

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 annossuosituksen 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 ≤ 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 glukuronoitumisen vuoksi potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Tiedot potilaista, joilla on vaikeaa tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa osoittavat, että maksan toiminnanvajausta ei vaikuta merkittävästi lamivudiinin farmakokinetikkaan. 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 lamivudiini-valmisteita. 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/ne pieneen 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.

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 Lamivudine/Zidovudine Accordille *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-infektioituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latenti 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 jirovecin* (tunnettiin aikaisemmin nimellä *Pneumocystis carinii*) aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Autoimmunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmunihepatiitti) 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 keskeyttämisestä tai lopettamisesta 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 syytä 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 proteaasinestäjien, 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
ANTIRETROVIRAALISET LÄÄKKEET		
didanosiiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annosmuutokset eivät ole tarpeen.
didanosiiini/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	
INFEKTIOLÄÄKKEET		
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 ↔ (orgaanisen kationikuljetusjärjestelmän esto)	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	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	
SIENILÄÄKKEET		
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)	
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
rifampisiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen
rifampisiini/tsidovudiini	tsidovudiini AUC ↓ 48 %	

(600 mg x 1 / vrk/200 mg x 3 / vrk)	(UGT:n induktio)	
EPILEPSIALAÄKKEET		
fenobarbitaali/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	ei riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen
fenobarbitaali/tsidovudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu Tsidovudiinipitoisuudet plasmassa voivat laskea jonkin verran UGT-induktion vuoksi.	
fentyoiini/lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu	fentyoiinipitoisuuksia seurattava
fentyoiini/tsidovudiini	fentyoiini 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)	
ANTIISTAMIINIT (HISTAMIINI H1 RESEPTORIN ANTAGONISTIT)		
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.	
SYTOTOKSISET AINEET		
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.	
OPIOIDIT		
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) Suurimmalla osalla potilaista metadoniannosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa; joskus metadoniannos voidaan joutua titraamaan uudestaan.
metadoni/tsidovudiini (30-90 mg x 1 / vrk/200 mg joka 4. tunti)	tsidovudiini AUC ↑43 % metadoni AUC ↔	
URIKOSURISET LÄÄKKEET		
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)	

Lyhenteet: ↑ = lisäys; ↓ = pieneneminen; ↔ = ei merkittävää muutosta; AUC = plasmapitoisuuden aikakäyrän alle jäävä pinta-ala; C_{max} = 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 lapsen 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 imetettyt 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 lisääisi 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. 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 (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 yleisyysluokassa 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 kudos	Yleinen	ihottuma, hiusten lähtö
	Harvinainen	angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen:	artralgia, lihasoireet
	Harvinainen:	rabdomyolyyysi
Yleisoireet ja annospaikassa todettavat haitat	Yleinen:	väsytys, 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 luuydinreservi on huono ennen hoidon aloittamista) ja joiden CD4 -solujen lukumäärä on alle 100/mm³ (0,1 x 10⁹/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 (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 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	trombositopenia ja pansytopenia (ja siihen liittyvä luuytimen hypoplasia)
	Harvinainen:	puhdas punasoluaplasia
	Hyvin harvinainen	aplastinen anemia
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	Harvinainen	maitohapposidoosi ilman hypokseemiaa, 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 kudος	Melko harvinainen:	ihottuma ja kutina
	Harvinainen	kynsien ja ihon pigmentoituminen, urtikaria ja hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	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.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 valmisteyhtevetoihin.

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 aktiiviseksi 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, didanosiiini ja nevirapiini). Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* tsidovudiinin ja muiden antiretroviruslääkkeiden välillä (tutkitut lääkeaineet: abakaviiri, didanosiiini ja interferoni alfa).

Resistenssi

HIV-1- lamivudiiniresistenssissä kehittyvä M184V-aminohappomuutos lähellä viruksen käänteiskopioijaentsyymien (RT) aktiivista kohtaa. Tätä varianttia kehittyi sekä *in vitro* että HIV-1-infektioita sairailta 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 kehitymisestä 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 aktiivisia 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-viruskohtaan, joissa on vain M184V- mutaatio. M184 V RT-mutanttien herkkyys didanosiinille 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 perifeerisissä 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 kehittyi jopa kuuden eri mutaation asteittaisella kumuloidumalla 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. Kumpatkin 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 käänteiskopioijaentsyymienestäjät) tai toisten ryhmien lääkkeiden kanssa (proteasi-inhibiitorit, ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymienestäjät).

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 Farmakokineetiikka

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_{∞}) 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 farmakokineetiikka 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 pääsystä 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 munuaisherästä 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 hyötyosuus oli 60–74 %, keskimäärin 65 %. $C_{ss,max}$ -arvot olivat 4,45 μM (1,19 $\mu\text{g/ml}$) annoksen 120 mg/m^2 jälkeen (oraalikuspensiona) ja 7,7 μM (2,06 $\mu\text{g/ml}$) annoksen 180 mg/m^2 jälkeen. Annostus 180 mg/m^2 neljä kertaa vuorokaudessa sai lapsilla aikaan samanlaisen systeemisen altistuksen (24 tunnin AUC 40,0 h μM tai 10,7 h $\mu\text{g/ml}$) kuin annos 200 mg kuudesti vuorokaudessa aikuisilla (40,7 h μM tai 10,9 h $\mu\text{g/ml}$).

Tsidovudiinin farmakokinetiikkaa plasmassa tutkittiin kuudella HIV-infektoituneella 2-13 vuotiaalla lapsella, annoksella 120 mg/m^2 kolme kertaa vuorokaudessa ja toisen kerran, kun annos oli vaihdettu annokseksi 180 mg/m^2 kahdesti vuorokaudessa. Systeeminen altistus plasmasta mitattuna (päivittäinen AUC ja C_{max}) 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 AUC₀₋₁₂, 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 klastogeenisia 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 Instituten tekemässä tutkimuksessa kantaville hiirille annettiin suurinta siedettyä annosta raskauden 12. päivästä 18. päivään. Vuoden kuluttua syntymästä suurinta annosta (420 mg/kg) saaneiden hiiren 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 alkiokuolemia 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 pakkauskoja 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,

Hollanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35238

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.06.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.01.2019