk) ja potilailla, joilla HIV-sairaus on edennyt pitkälle (erityisesti potilailla, joiden luumyidinreservi on huono ennen hoidon aloittamista) ja joiden CD4 -solujen lukumäärä on alle 100/mm<sup>3</sup> (0,1 x 10<sup>9</sup>/l) (ks. kohta 4.4).

Taipumusta saada neutropeniaa on havaittu erityisesti potilailla, joilla jo hoidon alkaessa esiintyi neutropeniaa tai anemiaa, niillä joiden B12-vitamiinitaso oli matala, kun tsidovudiinihoito aloitettiin.

Haittavaikutukset, joiden katsotaan ainakin mahdollisesti liittyvän hoitoon, on lueteltu alla kohde-elimittäin ja yleisyyden mukaan. Yleisyydessä käytetään luokitusta: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos	Yleinen	anemia, neutropenia ja leukopenia
	Melko harvinainen	trombosytopenia ja pansytopenia (ja siihen liittyvä luumyitimen hypoplasia)
	Harvinainen:	puhdas punasoluaplasia
	Hyvin harvinainen	aplastinen anemia
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	Harvinainen	maitohappoasidoosi ilman hypoksemiaa, ruokahaluttomuus
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	ahdistuneisuus, depressio
Hermosto	Hyvin yleinen	päänsärky
	Yleinen	huimaus
	Harvinainen	unettomuus, parestesiat, uneliaisuus, henkisen valppauden heikentyminen, kouristukset
Sydän	Harvinainen	kardiomyopatia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	hengenahdistus
	Harvinainen	yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	pahoinvointi
	Yleinen	oksentelu, mahakivut ja ripuli
	Melko harvinainen	ilmavaivat
	Harvinainen	suun limakalvon pigmentaatio, makuhäiriöt ja happovaivat.

		Pankreatiitti.
Maksa ja sappi	Yleinen	kohonneet veren maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvot
	Harvinainen	maksan toimintahäiriöt kuten vakava maksan laajentuma ja siihen liittyvä rasvamaksa
Iho ja ihonalainen kudosis	Melko harvinainen:	ihottuma ja kutina
	Harvinainen	kynsien ja ihon pigmentoituminen, urtikaria ja hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Yleinen	myalgia
	Melko harvinainen	myopatia
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	tihentynyt virtsaamistarve
Sukupuolielimet ja rinnat	Harvinainen	gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	huonovointisuus
	Melko harvinainen	kuume, yleistynyt kipu ja voimattomuus
	Harvinainen	vilunväristykset, rintakipu ja influenssamainen syndrooma

Plasebokontrolloiduista ja avoimista tutkimuksista saatu tieto osoittaa, että pahoinvoinnin ja muiden yleisesti raportoitujen haittavaikutusten esiintyminen vähenee johdonmukaisesti ensimmäisten tsidovudiinihoitoviikkojen aikana.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhoollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Lamivudiinin/tsidovudiinin yliannostuksesta on rajoitetusti kokemuksia. Tsidovudiinin tai lamivudiinin yliannostukseen ei ole havaittu liittyvän mitään erityisiä oireita tai merkkejä haittavaikutuksissa lueteltujen oireiden lisäksi. Kuolemantapauksia ei ole ollut ja kaikki potilaat ovat toipuneet.

Jos potilas ottaa yliannoksen, häntä on seurattava toksisten oireiden varalta (ks. kohta 4.8) ja oireenmukaista hoitoa on annettava tarpeen mukaan. Koska lamivudiini on dialysoitavissa, jatkuvaa hemodialyysia voitaisiin käyttää yliannostuksen hoidossa; tätä ei kuitenkaan ole tutkittu. Hemodialyysillä ja vatsaontelonhuuhtelulla vaikuttaa olevan vähän vaikutusta tsidovudiinin poistumiseen, mutta ne edistävät glukuronidimetaboliitin poistumista. Lisätietojen osalta viitataan lamivudiinin ja tsidovudiinin valmisteyhteenvetoihin.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: J05AR01.

### Vaikutusmekanismi

Lamivudiini ja tsidovudiini ovat nukleosidianalogeja ja ne estävät HI-virusta. Lisäksi lamivudiini tehoaa hepatiitti B virusta (HBV) vastaan. Molemmat metaboloituvat solunsisäisesti aktiiviksi muodoikseen, lamivudiini 5'-trifosfaatiksi ja tsidovudiini 5'-trifosfaatiksi (TP). Niiden tärkein vaikutusmekanismi on käänteiskopiointiketjun katkaiseminen.

Lamivudiini-TP ja tsidovudiini-TP vaikuttavat selektiivisen estävästi HIV-1:n ja HIV 2:n replikoitumiseen *in vitro*; Lamivudiini tehoaa myös tsidovudiinille resistentteihin kliinisiin HIV-kantoihin. Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* lamivudiinin ja muiden antiretroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: abakaviiri, didanosini ja nevirapiini). Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* tsidovudiinin ja muiden antiretroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: abakaviiri, didanosini ja interferoni alfa).

### Resistenssi

HIV-1- lamivudiiniresistenssissä kehittyvä M184V-aminohappomuutos lähellä viruksen käänteiskopioijaentsyymien (RT) aktiivista kohtaa. Tätä varianttia kehittyvä sekä *in vitro* että HIV-1-infektioituneilla potilailla, jotka ovat saaneet lamivudiinia sisältävää antiretrovirushoitoa. M184V-mutanttien virusten herkkyys lamivudiinille on huomattavasti heikentynyt ja niiden kyky replikoitua *in vitro* on alentunut. *In vitro* tutkimukset osoittavat, että tsidovudiinille resistentit virukset voivat tulla herkiksi tsidovudiinille, kun ne samanaikaisesti muuttuvat resistentiksi lamivudiinille. Tämän kliinistä merkitystä ei kuitenkaan tiedetä.

*In vitro* tieto tuntuisi viittaavan siihen, että lamivudiinia sisältävän lääkeyhdistelmän jatkamisella huolimatta M184V:n kehittymisestä voi olla edelleen antiretroviraalista vaikutusta (todennäköisesti virusten heikentyneen toimintakyvyn vuoksi). Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vahvistettu. Onkin olemassa vain hyvin vähän kliinistä tietoa eikä sen perusteella voida tehdä asiasta luotettavia johtopäätöksiä. Sellaisen NRTI:n aloittaminen, jolle virukset ovat herkkiä, on joka tapauksessa suositeltavampaa kuin lamivudiinihoidon jatkaminen. Sen vuoksi lamivudiinihoidon jatkamista M184V-mutaation ilmaantumisen huolimatta tulee harkita vain tapauksissa, joissa ei ole käytettävissä muita aktiiveja NRTI-lääkkeitä.

Nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien kesken on vain rajoitetusti M184V RT-ristiresistenssiä. Tsidovudiini ja stavudiini säilyttävät antiretroviraalisen aktiivisuutensa lamivudiinille resistenttiä HIV-1:tä kohtaan. Abakaviiri säilyttää antiretroviraalisen aktiivisuutensa lamivudiini resistenttejä HIV-1-virusia kohtaan, joissa on vain M184V- mutaatio. M184 V RT-mutanttien herkkyys didanosinille on yli 4-kertaisesti alentunut; tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä. *In vitro* -herkkyysmäärittämisessä ei ole standardoituja tuloksia ja tulokset voivat vaihdella käytettyjen menetelmien mukaan.

Lamivudiinin *in vitro* sytotoksisuus perifeerisiä veren lymfosyyttejä, olemassa olevia lymfosyytti- ja monosyytti-makrofaagisolukantoja, sekä monia eri luuytimen kantasoluja vastaan on alhainen. Resistenssi tymidiinianalogeille (joihin tsidovudiini kuuluu) on selvitetty hyvin. Se kehittyvä jopa kuuden eri mutaation asteittaisella kumuloitumisella HIV:n käänteiskopioijaentsyymissä kodonien 41, 67, 70, 210, 215 ja 219 kohdalla. Virukset tulevat resistentiksi tymidiinianalogeille joko kodonien 41 ja 215 samanaikaisella mutaatiolla tai siten, että siinä on vähintään neljä kuudesta mutaatiosta. Nämä tymidiinianalogimutaatiot eivät yksinään aiheuta laajaa ristiresistenssiä muita nukleosideja vastaan, joten muiden hyväksytyjen käänteiskopioijaentsyymien käyttö on jatkossa mahdollista.

Kaksi eri monilääkeresistenssimutaatiomallia saa aikaan fenotyypiresistenssin AZT:lle samaten kuin muille hyväksytyille nukleosidisille käänteiskopioijaentsyymienestäjille. Ensimmäiselle on tyypillistä mutaatiot HIV:n käänteiskopioijaentsyymien kodoneissa 62, 75, 77, 116 ja 151. Toisessa tapahtuu

T69S-mutaatio sekä kuuden emäsparin asettuminen samaan kohtaan. Kummatkin nämä moninukleosidiresistenssimutaatiot rajoittavat suuresti tulevia hoitovaihtoehtoja.

### Kliininen kokemus

Kliinisissä tutkimuksissa lamivudiinin yhdessä tsidovudiinin kanssa on osoitettu vähentävän HIV-1-kuormitusta ja lisäävän CD4-solujen määrää. Kliinisten tutkimusten tulokset osoittavat, että lamivudiini yhdessä tsidovudiinin kanssa alentaa merkittävästi taudin etenemisen riskiä ja kuolleisuutta.

Lamivudiinia ja tsidovudiinia on käytetty paljon osana antiretroviraalista yhdistelmähoitoa yhdessä muiden samaan antiretroviraaliryhmään kuuluvien lääkkeiden kanssa (nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymestäjät) tai toisten ryhmien lääkkeiden kanssa (proteasi-inhibiittorit, ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymestäjät).

Monia antiretroviraalisia lääkkeitä sisältävien yhdistelmien, joissa lamivudiinia on käytetty osana, on osoitettu olevan tehokkaita sekä potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalihoitoa, että potilailla, joilla on viruksia, joissa on M184V-mutaatio.

Kliinisistä tutkimuksista saatu tieto osoittaa, että lamivudiini yhdessä tsidovudiinin kanssa viivästyttää tsidovudiinille resistenttien kantojen kehittymistä potilailla, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa. Myös potilailla, jotka saavat lamivudiinia ja tsidovudiinia yhdessä muiden samanaikaisesti annettavien antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa tai ilman niitä, ja joilla on jo M184V-mutanttia virusta, sellaisten mutaatioiden muodostuminen, jotka ovat resistenttejä tsidovudiinille ja stavudiinille (tymidiinianalogimutaatio) viivästyy.

HIV:n *in vitro* lamivudiini- ja/tai tsidovudiiniherkkyyden ja lamivudiinia ja tsidovudiinia sisältävän hoidon kliinisen vasteen välistä suhdetta tutkitaan edelleen.

Lamivudiinin, annoksella 100 mg kerran vuorokaudessa, on myös osoitettu olevan tehokas aikuispotilailla, joilla on krooninen HBV-infektio (kliinisiä tutkimuksia koskevat tarkemmat tiedot - ks. lamivudiini 100 mg -valmisteen valmisteyhteenveto). HIV-infektion hoidossa vain 300 mg:n vuorokausiannoksen (yhdistelmänä muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa) on osoitettu olevan tehokas.

Lamivudiinia ei ole erityisesti tutkittu potilailla, joilla on sekä HIV-infektio että HBV-infektio.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Lamivudiini ja tsidovudiini imeytyvät hyvin suolistosta. Oraalisen lamivudiinin hyötyosuus aikuisilla on yleensä 80-85 % ja tsidovudiinin 60-70 %.

Lamivudiini/tsidovudiini -tablettien sekä 150 mg lamivudiini- ja 300 mg tsidovudiinitablettien biologista samanarvoisuutta selvitettiin tutkimuksessa, jossa selvitettiin myös ruoan vaikutusta imeytymiseen ja sen nopeuteen. Lamivudiini/tsidovudiini -tabletti oli paastonneilla henkilöillä biologisesti samanarvoinen kuin erillisinä tabletteina otetut lamivudiini 150 mg ja tsidovudiini 300 mg.

Lamivudiinin ja tsidovudiinin keskimääräiset maksimipitoisuudet  $C_{max}$  terveillä vapaaehtoisilla, yhden Lamivudiini/tsidovudiini -annoksen ottamisen jälkeen olivat 1,6 µg/ml (32 %) ja 2,0 µg/ml (40 %), ja vastaavat AUC:t olivat 6,1 µg h/ml (20 %) ja 2,4 µg h/ml (29 %). Aikamediaani huippupitoisuuden saavuttamiseen  $t_{max}$  (vaihteluväli) oli lamivudiinilla 0,75 (0,50-2,00) ja tsidovudiinilla 0,50 (0,25-2,00) tuntia. Lamivudiinin ja tsidovudiinin imeytymisaste ( $AUC_{\infty}$ ) ja arvioitu puoliintumisaika oli sama ruoan kanssa ja paastotessa; imeytymisnopeudet ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$ )

olivat kuitenkin ruoan kanssa alhaisempia. Näiden tietojen perusteella lamivudiini/tsidovudiini -tabletti voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Lääkkeen ottamisella murskattuna pieneen määrään puolikiinteää ruokaa tai nestettä ei oleteta olevan vaikutusta farmaseuttiseen laatuun. Siten sen ei myöskään odoteta muuttavan kliinistä tehoa. Tämä johtopäätös perustuu fysikaaliskemialliseen ja farmakokineettiseen tietoon ja edellyttää, että potilas murskaa ja sekoittaa tabletin 100 %:sti ja nielee lääkkeen välittömästi.

### Jakautuminen

Tutkimuksissa, joissa lamivudiinia ja tsidovudiinia annettiin laskimonsisäisesti, niiden keskimääräiset jakautumistilavuudet olivat 1,3 ja 1,6 l/kg. Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja sen sitoutuminen tärkeimpään plasmaproteiiniin, albumiiniin, vähäistä (alle 36 % seerumin albumiiniin *in vitro*). Tsidovudiinista sitoutuu plasman proteiineihin 34-38 %. Lamivudiini/tsidovudiini Accord-valmisteella ei odoteta olevan interaktioita, jotka liittyvät plasmaproteiineihin sitoutumiseen.

Lamivudiini ja tsidovudiini läpäisevät veri-aivoesteen ja kulkeutuvat aivo-selkäydinnesteeseen (CSF). Keskimääräinen CSF/seerumin pitoisuussuhde 2-4 tuntia perorallisen annon jälkeen oli lamivudiinilla noin 0,12 ja tsidovudiinilla noin 0,5. Lamivudiinin pääsyä keskushermostoon tai sen kliinisestä merkityksestä ei ole täsmällistä tietoa.

### Biotransformaatio

Metaboloitumisen merkitys lamivudiinin eliminaatiossa on pieni. Lamivudiini erittyy pääosin munuaisten kautta muuttumattomana. Metaboliset interaktiot ovat epätodennäköisiä vähäisen maksametabolian (5-10 %) ja plasmaproteiineihin sitoutumisen vuoksi.

Tsidovudiinin päämetaboliitti sekä plasmassa että virtsassa on 5-glukuronidi. Se vastaa n. 50–80 % annetun annoksen erittymisestä munuaisten kautta. 3' amino- 3' -deoksitymidiini (AMT) on tsidovudiinin metaboliitti, jota on todettu iv-annon jälkeen.

### Eliminaatio

Lamivudiinin eliminaation puoliintumisaika on 5–7 tuntia. Lamivudiinin keskimääräinen systeeminen puhdistuma on noin 0,32 l/h/kg. Pääasiallinen eliminaatiotie on erittyminen virtsaan orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta (> 70 %). Tutkimukset munuaistoiminnan häiriöistä kärsivillä potilailla osoittavat, että sillä on vaikutusta lamivudiinin eliminaatioon. Annoksen pienentäminen on tarpeen potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min (ks. kohta 4.2).

Laskimonsisäisesti annetun tsidovudiinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli 1,1 tuntia ja keskimääräinen systeeminen puhdistuma oli 1,6 l/h/kg. Tsidovudiinin puhdistuma munuaisten kautta on arvioitu 0,34 l/h/kg:ksi, mikä osoittaa, että se eliminoituu sekä suodattamalla munuaiskeräisistä että erittymällä munuaistiehyistä. Tsidovudiinipitoisuudet ovat suurentuneita potilailla, joiden munuaisten toiminta on huomattavasti heikentynyt.

### Farmakokinetiikka lapsilla:

Yli 5–6 kuukautta vanhoilla lapsilla tsidovudiinin farmakokineettinen profiili on samanlainen kuin aikuisilla. Tsidovudiini imeytyy hyvin suolistosta ja kaikilla aikuisilla ja lapsilla tutkituilla annostasoilla biologinen hyötösuus oli 60–74 %, keskimäärin 65 %.  $C_{ss,max}$  -arvot olivat 4,45  $\mu\text{M}$  (1,19  $\mu\text{g/ml}$ ) annoksen 120  $\text{mg/m}^2$  jälkeen (oraalisuspensiona) ja 7,7  $\mu\text{M}$  (2,06  $\mu\text{g/ml}$ ) annoksen 180  $\text{mg/m}^2$  jälkeen. Annostus 180  $\text{mg/m}^2$  neljä kertaa vuorokaudessa sai lapsilla aikaan samanlaisen systeemisen altistuksen (24 tunnin AUC 40,0 h  $\mu\text{M}$  tai 10,7 h  $\mu\text{g/ml}$ ) kuin annos 200  $\text{mg}$  kuudesti vuorokaudessa aikuisilla (40,7 h  $\mu\text{M}$  tai 10,9 h  $\mu\text{g/ml}$ ).

Tsidovudiinin farmakokinetiikkaa plasmassa tutkittiin kuudella HIV-infektoituneella 2-13 vuotiaalla lapsella, annoksella 120  $\text{mg/m}^2$  kolme kertaa vuorokaudessa ja toisen kerran, kun annos oli vaihdettu annokseksi 180  $\text{mg/m}^2$  kahdesti vuorokaudessa. Systeeminen altistus plasmasta mitattuna (päivittäinen

AUC ja Cmax) oli kahdesti vuorokaudessa annostelulla samanlainen kuin annettaessa sama vuorokausiannos kolmena annoksena [Bergshoeff, 2004].

Yleisesti ottaen lamivudiinin farmakokinetiikka lapsipotilailla on samanlainen kuin aikuisilla. Absoluuttinen hyötyosuus (noin 55–65 %) oli kuitenkin alempi alle 12-vuotiailla potilailla. Lisäksi systeeminen puhdistuma oli nopeampaa nuorilla lapsipotilailla ja se hidastui iän myötä, saavuttaen aikuisten arvon noin 12 vuoden iässä. Näiden erojen vuoksi lapsille suositeltava lamivudiiniannos (yli kolme kuukautta vanhoille ja alle 30 kg painaville) on 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Tällä annoksella saavutetaan keskimääräinen AUC<sub>0-12</sub>, joka on 3800–5300 ng·h/ml. Viimeaikaiset havainnot osoittavat, että alle 6-vuotiailla altistus voi olla n 30 % alempi kuin muilla ikäryhmillä. Tästä odotetaan lisätietoa lähiaikoina. Tällä hetkellä olemassa oleva tieto ei viittaa siihen, että lamivudiini olisi tehottomampi tässä ikäryhmässä.

#### Farmakokinetiikka raskauden aikana:

Lamivudiinin ja tsidovudiinin farmakokinetiikka raskaana olevilla on samanlainen kuin naisilla, jotka eivät ole raskaana.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Yhdistelmän lamivudiini + tsidovudiini kliinisesti merkittävät haittavaikutukset ovat anemia, neutropenia ja leukopenia.

#### *Mutageenisuus ja karsinogeenisuus*

Lamivudiini ja tsidovudiini eivät olleet mutageenisia bakteeritesteissä, mutta kuten muutkin nukleosidianalogit, ne estävät solujen DNA-replikaatiota *in vitro* nisäkäskokeissa, kuten hiiren lymfoomakokeessa.

Lamivudiini ei ollut genotoksinen *in vivo* annoksilla, joiden antamisen jälkeen plasmapitoisuudet olivat 40–50 kertaa suuremmat kuin hoidolliset plasmapitoisuudet. Tsidovudiinilla oli klastogeenisiä vaikutuksia hiirillä tehdyssä toistuvien oraalisten annosten mikrotumatestissä. Tsidovudiinia saaneiden AIDS-potilaiden perifeerisen veren lymfosyyttien on myös havaittu sisältävän tavallista enemmän katkenneita kromosomeja.

Pilottitutkimus on osoittanut, että tsidovudiini kiinnittyy aikuisten leukosyyttien tuman DNA:han, myös raskaana olevien naisten, jotka saavat tsidovudiinia HIV-1-infektion hoitoon tai estämään äidistä lapseen tapahtuvaa tartuttamista. Tsidovudiinin havaittiin kiinnittyneen myös tsidovudiinilla hoidettujen äitien lasten napaveren leukosyyttien DNA:han. Apinoilla tehty genotoksisuustutkimus, jossa lääkettä annettiin istukan kautta, vertaili tsidovudiinia yksin yhdistelmään tsidovudiini ja lamivudiini ihmisen altistuksia vastaavilla altistuksilla. Tutkimus osoitti, että sikiöillä, jotka altistuivat *in utero* yhdistelmälle, nukleosidianalogi-DNA:n kiinnittyminen useisiin sikiön elimiin pitkittyi. Myös telomeerin lyhenemistä oli enemmän kuin niillä apinan sikiöillä, jotka altistuivat vain tsidovudiinille. Näiden havaintojen kliininen merkitys on epäselvä.

Lamivudiinin ja tsidovudiinin yhdistelmän karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Pitkäaikaisissa rotilla ja hiirillä tehdyissä tutkimuksissa lamivudiini ei ollut karsinogeeninen.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa (oraalinen annostelu) havaittiin myöhäisessä vaiheessa epiteelisiä kasvaimia vaginassa. Myöhempi intravaginaalinen karsinogeenisuustutkimus vahvisti oletuksen, että vaginan tuumorit johtuivat jyräjän vaginan epiteelin pitkäaikaisesta paikallisesta altistumisesta virtsan korkeille metaboloitumattoman tsidovudiinin pitoisuuksille. Muita tsidovudiiniin liittyviä kasvaimia ei havaittu kummankaan eläinlajin kummallakaan sukupuolella.

Lisäksi hiirillä on tehty kaksi tutkimusta istukan läpi kulkeutuvan tsidovudiinin karsinogeenisuudesta. Toisessa, US National Cancer Institutun tekemässä tutkimuksessa kantaville hiirille annettiin suurinta



siedettyä annosta raskauden 12. päivästä 18. päivään. Vuoden kuluttua syntymästä suurinta annosta (420 mg/kg) saaneiden hiirien poikasilla oli enemmän keuhkojen, maksan ja naaraiden lisääntymiseen liittyvien elinten kasvaimia.

Toisessa tutkimuksessa hiirille annettiin 24 kuukauden ajan enintään 40 mg/kg tsidovudiinia alkaen ennen syntymää päivänä 10 hedelmöitymisestä. Ainoana lääkkeeseen liittyvänä löydöksenä esiintyi myöhäisen vaiheen epiteelisiä kasvaimia vaginassa, joita oli yhtä paljon ja samanaikaisesti myös tavanomaisissa oraalisisä karsinogeenisuustutkimuksissa (ks. yllä). Tämä tutkimus ei tuonut näyttöä siitä, että istukan läpi kulkeutuva tsidovudiini olisi karsinogeeni.

Vaikka näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä, nämä tiedot viittaavat siihen, että karsinogeenisuusriski ihmisille on pienempi kuin mahdollinen kliininen hyöty.

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa lamivudiinin on osoitettu lisäävän varhaisia alkionkuolemia kaneilla suhteellisen vähäisillä systeemisillä altistuksilla, jotka ovat verrattavissa ihmisen altistuksiin, mutta ei rotilla edes suurilla systeemisillä altistuksilla. Tsidovudiinilla oli samanlainen vaikutus molempiin eläinlajeihin, mutta vain erittäin suurina systeemisinä altistuksina. Lamivudiini ei ollut eläinkokeissa teratogeeninen. Emolle toksisilla annoksilla organogeneesin aikana rotille annettu tsidovudiini lisäsi epämuodostumien ilmaantuvuutta, mutta pienillä annoksilla ei havaittu sikiön epämuodostumia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin:*

Mikrokiteinen selluloosa  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Magnesiumstearaatti

*Kalvopäällyste:*

Titaanidioksidi (E 171)  
Hypromelloosi  
Makrogoli  
Polysorbaatti 80

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Kotelot, joissa on PVC/PVdC-alumiiniläpipainopakkauksia, jotka sisältävät 60, 120 ja 200 tablettia. HDPE-purkit, jotka sisältävät 60 ja 500 (sairaalapakkaukset) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

35238

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.06.2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.11.2021

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lamivudine/Zidovudine Accord 150 mg/300 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg lamivudin och 300 mg zidovudin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vita till benvita, kapselformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter, präglade med 'H' på ena sidan och med 'L' samt '9' på var sin sida om skåran på andra sidan. Tabletten är ca 17,5 mm lång och ca 8,0 mm bred.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Lamivudine/Zidovudine Accord är indicerat för antiretroviral kombinationsbehandling av infektioner hos vuxna, ungdomar och barn orsakade av humant immunbristvirus (hiv) (se avsnitt 4.2).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Behandling bör initieras endast av läkare med erfarenhet av att behandla hivinfektioner.

*Vuxna och ungdomar som väger  $\geq 30$  kg:* rekommenderad dosering av Lamivudine/Zidovudine Accord är 1 tablett 2 gånger dagligen.

*Barn som väger mellan 21 kg och 30 kg:* den rekommenderade dosen av Lamivudine/Zidovudine Accord är en halv tablett på morgonen och en hel tablett på kvällen.

*Barn som väger från 14 till 21 kg:* den rekommenderade dosen av Lamivudine/Zidovudine Accord är en halv tablett två gånger dagligen.

Doseringsregim för barn som väger 14–30 kg baseras primärt på farmakokinetisk modellering som stöds av data från kliniska studier där de individuella komponenterna lamivudin och zidovudin används. Överexponering av zidovudin kan inträffa med den föreslagna doseringsrekommendationen. Därför är noggrann säkerhetsövervakning berättigad hos dessa patienter. Om gastrointestinal intolerans inträffar hos patienter som väger 21–30 kg kan en alternativ doseringsregim med en halv tablett tre gånger dagligen prövas för att förbättra tolerabiliteten.

Lamivudine/Zidovudine Accord tabletter ska inte ges till barn som väger mindre än 14 kg eftersom dosen inte kan justeras efter barnets vikt på ett lämpligt sätt. Dessa patienter ska ta lamivudin och zidovudin som separata läkemedel enligt ordinerade doseringsrekommendationer för dessa produkter. För dessa patienter och för patienter som inte kan svälja tabletter, finns orala lösningar av lamivudin och zidovudin.

Om behandlingen med en av de aktiva substanserna i Lamivudine/Zidovudine Accord måste avslutas, eller dosen reduceras, finns separata beredningar av lamivudin och zidovudin tillgängliga som tabletter/kapslar och oral lösning.

*Nedsatt njurfunktion:* Plasmakoncentrationerna av lamivudin och zidovudin ökar vid nedsatt njurfunktion på grund av minskad clearance. Eftersom dosjustering kan bli nödvändig rekommenderas att till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\leq 50$  ml/min) ges lamivudin och zidovudin som separata preparat. Information finns i produktresuméerna för respektive läkemedel.

*Nedsatt leverfunktion:* Begränsade data från patienter med cirros tyder på att ackumulering av zidovudin kan förekomma hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av minskad glukuronidering. Data från patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion har visat att lamivudins farmakokinetik inte signifikant påverkas vid nedsatt leverfunktion. Eftersom dosjustering av zidovudin kan behövas, rekommenderas att lamivudin och zidovudin ges som separata preparat till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Information finns i produktresuméerna för respektive läkemedel.

*Dosjustering till patienter med hematologiska biverkningar:* Dosjustering av zidovudin kan vara nödvändig om hemoglobinhalten sjunker till under 90 g/l eller 5,59 mmol/l eller om neutrofilantalet sjunker till under  $1,0 \times 10^9/l$  (se avsnitt 4.3 och 4.4). Eftersom Lamivudine/Zidovudine Accord inte kan dosjusteras bör zidovudin och lamivudin ges som separata preparat. I dessa fall hänvisas till respektive läkemedels produktresumé.

*Dosering hos äldre:* Specifika data saknas. Emellertid bör i denna åldersgrupp speciell hänsyn tas till åldersrelaterade förändringar såsom försämrade njurfunktion och förändrade hematologiska värden.

#### Administreringssätt

Lamivudine/Zidovudine Accord kan tas med eller utan mat.

För att säkerställa att hela dosen administreras bör tabletten/tabletterna helst sväljas hela utan att krossas. För patienter som inte kan svälja tabletter kan tabletterna krossas och tillsättas i en liten mängd halvfast föda eller dryck. Blandningen ska intas omedelbart (se avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller övriga innehållsämnen som anges i avsnitt 6.1.

Zidovudin är kontraindicerat till patienter med extremt lågt antal neutrofila granulocyter ( $< 0,75 \times 10^9/l$ ) eller extremt låg hemoglobinhalt ( $< 75$  g/l eller 4,65 mmol/l). Lamivudine/Zidovudine Accord är därför kontraindicerat hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

De speciella varningar och försiktighetsmått som är relevanta för både lamivudin och zidovudin har inkluderats i detta avsnitt. Inga ytterligare varningar eller försiktighetsmått har tillkommit för kombinationen Lamivudine/Zidovudine Accord.

I fall där dosjustering är nödvändig rekommenderas att lamivudin och zidovudin ges som separata preparat (se avsnitt 4.2). I dessa fall hänvisas till respektive läkemedels produktresumé.

Samtidig användning av stavudin och Lamivudine/Zidovudine Accord bör undvikas (se avsnitt 4.5).

*Opportunistiska infektioner:* Patienter som erhåller Lamivudine/Zidovudine Accord eller annan antiretroviral behandling kan trots behandlingen fortsätta utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer orsakade av hivinfektionen, varför det kliniska förloppet fortsatt ska kontrolleras noggrant av läkare med erfarenhet av behandling av hivinfektion.

*Hematologiska biverkningar:* Anemi, neutropeni och leukopeni (vanligen sekundärt till neutropeni) kan förväntas hos patienter som behandlas med zidovudin. Dessa blodbiverkningar uppträdde mera frekvent vid högre zidovudindoser (1200–1500 mg/dag) och hos patienter med dålig kvarvarande benmärgsfunktion före behandlingen, särskilt hos patienter med avancerad hivsjukdom. Blodstatus bör därför följas noggrant (se avsnitt 4.3) hos patienter som får Lamivudine/Zidovudine Accord. Dessa hematologiska effekter observeras vanligtvis inte förrän efter fyra till sex veckors behandling. För patienter med avancerad symtomatisk hivsjukdom rekommenderas i regel blodprovstagning åtminstone var 14:e dag under de tre första behandlingsmånaderna och därefter minst en gång i månaden.

Hos patienter med tidig hivsjukdom är hematologiska biverkningar ovanliga. Beroende på patientens allmäntillstånd kan kontroll av blodstatus utföras mindre ofta, t ex en gång per månad till en gång var tredje månad. För övrigt kan dosen zidovudin behöva justeras om grav anemi eller myelosuppression utvecklas under Lamivudine/Zidovudine Accord-behandling, eller hos de patienter som redan från början har benmärgspåverkan, t ex hemoglobin < 90 g/l (5,59 mmol/l) eller antal neutrofila granulocyter <  $1,0 \times 10^9/l$  (se avsnitt 4.2). Eftersom Lamivudine/Zidovudine Accord inte kan dosjusteras, bör zidovudin och lamivudin ges som separata preparat. I dessa fall hänvisas till respektive läkemedels produktresumé.

*Pankreatit:* Enstaka fall av pankreatit har förekommit under behandling med lamivudin och zidovudin. Det är emellertid inte säkerställt om orsaken var den antiretrovirala behandlingen eller den underliggande hivinfektionen. Behandlingen med Lamivudine/Zidovudine Accord ska omedelbart avbrytas om det uppträder kliniska fynd, symtom eller avvikande laboratorievärden, som talar för pankreatit.

*Laktacidosis:*

Laktacidosis, vanligen i samband med hepatomegali och leversteatos, har rapporterats vid användning av zidovudin. Tidiga symtom (symtomatisk hyperlaktatemi) inkluderande benigna symtom från magtarmkanalen (illamående, kräkningar och buksmärta), allmän sjukdomskänsla, aptitlöshet, viktninskning, luftvägssymtom (snabba och/eller djupa andetag) eller neurologiska symtom (inkluderande muskelsvaghet).

Laktacidosis har hög mortalitet och kan associeras med pankreatit och lever- eller njursvikt.

Laktacidosis har vanligtvis uppträtt efter några eller flera månaders behandling.

Behandlingen med Lamivudine/Zidovudine Accord ska avbrytas vid symtomatisk hyperlaktatemi och metabolisk acidosis/laktacidosis, progressiv hepatomegali eller snabbt stigande nivåer av aminotransferaser.

Försiktighet bör iakttagas vid behandling med Lamivudine/Zidovudine Accord till patienter (framförallt till obesa kvinnor) med hepatomegali, hepatit eller andra kända riskfaktorer för leversjukdom och leversteatos (inkluderande vissa läkemedel och alkohol). Patienter som samtidigt har en hepatit C-infektion och behandlas med alfa-interferon och ribavirin kan utgöra en speciell riskgrupp.

Patienter med ökad risk ska följas noga.

*Mitokondriell dysfunktion efter exponering in utero:* Nukleos(t)idanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Man har rapporterat mitokondriell dysfunktion hos hivnegativa spädbarn som exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller postnalt; dessa har främst avsett behandling med regimer innehållande zidovudin. De väsentligaste biverkningarna som rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola störningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa biverkningar har ofta varit övergående. Några sent uppträdande neurologiska rubbningar har rapporterats som sällsynta (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Om sådana neurologiska rubbningar är övergående eller permanenta är för närvarande okänt. Dessa fynd ska övervägas för alla barn som *in utero* exponerats för nukleos(t)idanaloger och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte aktuella nationella rekommendationer avseende antiretroviral terapi till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

*Lipoatrofi:* Behandling med zidovudin har associerats med förlust av underhudsfett, vilket har kopplats till mitokondriell toxicitet. Incidensen och lipoatrofins svårighetsgrad är relaterad till kumulativ exponering. Denna fettförlust, som är mest synlig i ansikte, på armar, ben och skinkor, är troligen inte reversibel vid byte till en regim utan zidovudin. Patienterna ska regelbundet utvärderas för tecken på lipoatrofi under behandling med zidovudin och zidovudinnehållande produkter (Lamivudine/Zidovudine Accord). Vid misstanke om utveckling av lipoatrofi ska behandlingen bytas mot en alternativ regim.

*Vikt och metabola parametrar:* Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbingar ska hanteras på ett kliniskt lämpligt sätt.

*Immunreaktiveringssyndrom:* Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART). Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (ofta kallad PCP). Varje symptom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats.

*Leversjukdom:* Säkerhet och effekt av Lamivudine/Zidovudine Accord har inte fastställts hos patienter med leversjukdom.

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper en ökad risk för allvarliga leverbiverkningar inklusive sådana med dödlig utgång. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C, hänvisas också till aktuell produktinformation för dessa läkemedel.

Om behandlingen med Lamivudine/Zidovudine Accord avbryts hos patienter som samtidigt är infekterade med hepatit B virus rekommenderas att laboratorieprover tas under 4 månader på såväl leverfunktion som markörer för HBV-replikation, eftersom utsättning av lamivudin kan resultera i akut exacerbation av hepatit.

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en ökad frekvens av leverfunktionsavvikelser under antiretroviral kombinationsterapi och ska kontrolleras enligt klinisk praxis. Om det hos dessa patienter finns tecken på försämring av leversjukdomen, ska uppehåll eller avbrytande av behandlingen övervägas.

*Patienter med samtidig infektion med hepatit C-virus:* samtidig användning av ribavirin och Lamivudine/Zidovudine Accord är inte rekommenderad på grund av ökad risk för anemi (se avsnitt 4.5).

*Osteonekros:* Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroidanvändning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hivsjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådås att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Lamivudine/Zidovudine Accord ska inte användas tillsammans med andra läkemedel som innehåller lamivudin eller emtricitabin.

Kombinationen Lamivudine/Zidovudine Accord och kladribin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Lamivudine/Zidovudine Accord innehåller lamivudin och zidovudin och därför kan alla tidigare observerade interaktioner för respektive substans inträffa även med Lamivudine/Zidovudine Accord. Kliniska studier har visat att det inte finns några kliniskt signifikanta interaktioner mellan lamivudin och zidovudin.

Zidovudin metaboliseras huvudsakligen via UDP-glukuronyltransferas-enzym (UGT-enzym) och samtidig administrering med inducerare eller hämmare av UGT-enzym kan påverka exponeringen av zidovudin. Lamivudin elimineras renalt. Aktiv renal sekretion av lamivudin i urinen medieras genom organiska katjontransportörer (OCT); samtidig administrering av lamivudin och OCT-hämmare eller nefrotoxiska läkemedel av kan öka exponeringen av lamivudin.

Lamivudin och zidovudin metaboliseras inte till någon betydande grad via cytokrom P450-enzym (såsom CYP 3A4, CYP 2C9 eller CYP 2D6) och de hämmar eller inducerar inte heller detta enzymssystem. Således är risken liten för interaktioner med antiretrovirala proteashämmare, icke-nukleosidanaloger och andra läkemedel som metaboliseras via de viktigaste cytokrom P450 enzymerna.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Listan nedan ska inte ses som fullständig, men är representativ för de studerade klasserna.

Läke medel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
<b>ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL</b>		
didanosin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Ingen dosjustering är nödvändig.
didanosin/zidovudin	Interaktionen är inte studerad.	
stavudin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Kombinationen rekommenderas inte.
stavudin/ zidovudin	<i>In vitro</i> antagonism av anti-hiv- aktivitet mellan stavudin och zidovudin kan resultera i en minskad effektivitet av båda läkemedlen.	
<b>LÄKEMEDEL MOT INFEKTIONER</b>		
atovakvon/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga är den kliniska relevansen inte känd.
atovakvon/zidovudin (750 mg två gånger dagligen med mat /200 mg tre gånger dagligen)	zidovudin AUC ↑ 33 % atovakvon AUC ↔	
klaritromycin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Administreringen av Lamivudine/Zidovudine Accord och klaritromycin ska separeras med minst 2 timmar.
klaritromycin/zidovudin (500 mg två gånger dagligen/100 mg var 4:e timme)	zidovudin AUC ↓ 12 %	
trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol) /lamivudin (160 mg/800 mg en gång dagligen i 5 dagar/ 300 mg som engångsdos)	lamivudin AUC ↑ 40 %  trimetoprim                   AUC↔ sulfametoxazol               AUC↔  (hämning av organiska katjontransportörer)	Ingen dosjustering av Lamivudine/Zidovudine Accord är nödvändig om inte patienten har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)  När samtidig administrering med co-trimoxazol är befogad ska patienten stå under klinisk övervakning. Höga doser av trimetoprim/sulfametoxazol som används vid behandling av <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumoni (PCP) och toxoplasmos har inte studerats och ska undvikas.
trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol)/zidovudin	Interaktionen är inte studerad.	
Läke medel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
flukonazol/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga är den kliniska relevansen inte känd.
flukonazol/zidovudin (400 mg en gång dagligen/200	zidovudin AUC ↑ 74 %	



Läke medel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
mg tre gånger dagligen)	(hämning av UGT)	Övervaka med avseende på tecken på zidovudin-toxicitet (se avsnitt 4.8).
<b>MEDEL MOT MYKOBAKTERIER</b>		
rifampicin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Otillräckliga data för att kunna rekommendera dosjustering
rifampicin/zidovudin (600 mg en gång dagligen/200 mg tre gånger dagligen)	zidovudin AUC ↓ 48 % (induktion av UGT)	
<b>ANTIEPILEPTIKA</b>		
fenobarbital/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Otillräckliga data för att kunna rekommendera dosjustering
fenobarbital/zidovudin	Interaktionen är inte studerad.  Risk för något minskade plasmakoncentrationer av zidovudin genom UGT induktion.	
fenytoin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Övervaka fenytoinkoncentrationerna.
fenytoin/zidovudin	fenytoin AUC ↑↓	
valproinsyra/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga är den kliniska relevansen inte känd.  Övervakning med avseende på tecken på zidovudin-toxicitet (se avsnitt 4.8).
valproinsyra/zidovudin (250 mg eller 500 mg tre gånger dagligen/100 mg tre gånger dagligen)	zidovudin AUC ↑ 80 % (hämning av UGT)	
Läke medel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
<b>ANTI-HISTAMINER (HISTAMIN H1-RECEPTORANTAGONISTER)</b>		
ranitidin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.  Troligen ingen klinisk signifikant interaktion. Ranitidin elimineras endast delvis via det renala organiska katjontransportsystemet.	Ingen dosjustering är nödvändig.
ranitidin/zidovudin	Interaktionen är inte studerad.	
cimetidin/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.  Troligen ingen klinisk signifikant interaktion. Cimetidin elimineras endast delvis via det renala organiska	Ingen dosjustering är nödvändig

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
	katjontransportsystemet.	
cimetidin/zidovudin	Interaktionen är inte studerad.	
<b>CYTOSTATIKA</b>		
Kladribin/Lamivudin	Interaktionen är inte studerad.  Lamivudin hämmar intracellulär fosforylering av kladribin <i>in vitro</i> , vilket leder till en potentiell risk för behandlingssvikt av kladribin om de kombineras i kliniska sammanhang. Vissa kliniska resultat stöder också en potentiell interaktion mellan lamivudin och kladribin.	Därför rekommenderas inte samtidig användning av Lamivudine/Zidovudine Accord med kladribin (se avsnitt 4.4).
<b>OPIOIDER</b>		
metadon/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga är den kliniska relevansen inte känd.
metadon/zidovudin (30 till 90 mg en gång dagligen /200 mg var 4:e timma)	zidovudin AUC ↑43 % metadon AUC ↔	Övervaka med avseende på tecken på zidovudin-toxicitet (se avsnitt 4.8).  Dosjustering av metadon är för de flesta patienter troligen inte nödvändig; för vissa kan en återinställning av metadon behövas.
<b>URINSYRADRIVANDE LÄKEMEDEL</b>		
probenecid/lamivudin	Interaktionen är inte studerad.	Eftersom endast begränsade data finns tillgängliga är den kliniska relevansen inte känd.
probenecid/zidovudin (500 mg 4 gånger dagligen/2 mg/kg tre gånger dagligen)	zidovudin AUC ↑ 106 %  (hämmning av UGT)	Övervaka med avseende på tecken på zidovudin-toxicitet (se avsnitt 4.8).
<b>DIVERSE</b>		
Sorbitollösning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Enstaka dos lamivudin oral lösning 300 mg  lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C <sub>max</sub> ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Undvik, om möjligt, kontinuerlig samtidig administrering av Lamivudine/Zidovudine Accord och läkemedel innehållande sorbitol eller andra osmotiskt aktiva polyalkoholer eller monosackaridalkoholer (tex xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Överväg mer frekvent övervakning av hiv-1 virusmängd om kontinuerlig

Läkemedel efter terapiområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%) (Möjlig mekanism)	Rekommendation gällande samtidig administrering
		samtidig administrering inte kan undvikas.

Förkortningar: ↑= ökning; ↓= minskning; ↔= ingen signifikant förändring; AUC= ytan under kurvan för koncentration kontra tid; C<sub>max</sub>= observerad maximal koncentration; CL/F = skenbart oralt clearance

Exacerbation av anemi beroende på ribavirin har rapporterats när zidovudin är en del av behandlingsregimen för hiv även om den exakta verkningsmekanismen återstår att klargöras. Samtidig användning av ribavirin och Lamivudine/Zidovudine Accord är inte rekommenderad på grund av en ökad risk för anemi (se avsnitt 4.4).

Man bör överväga att byta ut Lamivudine/Zidovudine Accord i en kombinerad ART-regim om denna redan är etablerad. Detta är särskilt viktigt hos patienter med känd anamnes på zidovudin-inducerad anemi.

Samtidig behandling, särskilt akut sådan, med potentiellt nefrotoxisk eller benmärgshämmande läkemedel (t ex systemiskt givet pentamidin, dapson, pyrimetamin, co-trimoxazol, amfotericin, flucytosin, ganciklovir, interferon, vinkristin, vinblastin och doxorubicin) kan också öka risken för biverkningar av zidovudin. Om behov för samtidig behandling med Lamivudine/Zidovudine Accord och något av dessa läkemedel föreligger ska njurfunktion och hematologiska parametrar följas särskilt noggrant. Doseringen av ett eller flera av läkemedlen ska vid behov reduceras.

Begränsade data från kliniska studier tyder inte på en påtagligt ökad risk för biverkningar av zidovudin vid kombinationsbehandling med co-trimoxazol (se interaktionsinformation ovan avseende lamivudin och co-trimoxazol), pentamidin i aerosolform, pyrimetamin och aciklovir i doser som används vid profylax.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Som en allmän regel vid beslut om användning av antiretrovirala läkemedel för behandling av hivinfektion hos gravida kvinnor, och följaktig minskning av risk för hivöverföring till det nyfödda barnet, ska hänsyn tas till både djurdata och klinisk erfarenhet från gravida kvinnor. I det här fallet, har zidovudin-behandling av gravida kvinnor, följt av behandling av det nyfödda barnet, visats minska överföring av hiv från moder till foster. En stor mängd data från gravida kvinnor som tagit lamivudin eller zidovudin visar inte på någon missbildande toxicitet (mer än 3000 utfall vardera från exponering under första trimestern, av vilka över 2000 utfall inkluderade exponering för både lamivudin och zidovudin). Baserat på den nämnda stora mängden data är risken för missbildning hos människa osannolik.

De aktiva ämnena i Lamivudine/Zidovudine Accord kan hämma cellulär DNA-replikation, då zidovudin har visats vara en transplacentär karcinogen i en djurstudie och abakavir har visats vara karcinogen i en djurmodell (se avsnitt 5.3). Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

För patienter med samtidig hepatitinfektion som behandlas med läkemedel som innehåller lamivudin såsom Lamivudine/Zidovudine Accord och därefter blir gravida, bör man överväga risken av återkommande hepatit vid utsättande av lamivudin.

Mitokondriell dysfunktion: Nukleosid-och nukleotidanaloger har *in vitro* och *in vivo* visats orsaka varierande grad av mitokondriell skada. Det finns rapporter om mitokondriell dysfunktion hos hivnegativa barn som exponerats för nukleosidanaloger i livmodern och/eller efter födelsen (se avsnitt 4.4).

### Amning

Både lamivudin och zidovudin utsöndras i bröstmjölks i likartade koncentrationer som dem som ses i serum.

Baserat på mer än 200 moder/barn-par som behandlats för hiv, är serumkoncentrationerna av lamivudin hos de ammade barnen till mödrar som behandlats för hiv väldigt låga (< 4 % av moderns serumkoncentrationer) och successivt minskande till omätbara nivåer när de ammade barnen når 24 veckors ålder. Säkerhetsdata saknas för administrering av lamivudin till barn under 3 månader.

Efter administrering av en singeldos på 200 mg till hivinfekterade kvinnor var den genomsnittliga koncentrationen av zidovudin likartad i modersmjölk och serum.

Det rekommenderas att hivinfekterade mödrar inte under några omständigheter ammar sina spädbarn, detta för att undvika överföring av hivsmitta.

### Fertilitet

Varken zidovudin eller lamivudin har visat tecken på försämrad fertilitet i studier på han- och honråttor. Det finns inga uppgifter om deras inverkan på mänsklig kvinnlig fertilitet. Hos män har zidovudin inte visats påverka antalet spermier, spermernas morfologi eller rörlighet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier rörande påverkan på förmågan att köra bil eller handha maskiner har utförts.

## **4.8 Biverkningar**

Biverkningar har rapporterats under behandling av hivsjukdom med lamivudin och zidovudin givet var för sig eller i kombination. För många av dessa kan det vara svårt att avgöra om de är relaterade till lamivudin, zidovudin, något annat läkemedel bland dem som samtidigt ges för behandling av hivinfektionen eller till den underliggande sjukdomen.

Eftersom Lamivudine/Zidovudine Accord innehåller både lamivudin och zidovudin kan man förvänta sig samma typ och svårighetsgrad av biverkningar som finns rapporterat för respektive substans. Inga tecken på ytterligare toxicitet har setts vid samtidig administrering av de båda substanserna.

Fall av laktacidosis, ibland med dödlig utgång, vanligtvis i samband med uttalad hepatomegali och leversteatos har rapporterats vid användning av zidovudin och kan därför också förväntas vid behandling med Lamivudine/Zidovudine Accord (se avsnitt 4.4).

Behandling med zidovudin har associerats med förlust av underhudsfett, vilken syns mest i ansiktet och på armarna, benen och skinkorna. Patienter som får Lamivudine/Zidovudine Accord ska undersökas ofta och tillfrågas om de upplevt tecken på lipoatrofi. Om sådan utveckling konstateras ska behandlingen med Lamivudine/Zidovudine Accord inte fortsättas (se avsnitt 4.4).

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats i samband med immunreakivering; emellertid är den rapporterade tidpunkten för debut mer varierad och dessa händelser kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjats (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hivsjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd, då den inte kan beräknas från tillgängliga data (se avsnitt 4.4).

### Lamivudin:

De biverkningar som kan ha ett möjligt samband med behandlingen är listade nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Neutropeni och anemi (båda i enstaka fall av grav typ), trombocytopeni
	Mycket sällsynta	Erytroblastopeni
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Laktacidosis
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, sömnlöshet
	Mycket sällsynta	Perifer neuropati (eller parestesier).
Andningsvägar, bröstorg, mediastinum	Vanliga	Hosta, symtom från näsan.
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, kräkningar, smärtor eller kramp i buken, diarré.
	Sällsynta	Pankreatit. Stegning av serum amylas i serum.
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Övergående stegringar av leverenzymerna (ASAT, ALAT).
	Sällsynta	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag, alopeci
	Sällsynta	Angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Artralgi, muskelproblem
	Sällsynta	Rabdomyolys
Allmänna symtom och /eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet, sjukdomskänsla, feber.

### Zidovudin:

Biverkningsprofilen tycks vara likartad för vuxna och ungdomar. De allvarligaste biverkningarna är anemi (som kan kräva transfusion), neutropeni och leukopeni. Dessa biverkningar har uppträtt mer frekvent vid högre doser (1200–1500 mg/dag) och hos patienter med avancerad hivsjukdom (särskilt när benmärgsreserven var låg före behandling) samt i synnerhet hos patienter med CD4-tal under  $100/\text{mm}^3$  (se avsnitt 4.4).

Ökad incidens av neutropeni har också observerats hos patienter vars antal neutrofila granulocyter, hemoglobinkoncentrationer och vitamin B<sub>12</sub>-nivåer i serum var låga när zidovudinbehandlingen inleddes.

De biverkningar som kan ha ett möjligt samband med behandlingen är listade nedan efter kroppssystem, organsystem och frekvens. Frekvenserna är definierade som *mycket vanliga* ( $\geq 1/10$ ), *vanliga* ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), *mindre vanliga* ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ ), *sällsynta* ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ) och *mycket sällsynta* ( $< 1/10\ 000$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi, neutropeni, leukopeni
	Mindre vanliga	Trombocytopeni och pancytopeni (med benmärgshypoplasi)
	Sällsynta	Erytroblastopeni
	Mycket sällsynta	Aplastisk anemi
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Laktacidosis utan samtidig hypoxemi, anorexi
Psykiska störningar	Sällsynta	Oro, Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
	Sällsynta	Sömnsvårigheter, parestesier, somnolens, nedsatt intellektuell skärpa, kramper
Hjärtat	Sällsynta	Kardiomyopati
Andningsvägar, bröstkorg, mediastinum	Mindre vanliga	Dyspné
	Sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Vanliga	Kräkningar, buksmärta, diarré
	Mindre vanliga	Flatulens
	Sällsynta	Pigmentering av munslemhinnan, smakförändringar, dyspepsi, pankreatit
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjda blodnivåer av leverenzymerna och bilirubin
	Sällsynta	Leverförändringar t ex svår hepatomegali med steatos
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag, klåda
	Sällsynta	Nagel- och hudpigmentering, urtikaria, svettning.
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi
	Mindre vanliga	Myopati
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Ändrad miktionsfrekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sällsynta	Gynekomasti
Allmänna symtom och /eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Sjukdomskänsla
	Mindre vanliga	Feber, generaliserande smärta och asteni
	Sällsynta	Frysningar, bröstsmärta och

Tillgängliga data från både placebokontrollerade och öppna studier tyder på att förekomsten av illamående och andra ofta rapporterade medicinska incidenter genomgående minskar successivt under de första veckorna av zidovudinbehandlingen.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoseri ng

Det föreligger begränsad erfarenhet av överdosering med lamivudin/zidovudin. Inga specifika tecken eller symtom har identifierats efter akut överdosering med zidovudin eller lamivudin förutom dem som angivits under avsnittet biverkningar. Inga dödsfall har inträffat och alla patienterna har återhämtat sig.

Om överdosering inträffar ska patienten noggrant övervakas avseende tecken på toxicitet och symtomatisk terapi ska ges vid behov (se avsnitt 4.8). Eftersom lamivudin är dialyserbart, kan kontinuerlig hemodialys användas som behandling vid överdosering, även om detta inte har studerats. Hemodialys och peritonealdialys har sannolikt endast begränsad effekt på eliminationen av zidovudin men ökar eliminationen av glukuronidmetaboliten. För ytterligare information hänvisas till respektive produktresumé för lamivudin och zidovudin.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel mot hivinfektioner, kombinationer, ATC-kod J05AR01

#### Verkningsmekanism

Lamivudin och zidovudin är nukleosidanaloger som har effekt mot hiv. Dessutom har lamivudin effekt mot hepatit B-virus (HBV). Båda substanserna metaboliseras intracellulärt till respektive aktiva form, lamivudin 5'-trifosfat (TP) och zidovudin 5'-TP. Deras huvudsakliga verkningsmekanism är som kedjeterminatorer ('chain terminators') vid viralt omvänt transkription.

Lamivudin-TP och zidovudin-TP är selektiva hämmare av hiv-1- och hiv-2-replikation *in vitro*; lamivudin är också aktivt mot zidovudin-resistenta kliniska isolat av hiv. Inga antagonistiska effekter *in vitro* sågs vid användning av lamivudin och andra antiretrovirala medel (testade: abakavir, didanosin och nevirapin).

Inga antagonistiska effekter *in vitro* sågs vid användning av zidovudin och andra antiretrovirala medel (testade: abakavir, didanosin och interferon-alfa).

#### Resistens

hiv-1-resistens mot lamivudin innefattar utvecklingen av en M184V-aminosyreförändring i anslutning till den aktiva delen ('active site') av viralt omvänt transkriptas (RT). Denna variant uppkommer såväl *in vitro* som hos hiv-1-infekterade patienter behandlade med antiretrovirala kombinationer som innehåller lamivudin. M184V-mutanter uppvisar påtagligt minskad känslighet för lamivudin och en minskad viral replikationsförmåga *in vitro*. Resultat från *in vitro* studier pekar på att zidovudin-resistenta virusisolat åter kan bli känsliga för zidovudin när de samtidigt erhåller resistens mot lamivudin. Den kliniska relevansen av sådana fynd är dock inte klart fastställd.

*In vitro*-data antyder att fortsatt behandling med lamivudin i en antiretroviral regim trots utveckling av M184V skulle kunna ge kvarvarande anti-retroviral aktivitet (troligen genom försämrad "viral fitness"). Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte fastställd. De kliniska data som finns tillgängliga är mycket begränsade och utesluter någon tillförlitlig slutsats inom detta område. I vilket fall är alltid byte till lämpliga NRTIs att föredra framför bibehållen terapi med lamivudin. Därför ska behandling med lamivudin trots utveckling av M184V-mutationen endast övervägas i de fall där inga andra aktiva NRTIs finns tillgängliga.

Korsresistens som uppkommit till följd av M184V RT-mutationer begränsar sig till terapiklassen nukleosida antiretroviraler. Zidovudin och stavudin bibehåller sin antiretrovirala effekt mot lamivudinresistent hiv-1. Abakavir bibehåller sin antiretrovirala aktivitet mot lamivudin-resistent hiv-1 som endast har M184V-mutationen. M184V RT-mutanten uppvisar en <4-faldigt minskad känslighet för didanosin men den kliniska betydelsen av detta är inte känd. Testning av känsligheten *in vitro* har inte standardiserats och resultaten kan variera beroende på metodologiska faktorer.

Lamivudin uppvisar *in vitro* låg cytotoxicitet gentemot perifera lymfocyter i blod, mot etablerade lymfocyt- och monocyt-makrofagcellinjer och mot olika benmärgsstamceller. Resistens mot tymidinanaloger (av vilka zidovudin är en) är väl beskriven och uppkommer genom en stegvis ackumulering av upp till sex specifika mutationer i omvänt hivtranskriptas vid kodon 41, 67, 70, 210, 215 och 219. Virus förvärvar fenotypisk resistens mot tymidinanaloger genom kombination av mutationer vid kodon 41 och 215 eller genom ackumulering av minst fyra av de sex mutationerna. Dessa tymidinanalogmutationer ensamma orsakar ingen höggradig korsresistens mot någon av de andra nukleosiderna, vilket medger senare användning av vilken som helst av de övriga godkända hämmarna av omvänt transkriptas.

Två mönster av multidrogeresistenta mutationer, det första karakteriserat av mutationer av omvänt hivtranskriptas vid kodon 62, 75, 77, 116 och 151 och det andra omfattande en T69S-mutation plus en insertion av ett 6-baspar i samma position, resulterar i en fenotyp som är resistent mot AZT liksom mot övriga godkända NRTIs. Endera av dessa två mutationsmönster för multinukleosidresistens begränsar allvarligt framtida terapeutiska möjligheter.

### Klinisk erfarenhet

I kliniska prövningar har det visats att lamivudin i kombination med zidovudin reducerat hiv-1 virusmängd och ökat antalet CD4-celler. Kliniska "end-point" data indikerar att lamivudin i kombination med zidovudin resulterar i en signifikant minskning av risken för sjukdomsutveckling och dödlighet.

Lamivudin och zidovudin har i stor utsträckning använts som komponenter i antiretroviralkombinationsterapi med andra antiretrovirala läkemedel av samma terapiklass NRTIs eller olika terapiklasser (PIs, icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare).

Multipel antiretroviral kombinationsbehandling som innehåller lamivudin har visats vara effektiv hos antiretroviralt naiva patienter liksom hos patienter som uppvisar virus med M184V-mutationen.



Kliniska studier visar att lamivudin givet tillsammans med zidovudin fördröjer uppkomsten av zidovudinresistenta isolat hos individer utan tidigare antiretroviral behandling. Personer som redan uppvisar virus med M184V-mutationen och som behandlas med lamivudin och zidovudin och eventuellt även med annan samtidig antiretroviral behandling, erfar också en fördröjning av uppkomst av mutationer som ger resistens mot zidovudin och stavudin (Thymidine Analogue Mutations; TAMs).

Förhållandet mellan hiv:s känslighet *in vitro* för lamivudin och zidovudin och kliniskt svar på behandling som innehåller lamivudin/zidovudin undersöks fortlöpande.

Lamivudin i doser på 100 mg dagligen har också visats vara effektivt för behandling av vuxna patienter med kronisk HBV infektion (för detaljer om kliniska studier, se produktinformation för lamivudin 100 mg). Vid behandling av hivinfektion har dock endast en dos på 300 mg lamivudin dagligen (i kombination med andra antiretrovirala medel) visats vara effektiv.

Lamivudin har inte specifikt undersökts hos hivpatienter som samtidigt är infekterade med HBV.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption:

Lamivudin och zidovudin absorberas väl från magtarmkanalen. Biotillgängligheten hos vuxna efter oralt intaget lamivudin är normalt 80–85 % och för zidovudin 60–70 %.

En bioekvivalensstudie jämförde lamivudin/zidovudin med samtidigt intag av lamivudin 150 mg och zidovudin 300 mg tabletter. Effekten av föda på absorptionshastighet och totalabsorption studerades också. Lamivudin/zidovudin visade sig vara bioekvivalent med lamivudin 150 mg och zidovudin 300 mg, när dessa gavs som separata tablettberedningar till fastande personer.

Efter intag av en singeldos lamivudin/Zidovudin av friska frivilliga var medelvärdet (CV) av  $C_{max}$  för lamivudin och zidovudin 1,6 µg/ml (32 %) respektive 2,0 µg/ml (40 %) och motsvarande värden för AUC var 6,1 µg h/ml (20 %) respektive 2,4 µg h/ml (29 %). Medianvärden (range) av  $t_{max}$  för lamivudin och zidovudin var 0,75 (0,5–2,0) timmar respektive 0,5 (0,25–2,0) timmar. Omfattningen av absorptionen av lamivudin och zidovudin ( $AUC_{\infty}$ ) och den uppskattade halveringstiden var likartad efter administrering av lamivudin/zidovudin med eller utan samtidigt födointag, även om absorptionshastigheten ( $C_{max}$ ,  $t_{max}$ ) var lägre efter födointag. Baserat på dessa data kan lamivudin/zidovudin intas med eller utan föda.

Administrering av krossade tabletter med en liten mängd halvfast föda eller dryck förväntas inte ha någon påverkan på den farmaceutiska kvaliteten och borde därför inte förändra den kliniska effekten. Denna slutsats baseras på fysiologisk-kemiska och farmakokinetiska data och förutsätter att patienten krossar och intar hela dosen (100 % av tablett) omedelbart.

### Distribution:

Intravenösa studier med lamivudin och zidovudin har visat att den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen är 1,3 respektive 1,6 l/kg. Lamivudins farmakokinetik är linjär i terapeutiska doser och uppvisar begränsad bindning till det viktigaste plasmaproteinet albumin (<36 % bindning till serumalbumin *in vitro*). Zidovudins plasmaproteinbindning är 34 %-38 %. Interaktioner beroende på plasmaproteinbindning förväntas inte förekomma med Lamivudine/Zidovudine Accord.

Data visar att lamivudin och zidovudin passerar till centrala nervsystemet (CNS) och når cerebrospinalvätskan. Genomsnittlig kvot av likvor/serumkoncentration av lamivudin och zidovudin

2–4 timmar efter peroral administrering var cirka 0,12 respektive 0,5. Den verkliga omfattningen av passagen till CNS för lamivudin är okänd liksom dess kliniska betydelse.

#### Metabolism:

Lamivudin utsöndras i mindre grad via metabolism i levern. Lamivudin utsöndras huvudsakligen i oförändrad form via njurarna. Sannolikheten för metaboliska läkemedelsinteraktioner med lamivudin är liten beroende på begränsad levermetabolism (5–10 %) och låg grad av bindning till plasmaproteiner.

Huvudmetabolit av zidovudin i både plasma och urin är en 5'-glukuronid. Ungefär 50–80 % av tillförd dos utsöndras i form av denna metabolit via njurarna. 3-amino-3-deoxytymidin (AMT) har identifierats som en av zidovudins metaboliter efter intravenös tillförel.

#### Eliminering:

Halveringstiden för lamivudin i eliminationsfasen är 5–7 timmar. Totalclearance för lamivudin är i genomsnitt ungefär 0,32 l/h/kg. Utsöndringen sker huvudsakligen via njurarna (>70 %) via katjontransportsystemet (organic cationic transportsystem). Studier på patienter med nedsatt njurfunktion visar att elimineringen av lamivudin påverkas av försämrade njurfunktion. Dosreduktion är nödvändig för patienter med kreatininclearance  $\leq 50$  ml/min (se avsnitt 4.2).

Studier med zidovudin givet intravenöst visar att plasmahalveringstiden i genomsnitt är 1,1 timme och totalclearance i genomsnitt 1,6 l/h/kg. Renalt clearance av zidovudin uppskattas till 0,34 l/h/kg vilket talar för glomerulär filtration och aktiv tubulär sekretion via njurarna. Zidovudinkoncentrationerna är förhöjda hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

#### Farmakokinetik hos barn

Hos barn äldre än 5–6 månader är den farmakokinetiska profilen för zidovudin samma som den hos vuxna. Zidovudin absorberas väl från tarmen och vid alla doseringsnivåer som studerats hos vuxna och barn var biotillgängligheten mellan 60–74 % med ett medelvärde på 65 %.  $C_{\max ss}$ -nivåerna var 4,45  $\mu\text{M}$  (1,19  $\mu\text{g/ml}$ ) efter en dos på 120 mg zidovudin (i lösning) / $\text{m}^2$  kroppsyta och 7,7  $\mu\text{M}$  (2,06  $\mu\text{g/ml}$ ) vid 180 mg/ $\text{m}^2$  kroppsyta. Doseringar på 180 mg/ $\text{m}^2$  fyra gånger dagligen till barn gav liknande systemisk exponering (24 timmars AUC 40,0 tim  $\mu\text{M}$  eller 10,7 h  $\mu\text{g/ml}$ ) som doser på 200 mg sex gånger dagligen till vuxna (40,7 h  $\mu\text{M}$  eller 10,9 h  $\mu\text{g/ml}$ ).

Hos sex hivinfekterade barn 2 till 13 år gamla, utvärderades farmakokinetiken för zidovudin i plasma under tiden individerna fick 120 mg/ $\text{m}^2$  zidovudin tre gånger dagligen och sedan efter byte till 180 mg/ $\text{m}^2$  två gånger dagligen. Systemisk exponering (dagligt AUC och  $C_{\max}$ ) i plasma för doseringen två gånger dagligen visade sig vara likvärdig den med samma dagliga totaldos men som gavs vid tre doseringstillfällen [Bergshoeff, 2004].

Generellt sett är farmakokinetiken för lamivudin hos barn likartad den hos vuxna. Absolut biotillgänglighet (cirka 55–65 %) reducerades emellertid hos barn under 12 år. Dessutom var systemisk eliminering högre hos yngre barn och minskade med åldern och närmade sig vid 12 års ålder samma värden som för vuxna. På grund av dessa olikheter rekommenderas lamivudindosen 4 mg/kg två gånger dagligen till barn (äldre än tre månader och väger mindre än 30 kg). Denna dos ger en genomsnittlig  $\text{AUC}_{0-12}$  som sträcker sig från cirka 3800 till 5300 ng h/ml. Nya undersökningar visar att exponeringen hos barn under 6 år kan vara reducerad med cirka 30 % jämfört med andra åldersgrupper. För närvarande väntas ytterligare data rörande detta. Nu tillgängliga data tyder inte på att lamivudin är mindre effektivt i denna åldersgrupp.

#### Farmakokinetik under graviditet

Farmakokinetiken för lamivudin och zidovudin hos gravida var likartad den hos icke-gravida kvinnor.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De kliniskt relevanta effekterna av lamivudin och zidovudin i kombination är anemi, neutropeni och leukopeni.

#### *Mutagenicitet och karcinogenicitet*

Varken lamivudin eller zidovudin är mutagent i bakterietester men i enlighet med andra nukleosidanaloger hämmar de cellulär DNA-replikation i *in vitro* tester på däggdjur såsom muslymfomtestet.

Lamivudin var inte genotoxiskt *in vivo* i doser som gav upp till 40–50 gånger högre plasmakoncentrationer än de kliniska plasmanivåerna. Zidovudin visade klastogena effekter i ett mikronukleustest efter upprepade orala doser till möss. En studie på perifera blodlymfocyter från aidspatienter som fått zidovudin visade högre antal kromosombrott.

En pilotstudie visades att zidovudin inkorporeras i DNA från kärnan på leukocyter hos vuxna, inkluderande gravida kvinnor, som tar zidovudin för behandling av hiv-1-infektion, eller för att förhindra virustransmission från mor till barn. Zidovudin inkorporerades också i DNA från leukocyter i blod från navelsträngen hos spädbarn till zidovudinbehandlade mödrar. En transplacentär genotoxicitetsstudie utförd på apor jämförde zidovudin enbart med kombinationen av zidovudin och lamivudin vid exponering som motsvarar den hos människa. Studien visade att foster som exponerades *in utero* för kombinationen upprätthöll en högre grad av inkorporering av nukleosidanalog-DNA i ett flertal organ hos fostren och visade belägg för mer telomerförkortning än hos dem som enbart exponerats för zidovudin. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd.

Den karcinogena potentialen för lamivudin och zidovudin i kombination har ej undersökts.

I långtidskarcinogenicitetsstudier på råttor och möss visade lamivudin efter oralt intag ingen karcinogenicitet.

I orala karcinogenicitetsstudier av zidovudin på möss och råttor observerades sent uppkomna vaginala epiteliala tumörer. En efterföljande intravaginal karcinogenicitetsstudie bekräftade hypotesen att de vaginala tumörerna var resultatet av en lokal långtidsexponering av gnagarens vaginala epitelium för höga koncentrationer av ometaboliserat zidovudin i urin. Inga andra zidovudinrelaterade tumörer observerades hos något av könen för de aktuella djurslagen.

Ytterligare två transplacentala karcinogenicitetsstudier har genomförts på möss. I en studie, utförd av US National Cancer Institute, gavs zidovudin i maximalt tolererade doser till dräktiga möss från dag 12 till 18 av dräktigheten. Ett år postnalt fann man en ökning av incidensen tumörer i lunga, lever och i den kvinnliga reproduktionskanalen hos avkomman som exponerats för den högsta dosnivån (420 mg/kg kroppsvikt).

I en andra studie gavs möss zidovudin i doser på upp till 40 mg/kg under 24 månader med inledd prenatal exponering från dag 10 av dräktigheten. Behandlingsrelaterade fynd begränsades till sent uppkommande vaginala epiteliala tumörer som sågs i likartad incidens och från samma tidpunkt som i den tidigare redovisade standardmässigt utförda orala karcinogenicitetsstudien. Den andra studien gav således inga bevis för att zidovudin har en transplacental karcinogen verkan.

Även om den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd, talar dessa data för att läkemedlets potentiella kliniska nytta överväger risken för karcinogena effekter hos människa.

I reproduktionstoxikologiska studier har lamivudin påvisats orsaka en ökning av tidig embryodöd hos kaniner vid relativt låg systemisk exponering, jämförbar med den som uppnås hos människa, men inte hos råttor även vid mycket hög systemisk exponering. Zidovudin uppvisade liknande effekt hos båda dessa djurarter, men endast vid mycket hög systemisk exponering. Lamivudin var inte teratogent i djurstudier. Zidovudin givet till råttor i för modern toxiska doser under organogenesen resulterade i en ökad förekomst av missbildningar, men vid lägre doser kunde inga hållpunkter på fosterabnormaliteter observeras.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

*Tabletkärna:*

Mikrokristallin cellulosa  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Magnesiumstearat

*Filmdragering:*

Titandioxid (E171)  
Hypromellos  
Makrogol  
Polysorbat 80

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVdC-aluminiumblister i kartong innehållandes 60, 120 och 200 filmdragerade tabletter.

HDPE-burk innehållandes 60 och 500 (sjukhusförpackning) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht  
Nederländerna

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

35238

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 15.06.2018

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

24.11.2021