

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lamivudine/Zidovudine Viatris 150 mg/300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg lamivudine en 300 mg zidovudine

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, capsulevormige, biconvexe filmomhulde tabletten, bedrukt met "M" aan de linkerkant van de breukstreep en "103" aan de rechterkant aan één kant van de tablet en een breukstreep aan de andere kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lamivudine/Zidovudine Viatris is geïndiceerd voor een antiretrovirale combinatietherapie bij de behandeling van een infectie met het humane immunodeficiëntievirus (hiv) (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de behandeling van hiv-infectie.

Dosering

Volwassenen en adolescenten die minstens 30 kg wegen

De aanbevolen dosering van Lamivudine/Zidovudine Viatris is één tablet tweemaal per dag.

Kinderen die 21 kg tot 30 kg wegen

De aanbevolen orale dosering van Lamivudine/Zidovudine Viatris is een halve tablet 's morgens en een hele tablet 's avonds.

Kinderen die 14 kg tot 21 kg wegen

De aanbevolen orale dosering van Lamivudine/Zidovudine Viatris is een halve tablet tweemaal per dag.

Het toedieningsschema voor pediatrische patiënten die 14-30 kg wegen, is vooral gebaseerd op farmacokinetische modelvorming en wordt ondersteund door gegevens van klinische studies

waarin de individuele componenten lamivudine en zidovudine werden gebruikt. Er kan een te sterke farmacokinetische blootstelling aan zidovudine optreden; bij die patiënten is dan ook een nauwgezette controle van de veiligheid wenselijk. Als er gastro-intestinale intolerantie optreedt bij patiënten die 21-30 kg wegen, kan een alternatief toedieningsschema met een halve tablet driemaal per dag worden toegepast in een poging om de verdraagzaamheid te verbeteren.

Lamivudine/Zidovudine Viatris tabletten mogen niet worden gebruikt bij kinderen die minder dan 14 kg wegen, aangezien de doses niet goed kunnen worden aangepast aan het gewicht van het kind. Bij die patiënten moeten lamivudine en zidovudine worden ingenomen als aparte formuleringen in de doseringen die voor deze producten worden aanbevolen. Voor deze patiënten en patiënten die geen tabletten kunnen inslikken, bestaan er dranken van lamivudine en zidovudine.

In situaties waarin de behandeling met een van de werkzame stoffen van Lamivudine/Zidovudine Viatris moet worden stopgezet of als een verlaging van de dosering vereist is, bestaan er aparte preparaten van lamivudine en zidovudine in de vorm van tabletten/capsules en drank.

Nierinsufficiëntie

De concentraties van lamivudine en zidovudine stijgen bij patiënten met nierinsufficiëntie, wegens een gedaalde klaring (zie rubriek 4.4). Aangezien aanpassing van de dosering noodzakelijk kan zijn, wordt daarom aanbevolen aparte preparaten van lamivudine en zidovudine toe te dienen aan patiënten met een ernstige verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min). De artsen moeten de individuele voorschrijfinformatie voor deze geneesmiddelen raadplegen.

Leverinsufficiëntie

Beperkte gegevens bij patiënten met cirrose wijzen erop dat accumulatie van zidovudine kan optreden bij patiënten met leverinsufficiëntie, wegens een verminderde conjugatie met glucuronzuur. Gegevens verkregen bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie wijzen erop dat de farmacokinetiek van lamivudine niet significant wordt beïnvloed door leverdisfunctie. Maar aangezien een aanpassing van de dosering van zidovudine noodzakelijk kan zijn, wordt aanbevolen aparte preparaten van lamivudine en zidovudine toe te dienen aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. De artsen moeten de individuele voorschrijfinformatie voor die geneesmiddelen raadplegen.

Hematologische bijwerkingen

Aanpassing van de dosering van zidovudine kan noodzakelijk zijn als het hemoglobinegehalte daalt beneden 9 g/dl of 5,59 mmol/l of als het aantal neutrofielen daalt tot minder dan $1,0 \times 10^9/l$ (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Aangezien aanpassing van Lamivudine/Zidovudine Viatris niet mogelijk is, moeten aparte preparaten van zidovudine en lamivudine worden gebruikt. De artsen moeten de individuele voorschrijfinformatie voor deze geneesmiddelen raadplegen.

Ouderen

Er zijn geen specifieke gegevens, maar speciale zorg is raadzaam in deze leeftijdsgroep wegens leeftijdsgebonden veranderingen, zoals een daling van de nierfunctie en afwijkingen van hematologische parameters.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Lamivudine/Zidovudine Viatris mag worden toegediend met of zonder voedsel.

Om toediening van de hele dosis te verzekeren, moet(en) de tablet(ten) idealiter worden ingeslikt zonder ze te pletten. Voor patiënten die niet in staat zijn om tabletten in te slikken, kunnen ze worden geplet en in een kleine hoeveelheid halfvloeibaar voedsel of vloeistof worden gedaan, die dan onmiddellijk moet worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zidovudine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een abnormaal laag aantal neutrofielen ($< 0,75 \times 10^9/l$) of een abnormaal laag hemoglobinegehalte ($< 7,5$ g/dl of $4,65$ mmol/l).

Lamivudine/Zidovudine Viatris is daarom gecontra-indiceerd bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De speciale waarschuwingen en voorzorgen die relevant zijn voor lamivudine en zidovudine, zijn opgenomen in deze rubriek. Er zijn geen andere voorzorgen en waarschuwingen die relevant zijn voor de combinatie Lamivudine/Zidovudine Viatris.

Het wordt aanbevolen aparte preparaten van lamivudine en zidovudine toe te dienen als aanpassing van de dosering noodzakelijk is (zie rubriek 4.2). In deze gevallen moet de arts de voorschrijfinformatie voor deze geneesmiddelen raadplegen.

Concomitant gebruik van stavudine met zidovudine moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Opportunistische infecties

Patiënten die Lamivudine/Zidovudine Viatris of een andere antiretrovirale behandeling krijgen, kunnen verder opportunistische infecties en andere complicaties van de hiv-infectie ontwikkelen. Daarom moeten de patiënten verder nauwgezet klinisch worden gevolgd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hiv-infectie.

Hematologische bijwerkingen

Anemie, neutropenie en leukopenie (gewoonlijk secundair aan neutropenie) kunnen worden verwacht bij patiënten die zidovudine krijgen. Deze zijn vaker opgetreden met hogere doseringen van zidovudine (1.200-1.500 mg/dag) en bij patiënten met een slechte beenmergreserve vóór behandeling, vooral met een gevorderde hiv-ziekte. Daarom moeten de hematologische parameters zorgvuldig worden gevolgd (zie rubriek 4.3) bij patiënten die Lamivudine/Zidovudine Viatris krijgen. Deze hematologische effecten worden gewoonlijk niet waargenomen vóór vier tot zes weken behandeling. Bij patiënten met een gevorderde symptomatische hiv-ziekte wordt doorgaans aanbevolen bloedonderzoeken uit te voeren, de eerste drie maanden minstens om de twee weken en daarna minstens om de maand.

Bij patiënten met een vroege hiv-ziekte komen hematologische bijwerkingen niet frequent voor. Afhankelijk van de algemene toestand van de patiënt kunnen bloedonderzoeken minder vaak worden uitgevoerd, bijvoorbeeld om de drie maanden. Een extra aanpassing van de dosering van zidovudine kan vereist zijn als er een ernstige anemie of beenmergsuppressie optreedt tijdens behandeling met Lamivudine/Zidovudine Viatris of bij patiënten bij wie het beenmerg daarvoor al minder goed werkte, bv. hemoglobine < 9 g/dl ($5,59$ mmol/l) of een aantal

neutrofielen $< 1,0 \times 10^9/l$ (zie rubriek 4.2). Aangezien aanpassing van de dosering van Lamivudine/Zidovudine Viatris niet mogelijk is, moeten aparte preparaten van zidovudine en lamivudine worden gebruikt. De artsen moeten de individuele voorschrijfinformatie voor deze geneesmiddelen raadplegen.

Pancreatitis

Er zijn zelden gevallen van pancreatitis opgetreden bij patiënten die werden behandeld met lamivudine en zidovudine. Het is evenwel niet duidelijk of deze gevallen te wijten waren aan de antiretrovirale behandeling dan wel aan de onderliggende hiv-ziekte. De behandeling met Lamivudine/Zidovudine Viatris moet onmiddellijk worden stopgezet als er klinische tekenen, symptomen of laboratoriumafwijkingen optreden die wijzen op pancreatitis.

Melkzuuracidose: melkzuuracidose gaat gewoonlijk samen met hepatomegalie en leversteatose is gerapporteerd bij gebruik van nucleosideanalogen. Vroege symptomen (symptomatische hyperlactatemie) zijn goedaardige spijsverteringssymptomen (nausea, braken en buikpijn), aspecifieke malaise, minder eetlust, vermagering, respiratoire symptomen (snelle en/of diepe ademhaling) of neurologische symptomen (waaronder motorische zwakte).

Melkzuuracidose kent een hoge mortaliteit en kan gepaard gaan met pancreatitis, leverfalen of nierfalen.

Melkzuuracidose is doorgaans opgetreden na enkele of meerdere maanden behandeling.

De behandeling met nucleosideanalogen moet worden stopgezet in geval van symptomatische hyperlactatemie en metabole/melkzuuracidose, progressieve hepatomegalie of een snelle stijging van de aminotransferasespiegels.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van nucleosideanalogen aan een patiënt (vooral zwaarlijvige vrouwen) met hepatomegalie, hepatitis of andere bekende risicofactoren voor leverlijden en leversteatose (waaronder bepaalde geneesmiddelen en alcohol). Patiënten die een co-infectie met hepatitis C hebben en die worden behandeld met alfa-interferon en ribavirine, kunnen een speciaal risico lopen.

Patiënten die een verhoogd risico lopen, moeten van dichtbij worden gevolgd.

Mitochondriale disfunctie na blootstelling in utero

Nucleoside- en nucleotideanalogen kunnen een wisselende invloed hebben op de functie van mitochondria; de invloed van stavudine, didanosine en zidovudine is het meest uitgesproken. Er zijn gevallen gerapporteerd van mitochondriale disfunctie bij hiv-negatieve zuigelingen die in utero en/of postnataal waren blootgesteld aan nucleosideanalogen; in verreweg de meeste van deze gevallen betrof het behandelingschema's met zidovudine. De belangrijkste bijwerkingen zijn hematologische stoornissen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Er zijn in zeldzame gevallen late neurologische stoornissen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Het is nog niet bekend of dergelijke neurologische stoornissen van voorbijgaande aard of permanent zijn. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij alle kinderen die in utero werden blootgesteld aan nucleoside- en nucleotideanalogen die ernstige klinische bevindingen zonder bekende etiologie vertonen, vooral als het neurologische bevindingen betreft. Deze bevindingen doen niets af aan de huidige nationale richtlijnen om een

antiretrovirale therapie te gebruiken bij zwangere vrouwen, om verticale overdracht van hiv te voorkomen.

Lipodystrofie

Behandeling met zidovudine is in verband gebracht met verlies van subcutaan vet, wat te wijten zou kunnen zijn aan mitochondriale toxiciteit. De incidentie en ernst van lipoatrofie zijn gerelateerd aan cumulatieve blootstelling. Dit vetverlies, dat vooral optreedt in het gezicht, de ledematen en billen, kan onomkeerbaar zijn na overschakeling op een behandelingschema zonder zidovudine. Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden op tekenen van lipoatrofie tijdens de behandeling met zidovudine en producten die zidovudine bevatten. Als ontwikkeling van lipoatrofie wordt vermoed, dient op een ander behandelingschema te worden overgeschakeld.

Gewicht en metabole parameters

Gedurende antiretrovirale behandeling kan een toename optreden van het gewicht en de concentratie van lipiden en glucose in het bloed. Dergelijke veranderingen kunnen voor een deel te wijten zijn aan de ziektecontrole en de leefstijl. Voor de lipiden geldt dat er in sommige gevallen aanwijzingen zijn voor een behandelingseffect, terwijl er voor gewichtstoename geen sterke aanwijzingen zijn dat deze aan een bepaalde behandeling te wijten is. Voor de controle van bloedlipiden en -glucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelingsrichtlijnen. Lipidenstoornissen moeten worden behandeld zoals klinisch geïndiceerd.

Syndroom van immunologische heractivering

Bij hiv-positieve patiënten met een ernstige immunodeficiëntie op het ogenblik dat een antiretrovirale combinatietherapie (cART) wordt gestart, kan een ontstekingsreactie op asymptomatische of residuele opportunistische pathogenen optreden, wat ernstige klinische aandoeningen of een verergering van symptomen kan veroorzaken. Dergelijke reacties werden typisch waargenomen tijdens de eerste weken of maanden na de start van een cART. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirusretinitis, veralgemeende en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (vaak PCP genoemd). Eventuele inflammatoire symptomen moeten worden geëvalueerd en zo nodig moet een behandeling worden ingesteld. Optreden van auto-immuunaandoeningen (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is eveneens gemeld in de setting van immuunreïactivering □ de gemelde tijd tot het optreden daarvan is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Leverziekte

Als lamivudine zowel voor behandeling van hiv als voor behandeling van hepatitis B-virus (HBV) wordt gebruikt, is extra informatie over het gebruik van lamivudine bij de behandeling van hepatitis B-infectie te vinden in de desbetreffende SPK.

De veiligheid en de doeltreffendheid van zidovudine zijn niet aangetoond bij patiënten met significante onderliggende leveraandoeningen.

Patiënten met een chronische hepatitis B of C die worden behandeld met een antiretrovirale combinatietherapie, lopen een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. In geval van concomitante antivirale behandeling voor hepatitis B of C, moet ook de relevante productinformatie over deze geneesmiddelen worden geraadpleegd.

Als Lamivudine/Zidovudine Viatrix wordt stopgezet bij patiënten die tevens geïnfecteerd zijn met het hepatitis B-virus, wordt periodieke controle van de leverfunctietests en merkers van HBV-replicatie gedurende 4 maanden aanbevolen, omdat stopzetting van lamivudine kan resulteren

in een acute exacerbatie van hepatitis.

Patiënten met een vooraf bestaande leverdisfunctie, waaronder chronische actieve hepatitis, ontwikkelen vaker leverfunctieafwijkingen tijdens een antiretrovirale combinatietherapie. Deze patiënten moeten conform de standaardpraktijk worden gevolgd. Als er bij dergelijke patiënten aanwijzingen zijn van verergering van het leverlijden, moet worden overwogen om de behandeling te onderbreken of stop te zetten.

Co-infectie met het hepatitis C-virus

Concomitant gebruik van ribavirine met zidovudine wordt niet aanbevolen gezien het hogere risico op anemie (zie rubriek 4.5).

Aseptische necrose

Hoewel de etiologie waarschijnlijk multifactorieel is (gebruik van corticosteroïden, alcoholconsumptie, ernstige immunodepressie, hogere body mass index), zijn er gevallen van aseptische necrose gerapporteerd vooral bij patiënten met een gevorderde hiv-ziekte en/of langdurige blootstelling aan een antiretrovirale combinatietherapie (cART). De patiënten moeten de raad krijgen om medisch advies te vragen als ze gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid of last bij het bewegen vertonen.

Lamivudine/Zidovudine Viatris mag niet worden ingenomen met geneesmiddelen die lamivudine bevatten, of geneesmiddelen die emtricitabine bevatten.

De combinatie van lamivudine met cladribine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Toediening bij personen met een matig verminderde nierfunctie

Patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min die Lamivudine/Zidovudine Viatris krijgen, kunnen een blootstelling aan lamivudine (AUC) ervaren die 1,6 tot 3,3 keer meer is dan patiënten met een creatinineklaring ≥ 50 ml/min. Er zijn geen veiligheidsgegevens van gerandomiseerde, gecontroleerde studies waarin Lamivudine/Zidovudine Viatris wordt vergeleken met de afzonderlijke bestanddelen bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min die een aangepaste dosis lamivudine kregen. In de oorspronkelijke registratiestudies met lamivudine in combinatie met zidovudine werden hogere lamivudineblootstellingen geassocieerd met hogere percentages hematologische toxiciteiten (neutropenie en anemie), hoewel stopzettingen wegens neutropenie of anemie elk bij $< 1\%$ van de proefpersonen voorkwamen. Andere lamivudinegerelateerde bijwerkingen (zoals gastro-intestinale aandoeningen en leveraandoeningen) kunnen optreden.

Patiënten met een aanhoudende creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min die Lamivudine/Zidovudine Viatris krijgen, moeten worden gecontroleerd op lamivudinegerelateerde bijwerkingen, met name hematologische toxiciteiten. Als er nieuwe of verergerende neutropenie of anemie optreedt, is een dosisaanpassing van lamivudine vereist volgens de voorschrijfinformatie over lamivudine, maar dat kan niet worden bereikt met Lamivudine/Zidovudine Viatris. Lamivudine/Zidovudine Viatris moet worden stopgezet en de afzonderlijke bestanddelen moeten worden gebruikt om het behandelingschema op te stellen.

Lamivudine/Zidovudine Viatris bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lamivudine/Zidovudine Viatris bevat lamivudine en zidovudine. Eventuele interacties met lamivudine en zidovudine zijn dan ook relevant voor Lamivudine/Zidovudine Viatris. In klinische studies is aangetoond dat er geen klinisch significante interacties zijn tussen lamivudine en zidovudine.

Zidovudine wordt vooral gemetaboliseerd door UGT-enzymen; gelijktijdige toediening van inductoren of remmers van UGT-enzymen kan de blootstelling aan zidovudine beïnvloeden. Lamivudine wordt door de nieren uitgescheiden. Actieve renale secretie van lamivudine in de urine wordt gemedieerd door transporters van organische kationen (OKT's); gelijktijdige toediening van lamivudine met OKT-remmers of nefrotoxische geneesmiddelen kan de blootstelling aan lamivudine verhogen.

Lamivudine en zidovudine worden niet significant gemetaboliseerd door cytochroom P₄₅₀-enzymen (zoals CYP 3A4, CYP 2C9 of CYP 2D6) en evenmin remmen of induceren ze dit enzymstelsel. Daarom is er weinig kans op interacties met antiretrovirale proteaseremmers, niet-nucleosiden en andere geneesmiddelen die door belangrijke P₄₅₀-enzymen worden gemetaboliseerd.

Er zijn alleen interactiestudies uitgevoerd bij volwassenen. De onderstaande lijst mag niet als volledig worden beschouwd, maar is representatief voor de onderzochte klassen.

Geneesmiddelen volgens therapeutisch domein	Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%) (mogelijk mechanisme)	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Antiretrovirale geneesmiddelen		
Didanosine/lamivudine	Interactie niet onderzocht.	Geen aanpassing van de dosering noodzakelijk.
Didanosine /zidovudine	Interactie niet onderzocht.	
Stavudine/lamivudine	Interactie niet onderzocht.	Combinatie niet aanbevolen.
Stavudine/zidovudine	In vitro-antagonisme van anti-hiv-activiteit tussen stavudine en zidovudine zou kunnen resulteren in een lagere doeltreffendheid van beide geneesmiddelen.	
Anti-infectieuze middelen		
Atovaquon/lamivudine	Interactie niet onderzocht.	Aangezien er maar beperkte gegevens zijn, is de klinische significantie niet bekend.
Atovaquon/zidovudine (750 mg tweemaal per dag met voedsel/200 mg driemaal per dag)	AUC zidovudine ↑33%, AUC atovaquon ↔	
Claritromycine/lamivudine	Interactie niet onderzocht.	Aparte toediening van lamivudine/zidovudine en claritromycine met een interval van minstens 2 uur
Claritromycine/zidovudine (500 mg tweemaal per dag/100 mg om de 4 uur)	AUC zidovudine ↓12%	

Trimethoprim/sulfamethoxazol (cotrimoxazol)/lamivudine (160 mg/800 mg eenmaal per dag gedurende 5 dagen/300 mg één dosis)	Lamivudine: AUC ↑40% Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (remming van organische kationentransporter)	Aanpassing van de dosering van lamivudine/zidovudine niet noodzakelijk tenzij patiënt nierinsufficiëntie heeft (zie rubriek 4.2).
Trimethoprim/sulfamethoxazol (cotrimoxazol)/zidovudine	Interactie niet onderzocht.	Als concomitante toediening met cotrimoxazol vereist is, moeten de patiënten klinisch worden gevolgd. Hoge doses trimethoprim/sulfamethoxazol voor de behandeling van <i>Pneumocystis jirovecii</i> -pneumonie (PCP) en toxoplasmose zijn niet onderzocht en moeten worden vermeden.
Antimycotica		
Fluconazol/lamivudine	Interactie niet onderzocht.	Aangezien er maar beperkte gegevens zijn, is de klinische significantie niet bekend. Volg op tekenen van zidovudinetoxiciteit (zie rubriek 4.8).
Fluconazol/zidovudine (400 mg eenmaal per dag/200 mg driemaal per dag)	AUC zidovudine ↑74% (UGT-remming)	
Antimycobacteriële middelen		
Rifampicine/lamivudine	Interactie niet onderzocht.	Onvoldoende gegevens om aanpassing van de dosering aan te bevelen.
Rifampicine/zidovudine (600 mg eenmaal per dag/200 mg driemaal per dag)	AUC zidovudine ↓ 48% (UGT-inductie)	
Anti-epileptica		
Fenobarbital/lamivudine	Interactie niet onderzocht.	Onvoldoende gegevens om aanpassing van de dosering aan te bevelen.
Fenobarbital/zidovudine	Interactie niet onderzocht. Kans op lichte daling van de plasmaconcentraties van zidovudine via UGT-inductie	
Fenytoïne/lamivudine	Interactie niet onderzocht.	Volg de fenytoïneconcentraties.
Fenytoïne/zidovudine	AUC fenytoïne ↑ ↓	
Valproïnezuur/lamivudine	Interactie niet onderzocht.	Aangezien er maar beperkte gegevens zijn, is de klinische significantie niet bekend. Volg op tekenen van zidovudinetoxiciteit (zie rubriek 4.8).
Valproïnezuur /zidovudine (250 mg of 500 mg driemaal per dag/100 mg driemaal per dag)	AUC zidovudine ↑80% (UGT-remming)	
Antihistaminica (H1-histaminereceptorantagonisten)		

Ranitidine/lamivudine	Interactie niet onderzocht. Klinisch significante interactie onwaarschijnlijk. Ranitidine wordt slechts ten dele door het renale organischekationentransportsyste em geëlimineerd.	Geen aanpassing van de dosering noodzakelijk.
Ranitidine/zidovudine	Interactie niet onderzocht	
Cimetidine/lamivudine	Interactie niet onderzocht. Klinisch significante interactie onwaarschijnlijk. Cimetidine wordt slechts ten dele door het renale organischekationentransportsyste em geëlimineerd.	Geen aanpassing van de dosering noodzakelijk.
Cimetidine/zidovudine	Interactie niet onderzocht.	
Cytotoxica		
Cladribine/lamivudine	Interactie niet onderzocht <i>In vitro</i> remt lamivudine de intracellulaire fosforylering van cladribine, wat leidt tot een potentieel risico op verlies van werkzaamheid van cladribine in geval van combinatie in de klinische setting. Sommige klinische bevindingen ondersteunen ook een mogelijke interactie tussen lamivudine en cladribine.	Daarom wordt concomiterend gebruik van lamivudine en cladribine niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)
Opiaten		
Methadon/lamivudine	Interactie niet onderzocht.	Gezien de beperkte hoeveelheid beschikbare gegevens is de klinische significantie niet bekend. Volg op tekenen van zidovudinetoxiciteit (zie rubriek 4.8). Aanpassing van de dosering van methadon onwaarschijnlijk bij de meeste patiënten; soms kan het nodig zijn de dosering van methadon weer aan te passen.
Methadon/zidovudine (30 tot 90 mg eenmaal per dag/200 mg om de 4 uur)	AUC zidovudine ↑43%, AUC methadon ↔	
Uricosuricum		
Probenecide/lamivudine	Interactie niet onderzocht.	Aangezien er maar beperkte gegevens zijn, is de klinische significantie niet bekend. Volg op tekenen van zidovudinetoxiciteit (zie rubriek 4.8).
Probenecide/zidovudine (500 mg viermaal per dag/2 mg/kg driemaal per dag)	AUC zidovudine ↑106% (UGT-remming)	

Diversen		
Sorbitol oplossing (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudine	Enkele dosis lamivudine oplossing voor oraal gebruik 300 mg Lamivudine: AUC ↓14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Vermijd wanneer mogelijk chronische gelijktijdige toediening van lamivudine/zidovudine met geneesmiddelen die sorbitol bevatten, andere polyalcoholen met een osmotische werking of monosaccharidealcoholen (bv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Overweeg frequentere monitoring van de hiv-1 viruslast wanneer chronische gelijktijdige toediening onvermijdbaar is.

Afkortingen: ↑ = toename; ↓ = daling; ↔ = geen significante verandering; AUC = oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve; C_{max} = maximale waargenomen concentratie; CL/F = ogenschijnlijke orale klaring.

Een toename van anemie door ribavirine is gerapporteerd als zidovudine deel uitmaakte van het schema dat werd gebruikt om hiv te behandelen, hoewel het juiste mechanisme nog moet worden opgehelderd. Concomitant gebruik van ribavirine met zidovudine wordt niet aanbevolen gezien het hogere risico op anemie (zie rubriek 4.4). Er moet worden overwogen om zidovudine in een antiretrovirale combinatietherapie te vervangen als deze al is ingesteld. Dat zou bijzonder belangrijk zijn bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van door zidovudine veroorzaakte anemie.

Concomitante behandeling, vooral een acute behandeling, met potentieel nefrotoxische of beenmergonderdrukkende geneesmiddelen (bv. systemisch pentamidine, dapson, pyrimethamine, cotrimoxazol, amfotericine, flucytosine, ganciclovir, interferon, vincristine, vinblastine en doxorubicine) kan het risico op bijwerkingen van zidovudine ook verhogen. Als een concomitante behandeling met Lamivudine/Zidovudine Viatrix en een van deze geneesmiddelen noodzakelijk is, moet extra zorg worden besteed aan het volgen van de nierfunctie en de hematologische parameters en zo nodig, moet de dosering van één of meer geneesmiddelen worden verlaagd.

Beperkte gegevens van klinische studies wijzen niet op een significant verhoogd risico op bijwerkingen van zidovudine met cotrimoxazol (zie bovenvermelde informatie over interacties met betrekking tot lamivudine en cotrimoxazol), pentamidine in aerosol, pyrimethamine en aciclovir in de doseringen die bij de profylaxe worden gebruikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In de regel moet, als wordt beslist om antiretrovirale middelen te gebruiken voor de behandeling van hiv-infectie bij zwangere vrouwen en dus om het risico op verticale hiv-overdracht op de pasgeborene te verlagen, rekening worden gehouden met gegevens van dieronderzoek en de klinische ervaring bij zwangere vrouwen. In het onderhavige geval is aangetoond dat gebruik

van zidovudine bij zwangere vrouwen met daarna behandeling van pasgeboren zuigelingen de frequentie van overdracht van hiv van moeder op de foetus verlaagt. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen die lamivudine of zidovudine hebben ingenomen, wijzen niet op malformatieve toxiciteit (meer dan 3000 zwangerschappen met blootstelling vanaf het eerste trimester, waarvan meer dan 2000 zwangerschappen met blootstelling aan lamivudine én zidovudine). Het risico op misvormingen is onwaarschijnlijk bij de mens, te oordelen naar de bovenvermelde grote hoeveelheid gegevens.

De werkzame stoffen van Lamivudine/Zidovudine Viatris kunnen de cellulaire DNA-replicatie remmen en in één dieronderzoek is aangetoond dat zidovudine een transplacentair carcinogeen is (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

Bij patiënten die tevens geïnfecteerd zijn met een hepatitisvirus en die worden behandeld met geneesmiddelen die lamivudine bevatten, zoals lamivudine/zidovudine, en die daarna zwanger worden, moet rekening worden gehouden met de kans op recidief van de hepatitis bij stopzetting van lamivudine.

Mitochondriale disfunctie: nucleoside- en nucleotideanalogen veroorzaken in vitro en in vivo een wisselende mate van beschadiging van mitochondria. Er zijn gevallen gerapporteerd van mitochondriale disfunctie bij hiv-negatieve zuigelingen die in utero en/of postnataal waren blootgesteld aan nucleosideanalogen (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Zowel lamivudine als zidovudine wordt in de moedermelk uitgescheiden in soortgelijke concentraties als in het serum.

Gebaseerd op meer dan 200 moeder-kindparen die behandeld werden voor hiv, zijn de serumconcentraties van lamivudine bij zuigelingen die borstvoeding krijgen van moeders die voor hiv worden behandeld zeer laag (<4% van de serumconcentraties bij de moeder) en die concentraties dalen geleidelijk tot niet-detecteerbare waarden als de zuigelingen die borstvoeding krijgen 24 weken oud zijn. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid van lamivudine als het wordt toegediend aan baby's van minder dan drie maanden oud.

Na toediening van een enkele dosis van 200 mg zidovudine aan hiv-geïnfecteerde vrouwen, was de gemiddelde concentratie van zidovudine in de moedermelk vergelijkbaar met die in het serum.

Het wordt geadviseerd dat vrouwen met hiv hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Noch zidovudine noch lamivudine verstoort de vruchtbaarheid in studies bij mannelijke en vrouwelijke ratten. Er zijn geen gegevens over hun effect op de vruchtbaarheid van vrouwen.

Bij mannen heeft zidovudine geen effect op het aantal, de vorm en de beweeglijkheid van de spermatozoa.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Er zijn bijwerkingen gerapporteerd tijdens behandeling van hiv-ziekte met lamivudine en zidovudine apart of in combinatie. In veel gevallen is het niet duidelijk of ze te wijten zijn aan lamivudine, zidovudine, de brede waaier van geneesmiddelen die worden gebruikt bij de behandeling van hiv-ziekte, of het ziekteproces zelf.

Aangezien Lamivudine/Zidovudine Viatrix lamivudine en zidovudine bevat, zijn het type en de ernst van de bijwerkingen die optreden met beide verbindingen te verwachten. Er zijn geen aanwijzingen van additieve toxiciteit na gelijktijdige toediening van de twee verbindingen.

Er zijn gevallen van melkzuuracidose gerapporteerd bij gebruik van nucleosideanalogen, soms met fatale afloop, gewoonlijk in samenhang met ernstige hepatomegalie en leversteatose (zie rubriek 4.4).

Behandeling met zidovudine is in verband gebracht met verlies van subcutaan vet, wat met name optreedt in het gezicht, de ledematen en de billen. Patiënten die Lamivudine/Zidovudine Viatrix krijgen, dienen vaak te worden onderzocht en ondervraagd op tekenen van lipoatrofie. Wanneer een dergelijke ontwikkeling geconstateerd wordt, mag de behandeling met lamivudine/zidovudine niet worden voortgezet (zie rubriek 4.4).

Het gewicht en de concentratie van bloedlipiden en -glucose kunnen toenemen gedurende een antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Bij hiv-positieve patiënten met een ernstige immunodeficiëntie op het ogenblik dat de antiretrovirale combinatietherapie (cART) wordt gestart, kan een ontstekingsreactie op asymptomatische of residuele opportunistische infecties optreden. Optreden van auto-immuunaandoeningen (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is eveneens gemeld in de setting van immuunreactivering □ de gemelde tijd tot het optreden daarvan is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van aseptische necrose gerapporteerd, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, gevorderde hiv-ziekte of langdurige blootstelling aan een antiretrovirale combinatietherapie (cART). De frequentie ervan is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Lamivudine:

De bijwerkingen die minstens mogelijk waren toe te schrijven aan de behandeling, worden hieronder opgesomd volgens het lichaamssysteem, de orgaanklasse en de absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$) of zeer zelden ($< 1/10000$). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: neutropenie en anemie (beide soms ernstig), trombocytopenie

Zeer zelden: zuivere aplasie van de rode bloedcellen

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden: lactaatacidose

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, insomnie

Zeer zelden: perifere neuropathie (of paresthesie)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: hoest, neussymptomen

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: nausea, braken, buikpijn of -krampen, diarree

Zelden: pancreatitis, stijging van serumamylase

Lever- en galaandoeningen

Soms: voorbijgaande stijging van leverenzymen (ASAT, ALAT)

Zelden: hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: uitslag, alopecia

Zelden: angio-oedeem

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: gewrichtspijn, spieraandoeningen

Zelden: rabdomyolyse

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid, malaise, koorts

Zidovudine:

Het profiel van bijwerkingen is vergelijkbaar bij volwassenen en adolescenten. De zwaarste bijwerkingen zijn anemie (waarvoor transfusies kunnen vereist zijn), neutropenie en leukopenie. Deze bijwerkingen zijn vaker opgetreden met hogere doseringen (1.200-1.500 mg/dag) en bij patiënten met een gevorderde hiv-ziekte (vooral als de beenmergreserve voor behandeling al zwak was) en vooral bij patiënten met < 100 CD4-cellen/mm³ (zie rubriek 4.4).

De incidentie van neutropenie was ook hoger bij patiënten bij wie het aantal neutrofielen, het hemoglobinegehalte en de serumspiegels van vitamine B₁₂ laag waren bij de start van de behandeling met zidovudine.

De bijwerkingen die minstens mogelijk waren toe te schrijven aan de behandeling, worden hieronder opgesomd volgens het lichaamssysteem, de orgaanklasse en de absolute frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$) of zeer zelden ($< 1/10000$). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: anemie, neutropenie en leukopenie

Soms: trombocytopenie en pancytopenie (met beenmerghypoplasie)

Zelden: zuivere aplasie van de rode bloedcellen

Zeer zelden: aplastische anemie

Samenvatting van de productkenmerken

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: melkzuuracidose in afwezigheid van hypoxemie, anorexie

Psychische stoornissen

Zelden: angst en depressie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn

Vaak: duizeligheid

Zelden: insomnia, paresthesie, somnolentie, verlies van geestelijke scherpheid, convulsies

Hartaandoeningen

Zelden: cardiomyopathie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspneu

Zelden: hoest

Maag-darmstelselaandoeningen

Zeer vaak: nausea

Vaak: braken, buikpijn en diarree

Soms: flatulentie

Zelden: pigmentatie van het mondslijmvlies, veranderingen in de smaakzin en dyspepsie.

Pancreatitis

Lever- en galaandoeningen

Vaak: verhoogde bloedspiegels van leverenzymen en bilirubine

Zelden: leveraandoeningen zoals ernstige hepatomegalie met steatose

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: rash en jeuk

Zelden: pigmentatie van de nagels en de huid, urticaria en zweten

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Vaak: spierpijn

Soms: myopathie

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: pollakisurie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: malaise

Soms: koorts, veralgemeende pijn en asthenie

Zelden: rillingen, pijn in de borstkas en griepachtig syndroom

De beschikbare gegevens van placebogecontroleerde en open studies wijzen erop dat de incidentie van nausea en andere vaak gerapporteerde klinische bijwerkingen mettertijd gestaag daalt in de eerste weken van behandeling met zidovudine.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering van lamivudine/zidovudine.

Symptomen

Er zijn geen specifieke symptomen of tekenen geïdentificeerd na een acute overdosering met zidovudine of lamivudine buiten de bovenvermelde bijwerkingen. Er hebben zich geen fatale gevallen voorgedaan en alle patiënten zijn hersteld.

Behandeling

In geval van een overdosering moet de patiënt worden gevolgd op tekenen van toxiciteit (zie rubriek 4.8) en moet zo nodig een standaard ondersteunende behandeling worden gegeven. Aangezien lamivudine dialyseerbaar is, kan continue hemodialyse worden gebruikt bij de behandeling van een overdosering hoewel dat niet is onderzocht. Hemodialyse en peritoneale dialyse blijken een beperkt effect te hebben op de eliminatie van zidovudine, maar verhogen de eliminatie van de glucuronidemetabooliet. Voor meer details moeten de artsen de individuele voorschrijfinformatie voor lamivudine en zidovudine raadplegen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor behandeling van hiv-infecties, combinaties, ATC-code: J05AR01

Lamivudine en zidovudine zijn nucleosideanalogen, die actief zijn tegen hiv. Bovendien is lamivudine actief tegen het hepatitis B-virus (HBV). Beide geneesmiddelen worden intracellulair gemetaboliseerd tot hun actieve vormen, respectievelijk lamivudine-5'-trifosfaat (TP) en zidovudine-5'-TP. Hun belangrijkste werkingsmechanisme is beëindiging van de keten bij virale omgekeerde transcriptie. Lamivudine-TP en zidovudine-TP hebben *in vitro* een selectief remmend effect op de replicatie van hiv-1- en hiv-2; lamivudine is ook actief tegen zidovudineresistente klinische hiv-stammen. Er werden geen antagonistische effecten *in vitro* gezien met lamivudine en andere antiretrovirale middelen (geteste middelen: abacavir, didanosine en nevirapine). Er werden geen antagonistische effecten *in vitro* gezien met zidovudine en andere antiretrovirale middelen (geteste middelen: abacavir, didanosine en alfa-interferon).

Resistentie van hiv-1 tegen lamivudine stoelt op een verandering van het M184V-aminozuur dicht bij de actieve plaats van het virale reverse transcriptase (RT). Deze variant ontstaat zowel in vitro als bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten die worden behandeld met een antiretrovirale behandeling die lamivudine bevat. M184V-mutanten zijn veel minder gevoelig voor lamivudine en vertonen in vitro een geringer replicatievermogen. In in-vitrostudies is aangetoond dat zidovudineresistente virale stammen gevoelig kunnen worden voor zidovudine als ze tegelijkertijd resistent worden tegen lamivudine. De klinische relevantie van deze bevindingen is evenwel nog niet heel duidelijk.

In-vitrogegevens wijzen erop dat voortzetting van lamivudine in een antiretroviraal schema ondanks de ontwikkeling van M184V residuele antiretrovirale activiteit kan hebben (waarschijnlijk via een geringere virale conditie). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend. De beschikbare klinische gegevens zijn immers zeer beperkt en maken het niet mogelijk om betrouwbare conclusies ter zake te trekken. Hoe dan ook, er moet altijd de voorkeur worden gegeven aan het starten van gevoelige NRTI's boven voortzetting van de behandeling met lamivudine. Voortzetting van een behandeling met lamivudine ondanks optreden van de M184V-mutatie mag alleen worden overwogen als er geen andere actieve NRTI's voorhanden zijn.

Door M184V RT opgewekte kruisresistentie is beperkt binnen de klasse van nucleosideremmers van antiretrovirale middelen. Zidovudine en stavudine behouden hun antiretrovirale activiteit tegen lamivudineresistente hiv-1. Abacavir behoudt zijn antiretrovirale activiteit tegen lamivudineresistente hiv-1 die alleen de M184V-mutatie bevat. De M184V RT-mutant is < 4-maal minder gevoelig voor didanosine; de klinische significantie van deze bevindingen is niet bekend. Het in-vitrogevoeligheidsonderzoek is niet gestandaardiseerd en de resultaten kunnen variëren naargelang van methodologische factoren.

Lamivudine is in vitro niet sterk cytotoxisch voor lymfocyten in het perifere bloed, voor cellijnen van lymfocyten en monocyt-macrofagen en voor allerhande progenitorcellen in het beenmerg. Resistentie tegen thymidineanalogen (waarvan zidovudine er een is) is goed gekarakteriseerd en wordt veroorzaakt door een stapsgewijze accumulatie van tot zes specifieke mutaties van het reverse transcriptase van het hiv in de codonen 41, 67, 70, 210, 215 en 219. Virussen verwerven fenotypische resistentie tegen thymidineanalogen via de combinatie van mutaties van de codonen 41 en 215 en door accumulatie van minstens vier van de zes mutaties. Deze mutaties van thymidineanalogen alleen veroorzaken geen hooggradige kruisresistentie tegen andere nucleosiden, wat betekent dat dan nog andere geregistreerde reverse transcriptaseremmers kunnen worden gebruikt.

Twee patronen van mutaties die multiresistentie veroorzaken, resulteren in fenotypische resistentie tegen AZT en de andere geregistreerde NRTI's. Het eerste patroon wordt gekenmerkt door mutaties van het reverse transcriptase van het hiv in de codonen 62, 75, 77, 116 en 151 en het tweede door een T69S-mutatie plus insertie van 6 basenparen op diezelfde positie. Beide patronen van mutaties die resistentie opwekken tegen meerdere nucleosiden, beperkten de toekomstige therapeutische opties sterk.

Klinische ervaring

In klinische studies is aangetoond dat lamivudine in combinatie met zidovudine de virale hiv-1-belasting verlaagt en het aantal CD4-cellen verhoogt. Gegevens over klinische eindpunten wijzen erop dat lamivudine in combinatie met zidovudine het risico op ziekteprogressie en de sterfte significant verlaagt.

Lamivudine en zidovudine zijn op grote schaal gebruikt als componenten van een antiretrovirale combinatietherapie met andere antiretrovirale middelen van dezelfde klasse (NRTI's) of andere klassen (proteaseremmers, niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers).

Een behandeling met meerdere antiretrovirale middelen waaronder lamivudine is doeltreffend gebleken bij patiënten die nog niet met antiretrovirale middelen waren behandeld, en bij patiënten met virussen die de M184V-mutaties bevatten.

Aanwijzingen van klinische studies wijzen erop dat lamivudine plus zidovudine het opduiken van zidovudineresistente stammen tegengaat bij individuen die voordien nog niet met antiretrovirale middelen waren behandeld. Patiënten die lamivudine en zidovudine krijgen met of zonder andere concomitante antiretrovirale middelen en die al het M184V-mutante virus hebben, zullen trager mutaties ontwikkelen die leiden tot resistentie tegen zidovudine en stavudine (mutaties van thymidineanalogen, TAM's).

De relatie tussen de in-vitrogevoeligheid van hiv voor lamivudine en zidovudine en de klinische respons op een behandeling met lamivudine/zidovudine wordt nog onderzocht.

Lamivudine in een dosering van 100 mg eenmaal per dag is ook doeltreffend gebleken bij de behandeling van volwassen patiënten met een chronische HBV-infectie (voor details van klinische studies zie de voorschrijfinformatie in de desbetreffende SPK). Maar bij de behandeling van hiv-infectie is alleen een dosering van 300 mg lamivudine per dag (in combinatie met andere antiretrovirale middelen) doeltreffend gebleken.

Lamivudine is niet specifiek onderzocht bij hiv-patiënten met een co-infectie met HBV.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lamivudine en zidovudine worden goed geabsorbeerd in het maag-darmkanaal. De biologische beschikbaarheid van lamivudine per os bij volwassenen is normaliter 80-85% en die van zidovudine 60-70%.

In een bio-equivalentiestudie werd de combinatie lamivudine/zidovudine vergeleken met lamivudine 150 mg en zidovudine 300 mg tabletten die tegelijkertijd werden ingenomen. Het effect van voedsel op de snelheid en de mate van absorptie werd ook onderzocht.

Lamivudine/zidovudine bleek bio-equivalent te zijn aan lamivudine 150 mg en zidovudine 300 mg toegediend als aparte tabletten aan nuchtere proefpersonen.

Na toediening van één enkele dosis lamivudine/zidovudine aan gezonde vrijwilligers waren de gemiddelde (CV) C_{max} -waarden van lamivudine en zidovudine respectievelijk 1,6 $\mu\text{g/ml}$ (32%) en 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (40%) en de overeenstemmende AUC was respectievelijk 6,1 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ (20%) en 2,4 $\mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ (29%). De mediane (spreiding) t_{max} -waarden van lamivudine en zidovudine waren respectievelijk 0,75 (0,50-2,00) uur en 0,50 (0,25-2,00) uur. De mate van absorptie van lamivudine en zidovudine ($AUC_{0-\infty}$) en ramingen van de halfwaardetijd na toediening van lamivudine/zidovudine met voedsel waren vergelijkbaar met die bij nuchtere proefpersonen, hoewel de snelheid van absorptie (C_{max} , t_{max}) trager was. Op grond van deze gegevens kan Lamivudine/Zidovudine Viatrix met of zonder voedsel worden toegediend.

Toediening van geplette tabletten met een kleine hoeveelheid halfvloeibaar voedsel of vloeistof zal waarschijnlijk geen effect hebben op de farmaceutische kwaliteit en zal dan ook

waarschijnlijk geen weerslag hebben op het klinische effect. Deze conclusie is gebaseerd op de fysisch-chemische en farmacokinetische gegevens in de veronderstelling dat de patiënt de tablet voor 100% plet en overdraagt en onmiddellijk inneemt.

Distributie

In studies met intraveneuze toediening van lamivudine en zidovudine is aangetoond dat het ogenschijnlijke gemiddelde distributievolume respectievelijk 1,3 en 1,6 l/kg bedraagt. Lamivudine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen de hele spreiding van therapeutische doseringen en bindt zich maar in beperkte mate aan het belangrijkste plasma-eiwit albumine (<36% serumalbumine in vitro). De plasma-eiwitbinding van zidovudine is 34% tot 38%. Interacties via verdringing van de bindingsplaats zijn dan ook niet te verwachten met Lamivudine/Zidovudine Viatrix.

Gegevens wijzen erop dat lamivudine en zidovudine in het centrale zenuwstelsel (CZS) binnendringen en het cerebrospinale vocht (CSV) bereiken. De gemiddelde verhoudingen van de concentratie van CSF en de serumconcentratie van lamivudine en zidovudine 2-4 uur na orale toediening waren respectievelijk ongeveer 0,12 en 0,5. De juiste mate van penetratie van lamivudine in het CZS en de relatie ervan met de klinische doeltreffendheid zijn niet bekend.

Biotransformatie

Metabolisme van lamivudine is een onbelangrijke eliminatieroute. Lamivudine wordt vooral in onveranderde vorm geklaard door renale excretie. De waarschijnlijkheid van metabole medicamenteuze interacties met lamivudine is klein gezien het geringe levermetabolisme (5-10%) en de beperkte plasmabinding.

De 5'-glucuronide van zidovudine is de belangrijkste metaboliet in het plasma en de urine en is goed voor ongeveer 50-80% van de toegediende dosis die door renale excretie wordt geëlimineerd. 3'-amino-3'-desoxithymidine (AMT) is een metaboliet van zidovudine die wordt aangetroffen na intraveneuze toediening.

Eliminatie

De waargenomen eliminatiehalfwaardetijd van lamivudine is 18 tot 19 uur. De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is ongeveer 0,32 l/uur/kg met overwegend renale klaring (> 70%) via het transportsysteem voor organische kationen. In studies bij patiënten met nierinsufficiëntie is aangetoond dat de eliminatie van lamivudine beïnvloed wordt door renale disfunctie. Een verlaging van de dosering is vereist bij patiënten met een creatinineklaring \leq 30 ml/min (zie rubriek 4.2).

In studies met intraveneuze toediening van zidovudine was de gemiddelde terminale plasmahalfwaardetijd 1,1 uur en de gemiddelde systemische klaring was 1,6 l/uur/kg. De renale klaring van zidovudine wordt geraamd op 0,34 l/uur/kg, wat getuigt van glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie door de nieren. De concentraties van zidovudine zijn verhoogd bij patiënten met gevorderd nierfalen.

Farmacokinetiek bij kinderen

Bij kinderen ouder dan 5-6 maanden is het farmacokinetische profiel van zidovudine vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Zidovudine wordt in de darm goed geabsorbeerd en met alle doseringen die bij volwassenen en kinderen zijn onderzocht, was de biologische beschikbaarheid 60-74% met een gemiddelde van 65%. De $C_{ss,max}$ -spiegels waren 4,45 μ M (1,19 μ g/ml) na een dosis van 120 mg zidovudine (in oplossing)/ m^2 lichaamsoppervlakte en 7,7 μ M (2,06 μ g/ml) bij 180 mg/ m^2 lichaamsoppervlakte. Doseringen van 180 mg/ m^2 viermaal per

dag bij kinderen gaven een soortgelijke systemische blootstelling (24 uurs-AUC 40,0 $\mu\text{M}\cdot\text{uur}$ of 10,7 $\mu\text{g}\cdot\text{uur}/\text{ml}$) als toediening van 200 mg zesmaal per dag bij volwassenen (40,7 $\mu\text{M}\cdot\text{uur}$ of 10,9 $\mu\text{g}\cdot\text{uur}/\text{ml}$).

Bij zes met hiv geïnfekteerde kinderen van 2 tot 13 jaar werd de plasmafarmacokinetiek van zidovudine geëvalueerd bij toediening van 120 mg zidovudine/m² driemaal per dag en opnieuw na overschakeling op 180 mg/m² tweemaal per dag. De systemische blootstelling (dagelijkse AUC en C_{max}) in het plasma bij toediening tweemaal per dag was vergelijkbaar met die na toediening van dezelfde totale dagdosering verdeeld over drie doses [Bergshoeff, 2004].

Over het algemeen is de farmacokinetiek van lamivudine bij pediatrie patiënten vergelijkbaar met die bij volwassenen. De absolute biologische beschikbaarheid (ongeveer 55-65%) was echter lager bij pediatrie patiënten jonger dan 12 jaar. Bovendien was de systemische klaring hoger bij jongere pediatrie patiënten en daalde deze met de leeftijd, waarbij rond de leeftijd van 12 jaar de volwassen waarden werden bereikt. Gezien deze verschillen is de aanbevolen dosering van lamivudine bij kinderen (ouder dan drie maanden die minder dan 30 kg wegen) 4 mg/kg tweemaal per dag. Deze dosering zal een gemiddelde AUC₀₋₁₂ geven van ongeveer 3.800 tot 5.300 ng.uur/ml. Recente bevindingen wijzen erop dat de blootstelling bij kinderen < 6 jaar ongeveer 30% lager zou kunnen zijn dan in andere leeftijdsgroepen. Verdere gegevens daaromtrent worden verwacht. De gegevens die op dit ogenblik beschikbaar zijn, wijzen er niet op dat lamivudine minder doeltreffend is in deze leeftijdsgroep.

Farmacokinetiek tijdens de zwangerschap

De farmacokinetiek van lamivudine en zidovudine was vergelijkbaar met die bij niet-zwangere vrouwen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De klinisch relevante effecten van lamivudine en zidovudine in combinatie zijn anemie, neutropenie en leukopenie.

Mutageniciteit en carcinogeniciteit

Noch lamivudine noch zidovudine is mutageen in bacteriële tests, maar ze remmen net zoals andere nucleosideanalogen de cellulaire DNA-replicatie in in-vitrozoogdierentests, zoals de muizenlymfoomtest.

Lamivudine vertoonde in in-vivostudies geen genotoxische activiteit bij toediening van doses die plasmaconcentraties gaven die tot 40-50 keer hoger waren dan de klinische plasmaconcentraties. Zidovudine vertoonde clastogene effecten in een micronucleustest bij muizen met herhaalde orale toediening. Lymfocyten uit het perifere bloed van aidspatiënten die een behandeling met zidovudine kregen, vertoonden een hoger aantal chromosomale breuken.

In een verkennende studie is aangetoond dat zidovudine wordt opgenomen in het DNA van de kern van leukocyten van volwassenen, met inbegrip van zwangere vrouwen, die zidovudine innamen als behandeling voor hiv-1-infectie of voor de preventie van overdracht van het virus van moeder op kind. Zidovudine werd ook opgenomen in het DNA van leukocyten van navelstrengbloed bij zuigelingen van moeders die met zidovudine werden behandeld. In een studie van transplacentaire genotoxiciteit bij apen werd zidovudine alleen vergeleken met de combinatie zidovudine en lamivudine bij een blootstelling equivalent aan de klinische blootstelling bij mensen. In deze studie werd aangetoond dat foetussen die in utero waren blootgesteld aan de combinatie, meer inbouw van nucleosideanaloog-DNA in meerdere foetale

organen vertoonden en aanwijzingen vertoonden van een sterkere verkorting van telomeren dan foetussen die alleen aan zidovudine waren blootgesteld. De klinische significantie van deze bevindingen is niet bekend.

Het carcinogene potentieel van een combinatie van lamivudine en zidovudine is niet onderzocht.

In langetermijnstudies van de carcinogeniciteit bij orale toediening bij ratten en muizen vertoonde lamivudine geen carcinogeen potentieel.

In orale carcinogeniciteitsstudies met zidovudine bij muizen en ratten werden late tumoren van vaginaal epitheel waargenomen. Vervolgens werd een intravaginale carcinogeniciteitsstudie uitgevoerd, waarin de hypothese werd bevestigd dat de vaginale tumoren het gevolg waren van langdurige lokale blootstelling van het vaginale epitheel van de knaagdieren aan hoge concentraties van niet-gemetaboliseerd zidovudine in de urine. Er werden geen andere aan zidovudine gerelateerde tumoren waargenomen bij mannetjes of wijfjes van beide diersoorten.

Voorts werden er twee transplacentaire carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd bij muizen. In de studie van het US National Cancer Institute werd zidovudine in maximale getolereerde doses toegediend aan zwangere muizen van dag 12 tot 18 van de dracht. Eén jaar na de geboorte was er een stijging van de incidentie van tumoren van de longen, de lever en het vrouwelijke voortplantingsapparaat bij de jongen die waren blootgesteld aan de hoogste dosering (420 mg/kg lichaamsgewicht op het einde van de dracht).

In een tweede studie kregen muizen zidovudine in een dosering tot 40 mg/kg gedurende 24 maanden, waarbij de blootstelling prenataal werd gestart op dag 10 van de dracht. Aan de behandeling gerelateerde bevindingen bleven beperkt tot late tumoren van het vaginale epitheel, die met eenzelfde incidentie en na eenzelfde tijd werden gezien als in de standaard orale carcinogeniciteitsstudie. In de tweede studie waren er dus geen aanwijzingen dat zidovudine een transplacentair carcinogeen is.

Hoewel de klinische relevantie van deze bevindingen niet bekend is, wijzen deze gegevens erop dat de mogelijke klinische voordelen opwegen tegen een carcinogeen risico bij de mens.

In studies van de reproductietoxiciteit waren er aanwijzingen dat lamivudine de vroege embryonale sterfte verhoogde bij konijnen bij een relatief lage systemische blootstelling, vergelijkbaar met de klinische blootstelling bij de mens, maar niet bij ratten, zelfs bij een zeer hoge systemische blootstelling. Zidovudine had een soortgelijk effect bij beide diersoorten, maar alleen bij zeer hoge systemische blootstelling. Lamivudine was niet teratogeen in dierexperimenteel onderzoek. Toediening van zidovudine aan ratten tijdens de organogenese in doseringen die toxisch waren voor de moederdieren, resulteerde in een verhoogde incidentie van misvormingen, maar bij toediening van lagere doses werden geen aanwijzingen van foetale afwijkingen waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose (E460)

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Samenvatting van de productkenmerken

Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling van de tablet:

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Propyleenglycol (E1520)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar
Na eerste opening: 60 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVdC-PVC/aluminiumfolie blisterverpakking

HDPE fles en PP schroefdop

Lamivudine/Zidovudine Viatris is te verkrijgen in:

Verpakkingsgrootten (blisterverpakking): 30, 60, 60 x 1 (eenheidsdosis blisterverpakking), 100, 180 (3 verpakkingen x 60) & 200 tabletten

Verpakkingsgrootten (flessen): 60 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Viatris GX
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lamivudine/Zidovudine Viatrix 150 mg/300 mg filmomhulde tablet: BE403417 (blisterverpakking)
Lamivudine/Zidovudine Viatrix 150 mg/300 mg filmomhulde tablet: BE403426 (fles)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 oktober 2011

Datum van laatste hernieuwing: 05 oktober 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 04/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2023