

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Combivir 150 mg/300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje lamivudinum 150 mg a zidovudinum 300 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé potahované tablety tvaru tobolky s půlicí rýhou, na obou stranách s vyrytým „GXFC3“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Combivir je indikován ke kombinované antiretrovirové farmakoterapii pacientů infikovaných virem lidské imunodeficiencie (HIV) (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu by měl zahájit lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce virem HIV.

Combivir lze užívat spolu s jídlem nebo nalačno.

K zajištění podání celé dávky má být tableta nejlépe spolknuta bez drcení. Pro pacienty, kteří nejsou schopni tablety polykat, se mohou tablety rozdrtit a přimíchat do malého množství polotuhé stravy nebo tekutiny, které se má ihned sníst/vypít (viz bod 5.2).

Dospělí a dospívající s hmotností alespoň 30 kg: Doporučovaná dávka přípravku Combivir je jedna tableta dvakrát denně.

Děti s hmotností 21 kg až 30 kg: Doporučená perorální dávka přípravku Combivir je půlka tablety užitá ráno a jedna celá tableta užitá večer.

Děti s hmotností od 14 kg do 21 kg: Doporučená perorální dávka přípravku Combivir je půlka tablety užitá dvakrát denně.

Dávkovací režim u pediatrických pacientů s hmotností 14-30 kg je primárně odvozen od farmakokinetických modelů a podpořen daty získanými z klinických studií užívajících jednotlivé složky, lamivudin a zidovudin. Může se vyskytnout zvýšená farmakokinetická expozice zidovudinem, proto je u těchto pacientů nutné pečlivé sledování bezpečnosti. Pokud se u pacientů s hmotností 21-30 kg vyskytne gastrointestinální nesnášenlivost, může se použít alternativní dávkovací schéma s podáním poloviny tablety třikrát denně, a tím se pokusit zlepšit toleranci.

Tablety přípravku Combivir by neměly být podány dětem s hmotností menší než 14 kg, jelikož dávky pro tuto hmotnost dítěte nemohou být vhodně upravovány. Těmto pacientům by měly být podávány

samostatně lamivudin a zidovudin podle předepsaného dávkovacího doporučení pro tyto přípravky. Pro tyto pacienty a pro pacienty, kteří nejsou schopni tablety polykat, jsou lamivudin a zidovudin dostupné ve formě perorálního roztoku.

Je-li nezbytné vysazení jedné z léčivých látek přípravku Combivir nebo snížení její dávky, jsou k dispozici přípravky obsahující pouze lamivudin nebo pouze zidovudin, tablety/tobolky a roztok k perorálnímu podání.

Porucha funkce ledvin: U pacientů s poruchou funkce ledvin jsou v důsledku snížené clearance zvýšeny koncentrace lamivudinu a zidovudinu. Při potřebě úpravy dávkování těchto léčiv se u pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 50 ml/min) doporučuje podávat lamivudin a zidovudin jako samostatné přípravky. Lékaři se mají řídit informacemi pro preskripci dotyčných přípravků.

Porucha funkce jater: Omezené údaje o pacientech s jaterní cirhózou naznačují, že u pacientů s cirhózou může v důsledku snížené glukuronidace docházet ke kumulaci zidovudinu. Údaje získané sledováním pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater ukazují, že poškození funkce jater nemá podstatný vliv na farmakokinetiku lamivudinu.

Pokud je u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nutná úprava dávkování zidovudinu, doporučuje se podávat lamivudin a zidovudin jako samostatné přípravky. Lékaři se mají řídit informacemi pro preskripci dotyčných přípravků.

Úprava dávkování u pacientů s hematologickými nežádoucími reakcemi: Při poklesu hladiny hemoglobinu pod hodnotu 9 g/dl nebo 5,59 mmol/l nebo poklesu počtu neutrofilních leukocytů pod hodnotu $1,0 \times 10^9/l$ by se dávkování zidovudinu mělo upravit (viz body 4.3 a 4.4). Protože úprava dávkování přípravku Combivir není možná, zidovudin a lamivudin by měly být použity jako samostatné přípravky. Lékaři se mají řídit informacemi pro preskripci dotyčných přípravků.

Dávkování u starších pacientů: Specifické údaje nejsou k dispozici, doporučuje se však věnovat pacientům této věkové skupiny zvláštní péči s ohledem na změny související se stárnutím, jako je pokles renální funkce a změny hematologických parametrů.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Zidovudin je kontraindikován u pacientů s abnormálně nízkým počtem neutrofilních leukocytů ($< 0,75 \times 10^9/l$) nebo s abnormálně nízkými hladinami hemoglobinu ($< 7,5$ g/dl neboli 4,65 mmol/l). U těchto pacientů je proto kontraindikován také přípravek Combivir (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Do tohoto odstavce jsou zahrnuta zvláštní upozornění a opatření platná pro lamivudin i pro zidovudin. Pro kombinovaný přípravek Combivir neplatí žádná další, dodatečná upozornění ani bezpečnostní opatření.

Doporučuje se, aby v případech vyžadujících úpravu dávkování (viz bod 4.2) byla terapie lamivudinem a zidovudinem vedena souběžnou aplikací těchto léčiv. V těchto případech by se lékaři měli řídit informacemi pro preskripci dotyčných přípravků.

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání stavudinu se zidovudinem (viz bod 4.5).

Oportunní infekce: U pacientů užívajících přípravek Combivir nebo jakékoli jiné antiretrovirotikum se přesto mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Pacienti proto musejí zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů, kteří mají zkušenosti s léčbou HIV infekce.

Hematologické nežádoucí reakce: U pacientů užívajících zidovudin lze očekávat výskyt anemie, neutropenie a leukopenie (která obvykle bývá sekundární k neutropenii). Tyto reakce se vyskytují častěji při vyšším dávkování zidovudinu (1 200 až 1 500 mg denně) a u pacientů, kteří již před zahájením terapie zidovudinem měli slabou rezervu kostní dřeně, zejména u pacientů s pokročilým onemocněním HIV. U pacientů užívajících Combivir je proto zapotřebí pečlivě pravidelně sledovat hematologické parametry (viz bod 4.3). Uvedené hematologické změny obvykle nebývají pozorovány dříve než po čtyřech až šesti týdnech terapie. Obecně se doporučuje, aby se u pacientů s pokročilým symptomatickým onemocněním HIV prováděla vyšetření hematologických parametrů v prvních třech měsících terapie nejméně ve čtrnáctidenních intervalech a potom nejméně jednou měsíčně.

U pacientů s časným onemocněním HIV nebývají hematologické nežádoucí reakce časté. V závislosti na celkovém stavu pacienta lze vyšetření hematologických parametrů provádět ve větších časových odstupech, např. v intervalu jednoho až tří měsíců. U pacientů s těžkou anémií nebo myelosupresí vzniklou v průběhu terapie přípravkem Combivir nebo u pacientů s preexistujícím útlumem funkce kostní dřeně, např. při hladině hemoglobinu < 9 g/dl (5,59 mmol/l) nebo při počtu neutrofilních leukocytů < $1,0 \times 10^9/l$ (viz bod 4.2), může být nezbytná dodatečná úprava dávkování zidovudinu. Protože úprava dávkování přípravku Combivir není možná, má být další kombinovaná terapie lamivudinem a zidovudinem vedena souběžnou aplikací těchto léčiv v monokomponentních přípravcích. Lékaři by se měli řídit informacemi pro preskripci těchto přípravků.

Pankreatitida: U pacientů léčených lamivudinem a zidovudinem se vzácně vyskytly případy pankreatitidy. Není však jasné, zda tyto případy byly způsobeny terapií antiretrovirotiky, nebo základním onemocněním HIV. Vyskytnou-li se klinické známky, symptomy nebo laboratorní abnormality svědčící pro pankreatitidu, musí být terapie přípravkem Combivir neprodleně zastavena.

Laktátová acidóza: Při používání zidovudinu byla hlášena laktátová acidóza, obvykle spojená s hepatomegalií a steatózou jater. Časné příznaky (symptomatická hyperlaktatemie) zahrnují benigní gastrointestinální příznaky (nauzeu, zvracení a bolest břicha), nespecifickou malátnost, ztrátu chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, respirační příznaky (rychlé a/nebo prohloubené dýchání) nebo neurologické příznaky (včetně motorické slabosti).

Laktátová acidóza má vysokou úmrtnost a může být spojována s pankreatitidou, jaterním selháním nebo renálním selháním.

Obecně k vývoji laktátové acidózy dochází po málo nebo několika měsících léčby.

V případě symptomatické laktatemie a metabolické/laktátové acidózy, progredující hepatomegalie nebo rychle se zvyšujících hladin aminotransferáz má být léčba zidovudinem ukončena.

Opatrnosti je třeba při podávání zidovudinu jakémukoli pacientovi (zejména obézní ženě) s hepatomegalií, hepatitidou nebo jinými známými rizikovými faktory onemocnění jater a steatózy jater (včetně některých léčivých přípravků a alkoholu). Pacienti současně infikovaní hepatitidou C a léčení alfa interferonem a ribavirinem představují zvláštní riziko.

Pacienty se zvýšeným rizikem je nutno důkladně sledovat.

Mitochondriální dysfunkce po expozici in utero: Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci, což je nejvýraznější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Existují zprávy o mitochondriální dysfunkci u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analog nukleosidů; ty se hlavně týkaly léčby s režimy

zahrnujícími zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky jsou hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktatemie, hyperlipazemie). Tyto účinky byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny i některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, křeče, neobvyklé chování). V současné době není známo, zda jsou neurologické poruchy přechodné nebo stálé. Tato zjištění mají být zvažena u každého dítěte, které bylo *in utero* vystaveno působení analogů nukleosidů nebo nukleotidů a které má závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zvláště neurologické. Tyto nálezy nemají vliv na současná národní doporučení užívat antiretrovirovou léčbu u těhotných žen, aby se zamezilo vertikálnímu přenosu HIV.

Lipoatrofie: Léčba zidovudinem byla spojena s úbytkem podkožního tuku, což se váže k mitochondriální toxicitě. Výskyt a závažnost lipoatrofie jsou spojeny s kumulující se expozicí. Tento úbytek tuku, který je nejvýraznější v obličejí, na končetinách a na hýždích, nemusí být při přechodu na léčbu bez zidovudinu reverzibilní. U pacientů je nutno při léčbě zidovudinem a léčivými přípravky obsahujícími zidovudin (Combivir a Trizivir) pravidelně hodnotit příznaky lipoatrofie. Při podezření na vývoj lipoatrofie je léčbu nutno změnit na jiný režim.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry: V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Syndrom imunitní reaktive: Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou patogenem *Pneumocystis jiroveci* (často označovanou jako PCP). Jakékoli příznaky zánětu by měly být vyhodnoceny a v případě potřeby by měla být zahájena příslušná léčba. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby.

Porucha funkce jater: Je-li lamivudin použit současně k léčbě HIV infekce a HBV, další informace týkající se použití lamivudinu k léčbě hepatitidy B jsou dostupné v SPC přípravku Zeffix.

U pacientů se zjevnými známkami poškození funkce jater nebyly bezpečnost a účinnost zidovudinu stanoveny.

Pacienti s chronickou hepatitidou B nebo C a pacienti léčení kombinovanou antiretrovirovou terapií mají zvýšené riziko výskytu těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích příhod. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C, prosím, obraťte se rovněž na příslušné informace o přípravku.

Zastaví-li se podávání přípravku Combivir pacientům koinfikovaným virem hepatitidy B, má se zvážit pravidelné vyšetření laboratorních indikátorů funkce jater a markerů replikace HBV po dobu 4 měsíců, jelikož ukončení podávání lamivudinu může vést k akutní exacerbaci hepatitidy.

Pacienti s již dříve existujícími jaterními poruchami, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají v průběhu kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou frekvenci výskytu poruch jaterních funkcí, a mají být proto pravidelně sledováni podle standardních požadavků. Je-li u těchto pacientů prokázáno zhoršování jaterního onemocnění, musí se zvážit přerušování nebo zastavení léčby.

Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy C: Souběžné podávání ribavirinu se zidovudinem se nedoporučuje vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku anemie (viz bod 4.5).

Osteonekróza: Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Combivir nemá být užíván s žádnými jinými přípravky obsahujícími lamivudin ani s přípravky obsahujícími emtricitabin.

Kombinace lamivudinu s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Combivir obsahuje lamivudin a zidovudin, proto jsou všechny interakce zjištěné u těchto jednotlivých látek relevantní i pro Combivir. Klinické studie prokázaly, že nejsou žádné klinicky významné interakce mezi lamivudinem a zidovudinem.

Zidovudin je primárně metabolizován enzymy UGT; současné podávání s induktory nebo inhibitory enzymů UGT proto může ovlivnit expozici zidovudinem. Lamivudin je vylučován renálně. Aktivní renální sekrece lamivudinu do moči je zprostředkována organickými kationtovými přenašeči (OKP), současné podávání lamivudinu s inhibitory OKP nebo nefrotoxickými léčivy proto může zvýšit expozici lamivudinem.

Lamivudin a zidovudin nejsou významně metabolizovány prostřednictvím enzymů cytochromu P₄₅₀ (jako jsou CYP 3A4, CYP 2C9 nebo CYP 2D6), ani neinhibují ani neindukují tento enzymatický systém. Proto je potenciál k interakcím s antiretrovirovými inhibitory proteázy, nenukleosidy a ostatními léčivými přípravky metabolizovanými hlavními enzymy cytochromu P₄₅₀ nízký.

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Následující seznam by neměl být považován za vyčerpávající výčet, ale za zástupce jednotlivých studovaných skupin.

| Léčiva podle terapeutické oblasti | Interakce Střední geometrická změna (%) (možný mechanismus) | Doporučení týkající se současného podávání |
|--|--|---|
| ANTIRETROVIROVÉ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY | | |
| Didanosin/lamivudin | Interakce nebyly studovány. | Úprava dávky není nutná. |
| Didanosin/zidovudin | Interakce nebyly studovány. | |
| Stavudin/lamivudin | Interakce nebyly studovány. | Kombinace těchto léčiv se nedoporučuje. |
| Stavudin/zidovudin | <i>In vitro</i> antagonismus anti-HIV aktivity mezi stavudinem a zidovudinem může vyústit ve snížení účinnosti obou léčiv. | |
| ANTIINFECTIVA | | |
| Atovachon/lamivudin | Interakce nebyly studovány. | K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám. |
| Atovachon/zidovudin (750 mg dvakrát denně s jídlem/200 mg třikrát denně) | Zidovudin AUC ↑ 33 % Atovachon AUC ↔ | |
| Klarithromycin/lamivudin | Interakce nebyly studovány. | Combivir a klarithromycin se mají podávat odděleně |
| Klarithromycin/zidovudin | Zidovudin AUC ↓ 12 % | |

| | | |
|--|--|--|
| (500 mg dvakrát denně/100 mg každé 4 hodiny) | | s odstupem nejméně 2 hodiny. |
| Trimethoprim/sulfamethoxazol (Kotrimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg jednou denně 5 dní/300 mg jednotlivá dávka) | Lamivudin: AUC ↑ 40 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (inhibice organických kationtových přenašečů) | Úprava dávky přípravku Combivir není nutná, pokud pacient netrpí renálním poškozením (viz bod 4.2). V případě současného podávání s kotrimoxazolem musí být pacienti klinicky sledováni. Vysoké dávky trimethoprimu/sulfamethoxazolu k léčbě pneumonie způsobené <i>Pneumocystis jiroveci</i> (PCP) a toxoplazmózy nebyly studovány a nemají být používány. |
| Trimethoprim/sulfamethoxazol (Kotrimoxazol)/zidovudin | Interakce nebyly studovány. | |
| ANTIMYKOTIKA | | |
| Flukonazol/lamivudin | Interakce nebyly studovány. | K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám. Je zapotřebí monitorovat známky toxicity zidovudinu (viz bod 4.8). |
| Flukonazol/zidovudin (400 mg jednou denně/200 mg třikrát denně) | Zidovudin AUC ↑ 74 % (inhibice UGT) | |
| ANTITUBERKULOTIKA | | |
| Rifampicin/lamivudin | Interakce nebyly studovány. | Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávky. |
| Rifampicin/zidovudin (600 mg jednou denně/200 mg třikrát denně) | Zidovudin AUC ↓ 48 % (indukce UGT) | |
| ANTI-KONVULZIVA | | |
| Fenobarbital/lamivudin | Interakce nebyly studovány. | Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení úpravy dávky. |
| Fenobarbital/zidovudin | Interakce nebyly studovány. Je možné mírné snížení koncentrací zidovudinu v plazmě způsobené indukcí UGT. | |
| Fenytoin/lamivudin | Interakce nebyly studovány. | Je zapotřebí monitorovat koncentrace fenytoinu. |
| Fenytoin/zidovudin | Fenytoin AUC ↑↓ | |
| Kyselina valproová/lamivudin | Interakce nebyly studovány. | K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám. Je zapotřebí monitorovat známky toxicity zidovudinu (viz bod 4.8). |
| Kyselina valproová/zidovudin (250 mg nebo 500 mg třikrát denně/100 mg třikrát denně) | Zidovudin AUC ↑ 80 % (inhibice UGT) | |
| ANTI-HISTAMINIKA (ANTAGONISTÉ H1 HISTAMINOVÉHO RECEPTORU) | | |
| Ranitidin/lamivudin | Interakce nebyly studovány. Klinicky významné interakce jsou nepravděpodobné. Ranitidin je pouze částečně vylučován prostřednictvím systému renálních organických kationtových přenašečů. | Úprava dávky není nutná. |

| | | |
|---|---|--|
| Ranitidin/zidovudin | Interakce nebyly studovány. | |
| Cimetidin/lamivudin | Interakce nebyly studovány. Klinicky významné interakce jsou nepravděpodobné. Cimetidin je pouze částečně vylučován prostřednictvím systému renálních organických kationtových přenašečů. | Úprava dávky není nutná. |
| Cimetidin/zidovudin | Interakce nebyly studovány. | |
| CYTOTOXICKÁ LÉČIVA | | |
| Kladribin/lamivudin | Interakce nebyly studovány. Lamivudin <i>in vitro</i> inhibuje intracelulární fosforylaci kladribinu, což vede k potenciálnímu riziku ztráty účinnosti kladribinu v případě léčby kombinací těchto látek. Také některá klinická zjištění ukazují na možnou interakci mezi lamivudinem a kladribinem. | Z tohoto důvodu se současné podávání lamivudinu a kladribinu nedoporučuje (viz bod 4.4). |
| OPIOIDY | | |
| Methadon/lamivudin | Interakce nebyly studovány. | K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám. Je zapotřebí monitorovat známky toxicity zidovudinu (viz bod 4.8). U většiny pacientů není potřeba úpravy dávky pravděpodobná, v některých případech však může být zapotřebí nová titrace methadonu. |
| Methadon/lamivudin (30 až 90 mg jednou denně/200 mg každé 4 hodiny) | Zidovudin AUC ↑ 43 % Methadon AUC ↔ | |
| ANTIURATIKA | | |
| Probenecid/lamivudin | Interakce nebyly studovány. | K dispozici jsou pouze omezené údaje, klinický význam tedy není znám. Je zapotřebí monitorovat známky toxicity zidovudinu (viz bod 4.8). |
| Probenecid/zidovudin (500 mg čtyřikrát denně/2 mg/kg třikrát denně) | Zidovudin AUC ↑ 106 % (inhibice UGT) | |
| RŮZNÉ | | |
| Roztok sorbitolu (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/lamivudin | Jednorázová dávka 300 mg lamivudinu ve formě perorálního roztoku Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %, 55 % | Je-li to možné, vyvarovat se chronického současného podávání přípravku Combivir s léčivými přípravky obsahujícími sorbitol nebo jiné osmoticky působící polyalkoholy nebo monosacharidové alkoholy (např. xylitol, mannitol, laktitol, |

| | | |
|--|--|---|
| | | maltitol). Nelze-li se vyhnout chronickému současnému podávání, zvážít častější monitorování virové nálože HIV-1. |
|--|--|---|

Zkratky: ↑ = zvýšení; ↓ = snížení; ↔ = žádná významná změna; AUC = plocha pod křivkou grafu koncentrace versus čas, C_{max} = maximální zaznamenaná koncentrace; CL/F = zdánlivá perorální clearance

Exacerbace anemie způsobená ribavirinem byla hlášena v případech, kdy byl zidovudin součástí režimu užívaného k léčbě HIV, přesný mechanismus však musí být ještě objasněn. Současné podávání ribavirinu a zidovudinu se nedoporučuje z důvodu zvýšeného rizika anemie (viz bod 4.4).

Pokud je zidovudin součástí již stanoveného kombinovaného ART režimu, má být zváženo nahrazení zidovudinu jinou léčivou látkou. Toto je důležité zejména u pacientů s anamnézou anemie způsobené zidovudinem.

Současná léčba, zejména akutní terapie, s potenciálně nefrotoxickými nebo myelosupresivními léčivými přípravky (např. systémový pentamidin, dapson, pyrimethamin, kotrimoxazol, amfotericin, flucytosin, ganciklovir, interferon, vinkristin, vinblastin a doxorubicin), může rovněž zvyšovat riziko nežádoucích reakcí na zidovudin. Pokud je současná léčba přípravkem Combivir s některým z uvedených přípravků nezbytná, musí být věnována zvláštní pozornost monitorování renálních funkcí a hematologických parametrů, a pokud je to nutné, dávka jednoho nebo více přípravků musí být snížena.

Omezené údaje z klinických studií nenaznačují významné zvýšení rizika nežádoucích reakcí na zidovudin v kombinaci s kotrimoxazolem (viz informace o interakcích lamivudinu a kotrimoxazolu výše), pentamidinem ve formě aerosolu, pyrimethaminem a acyklovirem v dávkách užívaných k profylaxi.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Obecným pravidlem je, že při rozhodování o podání antiretrovirových přípravků k léčbě infekce virem HIV u těhotných žen a následnému omezení rizika vertikálního přenosu na novorozence, mají být zváženy údaje získané ze studií na zvířatech, stejně jako klinické zkušenosti u těhotných žen.

V současnosti bylo prokázáno, že použití zidovudinu u těhotných žen a jeho následující aplikace u novorozenců narozených těmto ženám snížily podíl případů maternálně-fetálního přenosu HIV. Velké množství údajů získaných u těhotných žen užívajících lamivudin nebo zidovudin nenaznačuje malformativní toxicitu (více než 3 000 výsledků z expozice v průběhu prvního trimestru pro každou z obou léčivých látek, z nichž více než 2 000 zahrnovalo expozici kombinaci lamivudinu a zidovudinu). Riziko vzniku malformací u lidí je nepravděpodobné, jak vyplývá ze zmíněného velkého množství údajů.

Léčivé látky přípravku Combivir mohou inhibovat replikaci buněčné DNA a v jedné studii se zvířaty bylo prokázáno, že zidovudin je transplacentární kancerogen (viz bod 5.3). Klinický význam těchto zjištění není znám.

U pacientek infikovaných hepatitidou a zároveň léčených přípravkem obsahujícím lamivudin, jako je Combivir, které v průběhu léčby otěhotní, musí být věnována pozornost možnosti opětovného propuknutí hepatitidy po vysazení lamivudinu.

Mitochondriální dysfunkce: Bylo prokázáno jak *in vitro*, tak *in vivo*, že nukleosidové a nukleotidové analogy způsobují poškození mitochondrií různého stupně. Existují údaje o mitochondriální dysfunkci

u HIV negativních dětí, které byly vystaveny *in utero* a/nebo postnatálně působení analogů nukleosidů (viz bod 4.4).

Kojení

Jak lamivudin tak zidovudin jsou vylučovány do mateřského mléka v koncentracích podobných koncentracím nacházejícím se v séru.

Na základě výsledků od více než 200 párů matka/dítě léčených na HIV infekci jsou koncentrace lamivudinu v séru u kojených dětí matek léčených na HIV infekci velmi nízké (< 4 % maternálních koncentrací v séru) a progresivně se snižují až na nedetekovatelné hladiny, když kojené děti dosáhnou 24 týdnů věku. O bezpečnosti podání lamivudinu kojencům mladším než tři měsíce nejsou dostupné žádné údaje.

Po podání jednorázové dávky zidovudinu 200 mg ženám infikovaným HIV byly průměrné koncentrace zidovudinu podobné v mléce a séru.

Doporučuje se, aby ženy infikované HIV své děti vůbec nekojily, aby se zabránilo přenosu HIV.

Fertilita

Studie fertility provedené u samců i samic laboratorních potkanů prokázaly, že ani zidovudin ani lamivudin nemají vliv na fertilitu. O jejich vlivu na fertilitu u lidí nejsou k dispozici žádné údaje. U mužů bylo prokázáno, že zidovudin neovlivňuje počet, morfologii ani motilitu spermií.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny.

4.8 Nežádoucí účinky

V průběhu terapie onemocnění HIV lamivudinem a zidovudinem, ať už byla tato léčiva užívána samostatně, nebo v kombinaci, byly hlášeny nežádoucí účinky. U mnoha z nich není jasné, zda souvisejí s lamivudinem, zidovudinem nebo širokou paletou léčiv používaných v léčbě onemocnění HIV, nebo zda jsou výsledkem chorobného procesu.

Protože Combivir obsahuje lamivudin a zidovudin, lze očekávat typy a závažnost nežádoucích reakcí souvisejících s oběma těmito léčivy. Nebylo prokázáno, že by jejich souběžná aplikace vedla k přídatným toxickým projevům.

Při užívání zidovudinu byly hlášeny případy laktátové acidózy, občas fatální, obvykle spojené se závažnou hepatomegalií a steatózou jater (viz bod 4.4).

Léčba zidovudinem byla spojena s úbytkem podkožního tuku, který je nejvýraznější v obličeji, na končetinách a na hýždích. Pacienty léčené přípravkem Combivir je nutno častěji vyšetřovat a dotazovat se jich na známky lipoatrofie. Objeví-li se takovýto vývoj, je nutno léčbu přípravkem Combivir ukončit (viz bod 4.4).

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. V souvislosti s imunitní reaktivací byly hlášeny také autoimunitní poruchy (jako je Gravesova

choroba a autoimunitní hepatitida); hlášená doba do jejich výskytu je však více variabilní, mohou se objevit až po mnoha měsících od zahájení léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Lamivudin:

Nežádoucí účinky, které jsou považovány za přinejmenším pravděpodobně související s léčbou, jsou uvedeny níže podle orgánových systémů, orgánových tříd a frekvence výskytů. Četnost je definována jako velmi časté ($> 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: neutropenie a anemie (obě někdy těžké), trombocytopenie.

Velmi vzácné: samostatná aplazie červených krvinek.

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi vzácné: laktátová acidóza

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy, nespavost.

Velmi vzácné: periferní neuropatie (nebo parestezie).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: kašel, nosní symptomy.

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea, zvracení, abdominální bolesti nebo křeče, diarhoe.

Vzácné: pankreatitidy, zvýšení hladin amyláz v séru.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: přechodné zvýšení jaterních enzymů (AST, ALT).

Vzácné: hepatitis.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: kopřivka, alopecie.

Vzácné: angioedém.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Časté: artralgie, svalové poruchy.

Vzácné: rhabdomyolýza.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: únava, malátnost, horečka.

Zidovudin:

Zdá se, že profil nežádoucích účinků je podobný u dospělých a dospívajících. K nejzávažnějším nežádoucím účinkům patří anemie (vyžadující někdy transfuze), neutropenie a leukopenie. Tyto projevy jsou častější při vyšším dávkování (1 200 až 1 500 mg denně) a u pacientů s pokročilým onemocněním HIV (zejména u pacientů, kteří již před zahájením terapie měli sníženou funkci kostní dřeně) a zvláště u pacientů s počtem buněk CD4 menším než $100/\text{mm}^3$ (viz bod 4.4).

Výskyt neutropenie byl rovněž častější u pacientů vykazujících na počátku léčby zidovudinem nízký počet neutrofilních leukocytů, nízké hodnoty hemoglobinu nebo nízké sérové hladiny vitamínu B₁₂.

Nežádoucí účinky, které jsou považovány za přinejmenším pravděpodobně související s léčbou, jsou uvedeny níže podle orgánových systémů, orgánových tříd a frekvence výskytů. Četnost je definována jako velmi časté (> 1/10), časté (\geq 1/100 až < 1/10), méně časté (\geq 1/1 000 až < 1/100), vzácné (\geq 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: anemie, neutropenie a leukopenie.

Méně časté: trombocytopenie a pancytopenie (s hypoplazií kostní dřeně).

Vzácné: čistá aplazie červených krvinek.

Velmi vzácné: aplastická anemie.

Poruchy metabolismu a výživy

Vzácné: laktátová acidóza s absencí hypoxemie, anorexie.

Psychiatrické poruchy

Vzácné: úzkost a deprese.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: bolesti hlavy.

Časté: závratě.

Vzácné: nespavost, parestézie, somnolence, snížení psychické aktivity, konvulze.

Srdeční poruchy

Vzácné: kardiomyopatie.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: dyspnoe.

Vzácné: kašel.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea.

Časté: zvracení, abdominální bolesti nebo diarhoe.

Méně časté: plynatost.

Vzácné: pigmentace sliznice dutiny ústní, zvrácené chutě a dyspepsie. Pankreatitida.

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: zvýšení krevních hladin jaterních enzymů a bilirubinu.

Vzácné: porucha funkce jater jako těžká hepatomegalie se steatózou.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: exantém a pruritus.

Časté: pigmentace nehtů a kůže, kopřivka a pocení.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Časté: myalgie.

Méně časté: myopatie.

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: častější močení.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Vzácné: gynekomastie.

Čelkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: malátnost.

Méně časté: horečka, generalizované bolesti a asténie.

Vzácné: zimnice, bolesti na hrudi a syndrom podobný chřipce.

Dostupné údaje ze studií kontrolovaných placebem i z otevřených studií svědčí o tom, že výskyt nauzey a jiných často hlášených klinických nežádoucích příhod v prvních několika týdnech terapie zidovudinem klesá s postupujícím časem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním přípravku Combivir jsou omezené. Při akutním předávkování zidovudinem ani při akutním předávkování lamivudinem nebyly zjištěny žádné specifické příznaky, než jaké jsou zde uvedeny mezi nežádoucími účinky. Nevyskytly se fatální případy a všichni pacienti se zotavili.

Dojde-li k předávkování, má být pacient sledován se zaměřením na známky toxických projevů (viz bod 4.8) a v případě potřeby mu má být poskytována standardní podpůrná léčba. Jelikož je lamivudin dialyzovatelný, v léčbě předávkování by se mohla použít kontinuální hemodialýza, i když to nebylo studováno. Zdá se, že hemodialýza a peritoneální dialýza mají na eliminaci zidovudinu jen omezený vliv, urychlují však eliminaci jeho glukuronidovaného metabolitu. Podrobnější údaje by lékaře měl získat v informacích pro preskripci jednotlivých přípravků lamivudinu a zidovudinu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace, ATC kód: J05AR01.

Lamivudin a zidovudin jsou nukleosidové analogy působící proti HIV. Navíc lamivudin působí také proti viru hepatitidy B (HBV). Obě léčivé látky jsou nitrobuněčně metabolizovány na aktivní formy lamivudin 5'-trifosfát (TP) a zidovudin 5'-TP. Jejich hlavním účinkem je ukončení řetězce virové reverzní transkriptázy. Lamivudin-TP a zidovudin-TP působí selektivní inhibici replikace viru HIV-1 a HIV-2 *in vitro*. Lamivudin je také účinný u zidovudin rezistentních klinicky izolovaných forem HIV. *In vitro* nebyl pozorován antagonistický účinek lamivudinu a jiných antiretrovirotik (testované látky: abakavir, didanosin a nevirapin). *In vitro* nebyl pozorován antagonistický účinek zidovudinu a jiných antiretrovirotik (testované látky: abakavir, didanosin a interferon-alfa).

Rezistence HIV-1 na lamivudin zahrnuje změnu aminokyseliny M184V poblíž aktivního místa virové reverzní transkriptázy (RT). Tato rezistentní varianta HIV-1 se vyskytuje jak *in vitro*, tak i u infikovaných pacientů léčených antiretrovirovým režimem obsahujícím lamivudin. Mutanty M184V mají významně sníženou citlivost na lamivudin a vykazují sníženou schopnost virové replikace *in vitro*. Z *in vitro* studií vyplývá, že virus rezistentní k zidovudin se může stát zidovudin senzitivním, pokud současně získá rezistenci k lamivudin. Klinický význam těchto nálezů není zcela objasněn.

Na základě údajů získaných ze studií *in vitro* lze předpokládat, že další podávání lamivudinu v rámci antiretrovirového režimu přesto, že došlo ke vzniku M184V, by mohlo vést k reziduální antiretrovirové aktivitě (pravděpodobně v důsledku zhoršené virové odolnosti). Klinický význam těchto nálezů nebyl stanoven. Dostupná klinická data jsou opravdu velmi omezená a na jejich základě nelze učinit žádné spolehlivé závěry. V každém případě by měla být dána přednost zahájení léčby NRTI s plnou citlivostí před udržovací léčbou lamivudinem. Proto by pokračování v léčbě lamivudinem navzdory vzniku mutace M184V mělo být zvažováno pouze v případě, kdy není dostupný žádný jiný účinný NRTI přípravek.

Zkřížená rezistence daná M184V RT je omezena jen na antiretrovirové přípravky ze skupiny nukleosidových inhibitorů. Zidovudin a stavudin si uchovávají svou antiretrovirovou účinnost proti kmenům HIV-1 rezistentním na lamivudin. Abakavir si uchovává svou antiretrovirovou účinnost proti HIV-1, když je rezistence k lamivudinu vyvolána jen mutací M184V. Mutanta M184V RT vykazuje 4násobně nižší citlivost na didanosin; klinický význam těchto nálezů není znám. Neexistuje standardní metoda testování citlivosti *in vitro*, a tak se výsledky mohou lišit na základě metodických faktorů.

Lamivudin vykazuje nízkou *in vitro* cytotoxicitu vůči lymfocytům periferní krve, zavedeným buněčným liniím lymfocytů a monocytů-makrofágů a různým zárodečným buňkám kostní dřeně. Rezistence k thymidinovým analogům, z nichž jedním je zidovudin, je dobře prozkoumána a vyvolána vzestupnou kumulací až 6 specifických mutací reverzní transkriptázy HIV v kodonech 41, 67, 70, 210, 215 a 219. Viry získávají fenotypovou rezistenci k thymidinovým analogům kombinací mutací na kodonech 41 a 215 nebo nabytím alespoň 4 ze 6 mutací. Tyto mutace vedoucí k rezistenci k thymidinovým analogům samy o sobě nevyvolávají vysokou hladinu zkřížené rezistence k ostatním nukleosidům, což umožňuje následné užití jiných schválených inhibitorů reverzní transkriptázy.

Dva druhy mutací s mnohočetnou lékovou rezistencí, první charakterizovaný mutacemi HIV reverzní transkriptázy v kodonech 62, 75, 77, 116 a 151 a druhý zahrnující mutaci T69S a vmezeření 6 párů bází na stejném místě, vedou k fenotypové rezistenci k AZT stejně jako k ostatním schváleným inhibitorům nukleosidové reverzní transkriptázy. Kterýkoliv z těchto 2 druhů mutací závažně ovlivňuje budoucí léčebné možnosti.

Klinické zkušenosti

Klinické studie ukázaly, že lamivudin v kombinaci se zidovudinem snižuje virovou zátěž HIV-1 a zvyšuje počet buněk CD4. Závěry klinických dat svědčí o tom, že lamivudin v kombinaci se zidovudinem výrazně snižuje riziko progresu choroby a úmrtnost.

Lamivudin a zidovudin byly široce užívány jako součást antiretrovirové kombinované léčby s dalšími antiretrovirovými léčivými stejnými (NRTI) i jiných tříd (PI, nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy).

Antiretrovirová léčba složená z více léčiv a obsahující lamivudin byla účinná u pacientů před tím neléčených, jakož i u pacientů infikovaných virem obsahujícími mutaci M184V.

Výsledky klinických studií ukazují, že lamivudin a zidovudin zpožďují objevení se izolované rezistence proti zidovudinu u pacientů bez předchozí antiretrovirové léčby. Pacienti léčení lamivudinem a zidovudinem s nebo bez přídatné antiretrovirové léčby a mající již přítomnu M184V mutantu viru mají také oddálení nástupu mutací, které vedou k rezistenci na zidovudin a stavudin (Analogní mutace thymidinu; TAM).

Vztah mezi *in vitro* citlivostí HIV k lamivudinu a zidovudinu a klinickou odpovědí na léčbu obsahující lamivudin a zidovudin je stále ještě předmětem výzkumu.

Lamivudin v dávce 100 mg jednou denně byl účinný i v léčbě chronické infekce HBV u dospělých pacientů (podrobnosti týkající se klinických studií viz informace o preskripci přípravku Zeffix). Bylo však zjištěno, že v léčbě HIV infekce je účinná pouze dávka 300 mg lamivudinu denně (v kombinaci s jinými antiretrovirovými látkami).

Lamivudin nebyl zvlášť zkoumán u pacientů současně infikovaných HIV a HBV.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Lamivudin a zidovudin se dobře vstřebávají z gastrointestinálního traktu. Biologická dostupnost po perorálním podání u dospělých je u lamivudinu v rozmezí 80 až 85 % a u zidovudinu v rozmezí 60 až 70 %.

Bioekvivalenční studie porovnávala Combivir se společně užitými tabletami s obsahem 150 mg lamivudinu a 300 mg zidovudinu. V rámci této studie byl sledován také vliv potravy na rychlost a rozsah absorpce. Prokázalo se, že při užití nalačno je přípravek Combivir bioekvivalentní společně užitým tabletám s obsahem 150 mg lamivudinu a 300 mg zidovudinu.

Po aplikaci jednotlivé dávky přípravku Combivir zdravým dobrovolníkům činily průměrné (CV) hodnoty lamivudinu a zidovudinu C_{max} 1,6 $\mu\text{g/ml}$ (32 %) a 0,6 $\mu\text{g/ml}$ (40 %) a odpovídající hodnoty AUC byly 6,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (20 %) a 2,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (29 %). Medián (v závorce je uvedeno rozpětí) hodnot t_{max} byl u lamivudinu 0,75 (0,50-2,00) hodiny a u zidovudinu 0,50 (0,25-2,00) hodiny. Rozsah absorpce lamivudinu a zidovudinu (AUC_{∞}) a odhadované hodnoty poločasu po aplikaci přípravku Combivir zároveň s jídlem byly podobné hodnotám zjištěným při podávání nalačno, i když rychlost absorpce (C_{max} , t_{max}) byla menší. Na základě těchto údajů lze přípravek Combivir podávat zároveň s jídlem i nalačno.

Neočekává se, že by podání drcených tablet v malém množství polotuhé stravy nebo tekutiny mělo vliv na farmaceutickou kvalitu přípravku, a proto se při takovém podání neočekává změna klinického účinku. Tento závěr je založen na fyziiochemických a farmakokinetických údajích, které předpokládají, že pacient rozdrť a do úst přenesne 100 % tablety a že ji ihned spolkne.

Distribuce

Studie nitrožilní aplikace lamivudinu a zidovudinu prokázaly, že průměrný zdánlivý distribuční objem činí u lamivudinu 1,3 l/kg a u zidovudinu 1,6 l/kg. Lamivudin vykazuje lineární farmakokinetiku v rozmezí terapeutických dávek a omezenou vazbu na hlavní plazmatickou bílkovinu – albumin (< 36 % na sérový albumin *in vitro*). Zidovudin se na plazmatické proteiny váže z 34 % až 38 %. Lékové interakce spočívající ve vytěšňování z vazby na plazmatické proteiny se u přípravku Combivir nepředpokládají.

Získané údaje prokazují, že lamivudin a zidovudin pronikají do centrálního nervového systému (CNS) a dostávají se do mozkomíšního moku (MMM). Průměrné poměry koncentrací v MMM a v séru 2 až 4 hodiny po perorálním podání byly u lamivudinu přibližně 0,12 a u zidovudinu přibližně 0,5. Skutečný rozsah pronikání lamivudinu do CNS a jeho vztah ke klinické účinnosti však dosud nejsou známy.

Biotransformace

Metabolizace lamivudinu je podružnou cestou jeho eliminace. Lamivudin je odstraňován z krevní plazmy převážně renální exkrecí v metabolicky intaktní formě. Pravděpodobnost metabolických lékových interakcí je u lamivudinu nízká, vzhledem k malému rozsahu jeho hepatální biotransformace (5-10 %) a k jeho omezené vazbě na plazmatické proteiny.

Hlavním metabolitem zidovudinu v plazmě i v moči je jeho 5'-glukuronid, který představuje přibližně 50-80 % podané dávky eliminované renální exkrecí. Po nitrožilním podání zidovudinu byl jako jeho metabolit identifikován 3'-amino-3'-deoxythymidin (AMT).

Eliminace

Pozorovaný poločas eliminace lamivudinu je 5 až 7 hodin. Průměrná systémová clearance lamivudinu je přibližně 0,32 l/h/kg, přičemž za hlavní část (> 70 %) lamivudinu odstraněného z plazmy je zodpovědná renální clearance cestou transportního systému pro organické kationty. Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin prokázaly, že narušená funkce ledvin ovlivňuje eliminaci lamivudinu. U pacientů s clearance kreatininu ≤ 50 ml/min je nezbytná redukce dávkování (viz bod 4.2).

Ve studiích, v nichž byl nitrožilně podáván zidovudin, činil jeho průměrný terminální plazmatický poločas 1,1 hodiny a průměrná systémová clearance byla 1,6 l/h/kg. Renální clearance zidovudinu se odhaduje na 0,34 l/h/kg, což svědčí o glomerulární filtraci a aktivní tubulární sekreci ledvinami. U pacientů s pokročilým renálním selháním jsou koncentrace zidovudinu vyšší.

Farmakokinetika u dětí: U dětí starších než 5-6 měsíců je farmakokinetický profil zidovudinu podobný jako u dospělých. Zidovudin je dobře absorbován ze střeva a ve všech studovaných hladinách dávky u dospělých a dětí se biologická dostupnost pohybovala mezi 60-74 % s průměrem 65 %. C_{ssmax} hladiny byly 4,45 μ M (1,19 μ g/ml) při dávce 120 mg zidovudinu (v roztoku)/ m^2 tělesného povrchu a 7,7 μ M (2,06 μ g/ml) při dávce 180 mg/ m^2 tělesného povrchu. Dávkování 180 mg/ m^2 čtyřikrát denně u dětí vytvářelo podobnou systémovou expozicí (AUC 0-24 byla 40,0 h. μ M nebo 10,7 h. μ g/ml) jako dávky 200 mg šestkrát denně u dospělých (40,7 hodin μ M nebo 10,9 hodin μ g/ml).

U šesti HIV infikovaných dětí ve věku od 2 do 13 let byla hodnocena farmakokinetika zidovudinu v plazmě při podávání 120 mg/ m^2 zidovudinu třikrát denně a poté po změně na 180 mg/ m^2 dvakrát denně. Systémová expozice (denní AUC a C_{max}) v plazmě při režimu podávání dvakrát denně se jevila ekvivalentní hodnotám expozice při podávání stejné celkové denní dávky podané ve třech rozdělených dávkách.

Farmakokinetika lamivudinu u pediatrických pacientů je obecně podobná jako u dospělých. U pediatrických pacientů mladších než 12 let však byla nižší absolutní biologická dostupnost (jejíž hodnota je u dospělých přibližně 55 až 65 %). Kromě toho byly u mladších pediatrických pacientů vyšší hodnoty systémové clearance, ale s přibývajícím věkem se snižovaly, až se kolem 12. roku věku přiblížily hodnotám dospělých. Vzhledem k těmto rozdílům jsou doporučenou dávkou lamivudinu pro děti (starší než tři měsíce a s hmotností méně než 30 kg) 4 mg/kg dvakrát denně. Touto dávkou se dosáhne průměrné hodnoty AUC₀₋₁₂, která je v rozsahu přibližně od 3,800 do 5,300 ng.h/ml. Nedávné výsledky ukazují, že expozice u dětí < 6 let může být snižena o zhruba 30 % ve srovnání s jinými věkovými skupinami. Další údaje zabývající se tímto problémem jsou průběžně očekávány. Nicméně v současnosti dostupné údaje nenaznačují, že by byl lamivudin v této věkové skupině méně účinný.

Farmakokinetika v těhotenství: Farmakokinetika lamivudinu i zidovudinu u těhotných žen byla podobná jako u netěhotných.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Klinicky relevantní účinky lamivudinu a zidovudinu podávaných v kombinaci jsou anemie, neutropenie a leukopenie.

Mutagenita a kancerogenita

V testech na bakteriích ani lamivudin ani zidovudin nevyvolaly mutagenní účinky, avšak, stejně jako jiné nukleosidové analogy, inhibují replikaci buněčné DNA *in vitro* v savčích testech, jako je test myšího lymfomu.

Lamivudin nebyl ve studiích *in vivo* genotoxický ani v dávkách poskytujících plazmatické koncentrace přibližně 40krát až 50krát vyšší, než jsou klinické plazmatické hladiny. Zidovudin při opakovaném perorálním podání v mikronukleárním testu u myší vykázal klastogenní účinky. Rovněž byl pozorován větší počet chromozomálních zlomů v lymfocytech periferní krve pacientů trpících AIDS a léčených zidovudinem.

Pilotní studie prokázala, že zidovudin je začleněn do DNA jádra leukocytů u dospělých, včetně těhotných žen, kteří užívají zidovudin k léčbě HIV infekce nebo k prevenci přenosu viru z matky na dítě. Zidovudin byl rovněž začleněn do DNA leukocytů u kojenců matek léčených zidovudinem. Studie transplacentární genotoxicity, která byla provedena na opicích, srovnávala samotný zidovudin s kombinací zidovudinu a lamivudinu v expozici ekvivalentní humánní. Studie prokázala, že plod vystavený *in utero* kombinaci nukleosidových DNA analogů měl vyšší úroveň jejich včlenění do mnohočetných fetálních orgánů, a prokázala zkrácení telomery oproti expozici samotnému zidovudinu. Klinické dopady těchto nálezů nejsou jasné.

Hodnocení kancerogenního potenciálu kombinace lamivudinu a zidovudinu nebyla testována.

V dlouhodobých testech na kancerogenitu perorálně podávaného lamivudinu u potkanů a myší nebyly prokázány žádné známky kancerogenního potenciálu.

V testech na kancerogenitu perorálně podávaného zidovudinu u potkanů a myší byly pozorovány pozdní vaginální epitelální tumory. Následující intravaginální studie kancerogenity potvrdila hypotézu, že vaginální tumory byly následkem dlouhodobé lokální expozice vaginálního epitelu hlodavců vysokým koncentracím metabolicky intaktního zidovudinu v moči. U jedinců obou pohlaví obou zvířecích druhů nebyly pozorovány žádné jiné tumory související s aplikací zidovudinu.

Dále byly uskutečněny dvě studie transplacentární kancerogenity u myší. V jedné studii, provedené v US National Cancer Institute, byl zidovudin aplikován v maximálních snášených dávkách březím myším samicím od 12. do 18. dne gestace. U jejich potomků, kteří byli exponováni nejvyšším dávkám (420 mg/kg tělesné hmotnosti březí samice), byl jeden rok po narození zjištěn zvýšený výskyt tumorů plic, jater a samičího rozmnožovacího ústrojí.

Ve druhé studii byl myším podáván zidovudin v dávkách až 40 mg/kg po dobu 24 měsíců, přičemž expozice byla zahájena prenatálně v 10. dnu gestace. Nálezy související s léčivem byly omezeny na pozdní vaginální epitelální tumory, jejichž četnost výskytu i doba jejich vzniku byly podobné jako ve standardním testu na kancerogenitu perorálního zidovudinu. Tato druhá studie tedy nepotvrdila, že by zidovudin působil jako transplacentární kancerogen.

Klinický význam těchto zjištění sice není znám, ale tato data naznačují, že potenciální klinický přínos převažuje nad rizikem kancerogenity u lidí.

Ve studiích reprodukční toxicity bylo prokázáno, že lamivudin, byl-li podáván březím králičím samicím, způsobil vzestup časné embryonální letality, a to při relativně malých systémových expozicích, srovnatelných s expozicemi dosahovanými u lidí. Po podávání lamivudinu březím potkaním samicím nebyl tento efekt pozorován, a to ani při velmi velké systémové expozici. Zidovudin měl podobný efekt u obou uvedených druhů experimentálních zvířat, ale pouze při velmi velkých systémových expozicích. Lamivudin ve studiích na zvířatech nebyl teratogenní. Zidovudin podávaný březím potkaním samicím v období organogeneze způsobil vyšší výskyt malformací při dávkách toxických pro matku; při nízkých dávkách nebyly zjištěny známky fetálních abnormalit.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

mikrokrytalická celulóza (E460),
sodná sůl karboxymethylškrobu,
koloidní bezvodý oxid křemičitý,
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

hypromelosa (E464),
oxid titaničitý (E171),
makrogol 400,
polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabičky obsahující neprůhledné polyvinylchlorid/foliové blistry. Krabičky obsahující bílou lahvičku z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem. Jedno balení obsahuje 60 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/98/058/001
EU/1/98/058/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. března 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 13. února 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>