

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COMBIVIR 150 mg/300 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film tablette:

Lamivudin 150 mg

Zidovudin 300 mg

Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz ila beyaza yakın, her bir yüzünde çentik ve “GXFC3” kabartmalı, film kaplı, kapsül şeklinde tabletlerdir.

Tabletlerdeki çentik, tabletin iki parçaya bölünmesini ve her bir parçanın bir doz için gerekli miktarı içermesini sağlar. Bu durum, pediatrik popülasyon için gerekli günlük doz miktarının ayarlanmasına yardımcı olur (bkz. Bölüm 4.2).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

COMBIVIR, HIV enfeksiyonu tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

COMBIVIR tedavisine, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlanmalı ve izlenmelidir.

Dozun tamamıyla alındığından emin olmak için, ideal olarak tabletleri kırmadan yutmak gerekir. Ancak, tablet yutamayan hastalar tableti sıvı içinde çözündürerek kullanabilir. Tablet sıvıda çözüldükten sonra derhal tüketilmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

COMBIVIR'in aktif bileşenlerinden birini (lamivudin veya zidovudin) kesmek ya da COMBIVIR'in veya bileşenlerinden birinin dozunu azaltmak gerekirse, lamivudinin ve zidovudinin ayrı ayrı tablet/kapsül ve oral solüsyon formları kullanılabilir.

Hematolojik advers reaksiyonları olan hastalarda doz ayarlaması:

Hemoglobin seviyeleri 9 g/dl ya da 5,59 mmol/l'nin altına veya nötrofil sayısı $1,0 \times 10^9/l$ 'nin altına düştüğünde, zidovudin için doz ayarlaması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4). COMBIVIR kullanımında doz ayarlaması mümkün olmadığından, lamivudin ve zidovudinün ayrı ayrı preparatları kullanılmalıdır.

Yetişkinlerde:

Erişkinler ve vücut ağırlığı en az 30 kg olan adolesanlar:
COMBIVIR'in önerilen dozu günde iki kez bir tablettir.

Uygulama şekli:

COMBIVIR yiyecek ile beraber ya da aç karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda azalmış klerens sebebiyle lamivudin ve zidovudin konsantrasyonları artar (bkz. Bölüm 4.4). Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30 ml/dakika ve daha az) olan kişilerde, lamivudin ve zidovudin dozunun ayarlaması gereklidir (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle, bu tip hastalara lamivudin ve zidovudinün ayrı ayrı preparatlarının uygulanması önerilmektedir. Bu gibi durumlarda hekim, her ilacın kendi ürün bilgisine başvurmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Sirozlu hastalardan temin edilen kısıtlı veriler, hepatik bozukluğu olan hastalarda azalmış glukuronidasyondan ötürü zidovudin birikiminin meydana gelebileceğini ortaya koymaktadır. Orta ila şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalardan elde edilen veriler lamivudin farmakokinetiğinin hepatik fonksiyon bozukluğundan anlamlı olarak etkilenmediğini göstermektedir. Bununla birlikte, zidovudin için doz ayarlaması gerekebileceğinden, şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalara lamivudin ve zidovudin preparatlarının ayrı ayrı uygulanması önerilmektedir. Bu gibi durumlarda hekim, her ilacın kendi ürün bilgisine başvurmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Vücut ağırlığı 21 kg ile 30 kg arasında olan çocuklar:

COMBIVIR'in önerilen oral dozu sabahları alınan bir yarım tablet ve akşamları alınan bir bütün tablettir.

Vücut ağırlığı 14 kg ile 21 kg arasında olan çocuklar:

COMBIVIR'in tavsiye edilen oral dozu günde iki kez alınan yarım tablettir.

Vücut ağırlığı 14 kg ile 30 kg arasında olan pediyatrik hastaların doz rejimi tek başına lamivudin ve zidovudin kullanılan klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır. Zidovudinün farmakokinetik aşırı maruziyeti gerçekleşebileceğinden bu hastalarda yakın güvenlilik takibi gereklidir. Vücut ağırlığı 21 kg ile 30 kg arasında olan hastalarda gastrointestinal intolerans görülürse, tolerabiliteyi artırmak amacıyla, günde üç kez alınan yarım tablet dozlamasına geçilebilir.

Vücut ağırlığı 14 kg'ın altında olan çocuklarda, kiloya bağlı doz ayarlaması uygun bir şekilde yapılamayacağından, COMBIVIR tablet kullanılmamalıdır. Bu hastalarda, lamivudin ve zidovudin tavsiye edilen dozlarda, ayrı formülasyonlar şeklinde kullanılmalıdır. Vücut ağırlığı

14 kg'ın altında olan çocuklarda ve tabletleri bir bütün olarak yutamayan hastalar için, lamivudinin ve zidovudinin oral solüsyonları bulunmaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

COMBIVIR'in yaşlılarda kullanımı ile ilgili özel bir veri bulunmamaktadır. Bununla beraber, bu yaş grubundaki hastalara, yaşa bağlı olarak böbrek işlevlerinde meydana gelebilecek azalmalar ve hematolojik parametrelerdeki değişiklikler nedeni ile özel dikkat önerilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Zidovudin, lamivudin veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde COMBIVIR kullanımı kontrendikedir.

Nötrofil sayısı çok düşük olan ($<0,75 \times 10^9/l$) ya da çok düşük hemoglobin seviyesi ($<7,5$ g/dl ya da $<4,65$ mmol/l) olan hastalarda zidovudin kullanımı kontrendikedir. Bu nedenle, bu hastalarda COMBIVIR kullanımı da kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antiretroviral tedavi ile etkin viral supresyonun cinsel temasla bulaşma riskini ciddi ölçüde azalttığı kanıtlanmış olsa da rezidüel risk göz ardı edilemez. Bulaşmanın engellenebilmesi için ulusal kılavuzlara uygun önlemler alınmalıdır.

Bu bölüm, hem lamivudin hem de zidovudin ile ilgili özel uyarı ve önlemleri içermektedir. COMBIVIR kombinasyonu ile ilgili ilave uyarı ve önlem bulunmamaktadır.

Doz ayarlaması gereken durumlarda lamivudin ve zidovudinin ayrı preparatlarının kullanılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2). Bu gibi durumlarda hekim, her ilacın kendi ürün bilgisine başvurmalıdır.

Stavudinin zidovudin ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Hastalar, COMBIVIR ile beraber aldıkları diğer tedaviler hakkında da uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Fırsatçı enfeksiyonlar:

COMBIVIR ya da diğer antiretroviral tedavilerden birini kullanan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV enfeksiyonunun diğer komplikasyonları gelişmeye devam edebilir. Bu nedenle, hastalar HIV enfeksiyonunun tedavisinde deneyimli doktorlar tarafından yakın klinik gözlem altında tutulmalıdır.

Hematolojik advers reaksiyonlar:

Zidovudin kullanan hastalarda anemi, nötropeni ve lökopeni (genellikle nötropeniye ikincil olarak) gelişmesi beklenebilir. Bunlar özellikle ilerlemiş HIV hastalığı bulunan ve tedavi öncesi kemik iliği rezervi çok az olan hastalarda ve yüksek dozlarda zidovudin (1200-1500 mg/gün) kullanımıyla daha sık görülmüştür. Bu nedenle, COMBIVIR kullanan hastalarda hematolojik parametreler dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.3). Bu hematolojik etkiler genellikle tedavi başladıktan sonra dört ila altı haftadan önce görülmez. İlerlemiş semptomatik HIV hastalığı olan kişilerde, genellikle, tedavinin ilk üç ayı için en az iki haftada bir, bundan sonra da en az ayda bir kan testlerinin yapılması önerilir.

HIV hastalığının erken dönemlerindeki hastalarda hematolojik advers reaksiyonlar sık değildir. Hastanın genel durumuna bağlı olarak, kan testleri daha az sıklıkla, örneğin bir ila üç ayda bir yapılabilir. COMBIVIR tedavisi sırasında şiddetli anemi ya da kemik iliği baskılanması meydana gelen ya da daha önceden kemik iliği baskılanması görülen, örneğin hemoglobin değeri <9 g/dl (5,59 mmol/l) ya da nötrofil sayısı <1,0x10⁹/l olan hastalarda ilave olarak zidovudin için ek doz ayarlaması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2). Bu durumda, COMBIVIR için doz ayarlaması yapılamayacağından, zidovudin ve lamivudinin ayrı ayrı preparatları kullanılmalıdır ve hekim her ilacın kendi ürün bilgisine başvurmalıdır.

Pankreatit:

Lamivudin ve zidovudin ile tedavi edilen hastalarda nadiren pankreatit vakaları görülmüştür. Bununla beraber, bu vakaların antiretroviral ürünlerle tedaviye veya altta yatan HIV hastalığına bağlı olup olmadığı açık değildir. Hastalarda pankreatit oluşumunu düşündüren klinik işaretleri, belirtileri veya laboratuvar değerlerinde anormallik olması durumunda COMBIVIR tedavisi derhal durdurulmalıdır.

Laktik asidoz:

Zidovudin kullanımı ile birlikte, genellikle hepatomegali ve hepatik steatoz ile ilişkilendirilen, laktik asidoz bildirilmiştir. Erken semptomlar (semptomatik hiperlaktatemi); benign sindirim sistemi semptomları (bulantı, kusma ve karın ağrısı), spesifik olmayan kırıklığı, iştah kaybını, kilo kaybını, respiratuvar semptomları (hızlı ve/veya derin soluma) ya da nörolojik semptomları (motor zayıflık dahil) kapsar.

Laktik asidoz yüksek mortaliteye sahiptir ve pankreatit, karaciğer yetmezliği veya böbrek yetmezliği ile ilişkili olabilir.

Laktik asidoz genellikle tedavinin ilk birkaç ayında ya da sonraki aylarında ortaya çıkmıştır.

Semptomatik hiperlaktatemi ve metabolik/laktik asidoz, progresif hepatomegali veya hızlı yükselen aminotransferaz düzeyleri söz konusu olduğunda zidovudin tedavisi kesilmelidir.

Hepatomegali, hepatit veya karaciğer hastalığı ve hepatik steatoz için bilinen başka risk faktörleri (belirli tıbbi ürünler ve alkol dahil) olan tüm hastalara (özellikle obez kadınlara) zidovudin uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Eş zamanlı hepatit C enfeksiyonu olan ve alfa interferon ve ribavirin tedavisi gören hastalar özel risk teşkil edebilirler.

Daha yüksek risk altında olan hastalar yakından izlenmelidir.

Mitokondriyal işlev bozukluğu (*in utero* maruziyet sonrası):

Çoğunlukla stavudin, didanozin ve zidovudin olmak üzere, nükleozit ve nükleotit analogları mitokondriyal fonksiyonu değişken derecelerde etkileyebilir. Rahimde ve/veya doğum sonrasında nükleozit analoglarına maruz kalan HIV negatif bebeklerde mitokondriyal işlev bozukluğu rapor edilmiştir ve bu durumda ağırlıklı olarak zidovudin içeren ilgili tedavi rejimleri söz konusudur. Bildirilen başlıca advers reaksiyonlar hematolojik bozukluklar (anemi, nötropeni) ve metabolik bozukluklar (hiperlaktatemi, hiperlipasemi) şeklindedir ve bu olaylar sıklıkla geçici olmuştur. Geç başlangıçlı nörolojik bozukluklar (hipertoni, havale, anormal davranış) seyrek olarak bildirilmiştir ve bu gibi nörolojik bozuklukların geçici mi yoksa kalıcı mı olduğu henüz bilinmemektedir. Bu bulgular, rahimde nükleozit ve nükleotit analoglarına maruz kalan; özellikle nörolojik bulgular olmak üzere, bilinmeyen etiyolojili şiddetli klinik bulguları olan her bir çocuk için göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bulgular, HIV'in dikey

geçişinin önlenmesinde gebe kadınlarda antiretroviral tedavi kullanımına ilişkin olan yürürlükteki ulusal önerileri etkilememektedir.

Lipoatrofi:

Zidovudin tedavisi, mitokondriyal toksisite ile bağlantılı olan deri altı yağ kaybıyla ilişkilendirilmiştir. Lipoatrofi insidansı ve şiddeti kümülatif maruziyetle ilişkilidir. En çok yüz, uzuvlar ve kalçada belli olan bu yağ kaybı zidovudinsiz bir rejime geçildiğinde geri çevrilemeyebilir. Hastalar, zidovudin ve zidovudin içeren diğer ürünlerle (COMBIVİR, RETROVİR ve TRİZİVİR) tedavi görürken düzenli olarak lipoatrofi belirtileri açısından incelenmelidir. Lipoatrofi gelişimi kuşkusu olan durumlarda alternatif bir tedavi rejimine geçilmelidir.

Kilo ve metabolik parametreler:

Antiretroviral tedavi sırasında kan lipit ve glikoz seviyeleri ile kiloda artış gerçekleşebilir. Bu değişiklikler kısmen hastalık kontrolü ve yaşam biçimiyle ilişkili olabilir. Lipitler için bazı vakalarda tedavi etkisine dair kanıt bulunmaktadır, ancak kilo alımını herhangi bir tedaviyle ilişkilendirebilecek kuvvetli bir kanıt bulunmamaktadır. Kan lipitleri ve glikozun takibi için mevcut HIV tedavi kılavuzlarına başvurulmalıdır. Lipit bozuklukları klinik olarak uygun biçimde yönetilmelidir.

İmmün reaktivasyon sendromu:

Kombinasyon antiretroviral tedavisi (CART) başlangıcında ağır bağışıklık sistemi yetersizliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir ve bu durum ciddi klinik durumlara ya da semptomların kötüleşmesine yol açabilir. Tipik olarak, bu tür reaksiyonlar CART başlangıcından sonraki ilk birkaç hafta ya da ay içinde gözlenir. İlişkili örnekler arasında sitomegalovirüs retinit, genel ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi (sıklıkla PCP olarak bilinen) yer alır. Herhangi bir enflamatuvar semptom gecikmeksizin değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır.

İmmün reaktivasyon durumunda otoimmün hastalıkların (örneğin, Graves hastalığı ve otoimmün hepatit) meydana geldiği de bildirilmiştir. Diğer yandan, ortaya çıkış süresi değişkendir; tedavi başlatıldıktan aylar sonra meydana gelebilir ve kimi zaman atipik bir klinik tablo sergileyebilir.

Karaciğer hastalığı:

Lamivudin, HIV ve hepatit B virüsünün (HBV) eş zamanlı tedavisi için kullanılıyorsa, hepatit B tedavisinde lamivudin kullanımıyla ilgili ilave bilgiye lamivudin kısa ürün bilgisinden (KÜB) ulaşılabilir.

Altta yatan ciddi karaciğer problemleri olan hastalarda zidovudinin etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Kombinasyon antiretroviral tedavisi alan kronik hepatit B veya C hastalarında ciddi ve ölümlü sonuçlanabilecek hepatik advers etki riskinde artış bulunmaktadır. Hepatit B veya C için eş zamanlı antiviral tedavi durumlarında, bu ürünlerin kısa ürün bilgilerine başvurulmalıdır.

Kronik aktif hepatit dahil önceden karaciğer bozukluğu olan hastalarda, kombinasyon antiretroviral tedavi sırasında karaciğer fonksiyon anormallikleri frekansında artış vardır ve bu hastalar standart uygulamalara göre takip edilmelidir. Bu tip hastalarda karaciğer hastalığının

kötüleşmesine dair bulgular varsa tedaviye ara verilmesi veya tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Aynı zamanda hepatit B ile enfekte hastalar:

Lamivudin ile ilgili klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası kullanıma yönelik veriler, kronik HBV hastalığı olan bazı hastalarda lamivudin tedavisinin kesilmesinden sonra yineleyen hepatite ait klinik bulguların ya da laboratuvar bulgularının ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Bu durum, dekompanse karaciğer hastalığı bulunan hastalarda daha ağır sonuçlara neden olabilir. Eğer aynı zamanda HBV enfeksiyonu olan bir hastada COMBIVIR kullanımına ara verilecekse, hastanın karaciğer fonksiyon testlerinin ve HBV replikasyon göstergelerinin periyodik olarak 4 ay boyunca izlenmesi tavsiye edilir çünkü lamivudinin kesilmesi hepatitte akut kötüleşmeye neden olabilir.

Aynı zamanda hepatit C virüsü ile enfekte olan hastalar:

Zidovudin HIV tedavisinde kullanılan rejimin bir parçası olduğunda ribavirine bağlı anemi alevlenmesi bildirilmiştir, ancak tam mekanizması henüz bilinmemektedir. Anemi riskinde artış nedeniyle ribavirin ve zidovudinin birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5). Böyle bir durum söz konusu olduğunda kombinasyon antiretroviral tedavi rejiminde zidovudinin yerine başka bir ilaç kullanılması düşünülmelidir. Bu durum özellikle zidovudin tarafından indüklenen anemi hikayesi olan hastalarda önemlidir.

Osteonekroz:

Etiyolojinin birden çok faktöre (kortikosteroid kullanımı, alkol kullanımı, şiddetli immünosupresyon, yüksek vücut kitle indeksi dahil) bağlı olduğu düşünülmeyle birlikte, başta ilerlemiş HIV hastalığı olan ve/veya kombinasyon antiretroviral tedaviye (CART) uzun süre maruz kalmış kişilerde olmak üzere osteonekroz olguları bildirilmiştir. Hastalara; eklem acısı ve ağrısı, eklem sertliği veya hareket güçlüğü yaşamaları halinde doktora başvurmaları önerilmelidir.

COMBIVIR, lamivudin içeren diğer tıbbi ürünlerin hiçbiri ile ya da emtrisitabin içeren tıbbi ürünlerle birlikte alınmamalıdır.

Lamivudinin kladribin ile kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanım:

COMBIVIR kullanan ve kreatinin klerensi 30 ila 49 ml/dakika olan hastalarda lamivudin maruziyeti (EAA), kreatinin klerensi 50 ml/dakika ve üzeri olan hastalardakinden 1,6 ila 3,3 kat daha yüksek olabilir. Dozu ayarlanmış lamivudin alan ve kreatinin klerensi 30 ila 49 ml/dakika olan hastalarda COMBIVIR'i ayrı ayrı bileşenlerine kıyaslayan ve randomize, kontrollü çalışmalardan elde edilen güvenilirlik verileri bulunmamaktadır. Zidovudin ile kombinasyon halindeki lamivudine ait orijinal ruhsatlandırma çalışmalarında, yüksek lamivudin maruziyetleri yüksek hematolojik toksisite (nötropeni, anemi) oranları ile bağlantılı olmuştur, ancak nötropeni veya anemiye bağlı tedavi sonlandırmasının her biri çalışmaya katılan bireylerin %1'inden daha azında görülmüştür. Lamivudinle ilişkili diğer advers olaylar (gastrointestinal ve hepatik bozukluklar gibi) görülebilir.

Uzun süreli kreatinin klerensi 30 ila 49 ml/dakika olan ve COMBIVIR kullanan hastalar, lamivudinle ilişkili advers olaylar (özellikle hematolojik toksisiteler) açısından izlenmelidir. Yeni veya daha da kötüleşen nötropeni veya anemi gelişmesi durumunda lamivudin ürün bilgileri doğrultusunda lamivudinin dozunun ayarlanması gerekir ki bu COMBIVIR ile

mümkün değildir. Tedavi rejiminin düzenlenmesi için COMBIVIR tedavisi sonlandırılmalı ve COMBIVIR'in ayrı ayrı bileşenleri kullanılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

COMBIVIR, lamivudin ve zidovudin içerdiğinden bu ilaçların tek başına kullanımlarında belirtilmiş olan ilaç etkileşimleri COMBIVIR kullanımında da meydana gelebilir. Klinik çalışmalar, lamivudin ve zidovudin arasında klinik açıdan anlamlı bir etkileşim olmadığını göstermiştir.

Lamivudinin diğer ajanların farmakokinetiği üzerindeki etkisi

In vitro olarak lamivudin; organik anyon taşıyıcısı 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, meme kanseri direnç proteini (BCRP) ya da P-glikoproteini (Pgp), çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon proteini 1 (MATE1), MATE2-K ya da organik katyon taşıyıcısı 3 (OCT3) ilaç taşıyıcılarına karşı ya zayıf inhibisyon göstermektedir ya da hiç inhibisyon göstermemektedir. Bu nedenle, lamivudinin bu ilaç taşıyıcılarının substratları olan ilaçların plazma konsantrasyonlarını etkilemesi beklenmemektedir.

Lamivudin, OCT1 ve OCT2'nin *in vitro* inhibitörüdür ve IC₅₀ değerleri sırasıyla 17 ve 33 µM'dir; ancak, terapötik ilaç maruziyetlerinde (300 mg'a kadar) lamivudinin OCT1 ve OCT2 substratlarının plazma konsantrasyonlarını etkileme potansiyeli düşüktür.

Diğer ajanların lamivudinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi

Lamivudin; *in vitro* koşullarda MATE1, MATE2-K ve OCT2'nin substratıdır. Trimetoprimin (bu ilaç taşıyıcılarının bir inhibitörü) lamivudin plazma konsantrasyonlarını artırdığı görülmüştür; ancak, lamivudin dozunun ayarlanması gerekmediği için, bu etkileşimin klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

Lamivudin, hepatik alım taşıyıcısı OCT1'in substratıdır. Hepatik eliminasyon lamivudinin klerensinde minör bir rol oynadığı için, OCT1 inhibisyonu nedeniyle ilaç etkileşimi olasılığı klinik anlam taşımayacak kadar düşüktür.

Lamivudin, Pgp ve BCRP'nin substratıdır; ancak, yüksek biyoyararlanımı nedeniyle, bu taşıyıcıların lamivudinin absorpsiyonunda önemli bir rol oynama olasılığı düşüktür. Bu nedenle, bu dışa akış taşıyıcılarının inhibitörü olan ilaçların birlikte uygulanmasının lamivudinin düzenlenmesini ve eliminasyonunu etkileme olasılığı düşüktür.

Zidovudin, başlıca UGT enzimleri tarafından metabolize edilir; UGT enzimlerinin indükleyicileri ya da inhibitörleri ile eş zamanlı uygulama zidovudin maruziyetini değiştirebilir. Lamivudin klirensi renal yolla gerçekleşir. Lamivudinin idrarda aktif renal sekresyonuna organik katyon taşıyıcıları (OCT'ler) aracılık eder; lamivudinin OCT inhibitörleri ile veya nefrotoksik ilaçlarla eş zamanlı uygulanması lamivudin maruziyetini artırabilir.

Lamivudin ve zidovudin, sitokrom P₄₅₀ enzimleri (örneğin; CYP 3A4, CYP 2C9 veya CYP 2D6) tarafından önemli düzeyde metabolize edilmez ya da bu enzim sistemini inhibe etmez veya indüklemeyebilir. Bu nedenle; antiretroviral proteaz inhibitörleri, nükleozit olmayan bileşikler ya da başlıca P₄₅₀ enzimleri tarafından metabolize olan diğer tıbbi ürünler arasında etkileşim potansiyeli düşüktür.

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir. Aşağıdaki listenin eksiksiz olduğu düşünülmemeli, çalışılan sınıfları temsil ettiği kabul edilmelidir.

| Terapötik sınıfa göre ilaçlar | Etkileşim Geometrik ortalama değişikliği (%) (Olası mekanizma) | Eş zamanlı uygulama ile ilgili öneri |
|---|---|---|
| ANTİRETROVİRAL TIBBİ ÜRÜNLER | | |
| Didanozin/Lamivudin | Etkileşim çalışılmamıştır. | Herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir. |
| Didanozin/Zidovudin | Etkileşim çalışılmamıştır. | |
| Stavudin/Lamivudin | Etkileşim çalışılmamıştır. | Kombinasyon önerilmemektedir. |
| Stavudin/Zidovudin | Stavudin ile zidovudin arasında anti-HIV aktivitesinin <i>in vitro</i> antagonizması iki ilacın da etkililiğinde azalmaya neden olabilir. | |
| ANTİ-ENFEKTİF ÜRÜNLER | | |
| Atovakuon/Lamivudin | Etkileşim çalışılmamıştır. | Sadece sınırlı veri mevcut olduğundan klinik önemi bilinmemektedir. |
| Atovakuon/Zidovudin (750 mg günde iki kez yemek ile/200 mg günde üç kez) | Zidovudin EAA ↑%33 Atovakuon EAA ↔ | |
| Klaritromisin/Lamivudin | Etkileşim çalışılmamıştır. | COMBIVIR ile klaritromisinin en az 2 saat arayla ayrı uygulanması |
| Klaritromisin/Zidovudin (500 mg günde iki kez/100 mg 4 saatte bir) | Zidovudin EAA ↓%12 | |
| Trimetoprim/sulfametoksazol (Ko-trimoksazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg 5 gün süreyle günde bir kez/300 mg tek doz) | Lamivudin: EAA ↑%40 Trimetoprim: EAA ↔ Sulfametoksazol: EAA ↔ (organik katyon taşıyıcı inhibisyonu) | Hastada böbrek bozukluğu yoksa COMBIVIR dozajında herhangi bir ayarlama gerekmemektedir (bkz. Bölüm 4.2). Ko-trimoksazol ile eş zamanlı uygulama şart olduğunda hastalar klinik olarak izlenmelidir. <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi (PCP) ve toksoplazmoz tedavisinde yüksek trimetoprim/sulfametoksazol dozları çalışılmamıştır ve kaçınılmalıdır. |
| Trimetoprim/sulfametoksazol (Ko-trimoksazol)/Zidovudin | Etkileşim çalışılmamıştır. | |
| ANTİFUNGALLER | | |
| Flukonazol/Lamivudin | Etkileşim çalışılmamıştır. | Sadece sınırlı veri mevcut olduğundan klinik önemi bilinmemektedir. Zidovudin toksisitesi belirtilerine karşı |
| Flukonazol/Zidovudin (400 mg günde bir kez/200 mg günde üç kez) | Zidovudin EAA ↑%74 (UGT inhibisyonu) | |

| | | |
|--|--|--|
| | | takip önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8). |
| ANTİMİKOBAKTERİYELLER | | |
| Rifampisin/Lamivudin | Etkileşim çalışılmamıştır. | Veriler, dozaj ayarlaması önerisinde bulunmak için yeterli değildir. |
| Rifampisin/Zidovudin (600 mg günde bir kez/200 mg günde üç kez) | Zidovudin EAA ↓%48 (UGT indüksiyonu) | |
| ANTİKONVÜLSANLAR | | |
| Fenobarbital/Lamivudin | Etkileşim çalışılmamıştır. | Veriler, dozaj ayarlaması önerisinde bulunmak için yeterli değildir. |
| Fenobarbital/Zidovudin | Etkileşim çalışılmamıştır. UGT indüksiyonu yoluyla zidovudin plazma konsantrasyonlarını hafif düşürme potansiyeli. | |
| Fenitoin/Lamivudin | Etkileşim çalışılmamıştır. | Fenitoin konsantrasyonları izlenir. |
| Fenitoin/Zidovudin | Fenitoin EAA ↑↓ | |
| Valproik asit/Lamivudin | Etkileşim çalışılmamıştır. | Sadece sınırlı veri mevcut olduğundan klinik önemi bilinmemektedir. Zidovudin toksisitesi belirtilerine karşı takip önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8). |
| Valproik asit/Zidovudin (250 mg veya 500 mg günde üç kez/100 mg günde üç kez) | Zidovudin EAA ↑%80 (UGT inhibisyonu) | |
| ANTİHİSTAMİNLER (HİSTAMİN H₁ RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ) | | |
| Ranitidin/Lamivudin | Etkileşim çalışılmamıştır. Klinik açıdan anlamlı etkileşim olası değildir. Ranitidin renal organik katyon taşıma sistemi tarafından sadece kısmen elimine edilir. | Herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir. |
| Ranitidin/Zidovudin | Etkileşim çalışılmamıştır | |
| Simetidin/Lamivudin | Etkileşim çalışılmamıştır. Klinik açıdan anlamlı etkileşim olası değildir. Simetidin renal organik katyon taşıma sistemi tarafından sadece kısmen elimine edilir. | Herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir. |
| Simetidin/Zidovudin | Etkileşim çalışılmamıştır. | |
| SİTOTOKSİKLER | | |
| Kladribin/Lamivudin | Etkileşim çalışılmamıştır. <i>In vitro</i> koşullarda lamivudin, kladribinin hücre içi fosforilasyonunu inhibe ederek klinik ortamda | Bu nedenle, lamivudin ile kladribinin eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4). |

| | | |
|--|--|---|
| | kombinasyon kullanımı ile kladribin etkililiğinde kayıp riskine neden olmaktadır. Bazı klinik bulgular ayrıca lamivudin ile kladribin arasında olası bir etkileşime işaret etmektedir. | |
| OPIOİDLER | | |
| Metadon/Lamivudin | Etkileşim çalışılmamıştır. | Sadece sınırlı veri mevcut olduğundan klinik önemi bilinmemektedir. Zidovudin toksisitesi belirtilerine karşı izlem gerekir (bkz. Bölüm 4.8). |
| Metadon/Zidovudin (30 ila 90 mg günde bir kez/200 mg 4 saatte bir) | Zidovudin EAA ↑43% Metadon EAA ↔ | Hastaların büyük çoğunluğunda metadon dozaj ayarlaması olasılıkla gerekmeyecektir; bazı durumlarda metadon dozunda yeniden titrasyon gerekli olabilir. |
| ÜRİKOZÜRİK | | |
| Probenesid/Lamivudin | Etkileşim çalışılmamıştır. | Sadece sınırlı veri mevcut olduğundan klinik önemi bilinmemektedir. Zidovudin toksisitesi belirtilerine karşı takip önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8). |
| Probenesid/Zidovudin (500 mg günde dört kez/2mg/kg günde üç kez) | Zidovudin EAA ↑106% (UGT inhibisyonu) | |
| DİĞER | | |
| Sorbitol solüsyonu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudin | Tek doz lamivudin oral solüsyonu 300 mg Lamivudin: EAA ↓ %14, %32, %36 C _{maks} ↓ %28, %52, %55 | Mümkünse, COMBIVIR'in sorbitol veya diğer ozmotik polialkol veya monosakkarit alkol içeren ilaçlarla kronik birlikte kullanımından kaçınınız (örneğin; ksilitol, mannitol, laktitol, maltitol). Kronik birlikte kullanımdan kaçınmak mümkün değilse, HIV-1 viral yükü izlemesini sıklaştırmayı düşününüz. |

Kısaltmalar: ↑ = Artış; ↓=düşüş; ↔= anlamlı değişiklik yok; EAA=zaman karşısında konsantrasyon eğrisi altındaki alan; C_{maks}=gözlenen maksimum konsantrasyon; CL/F=görünür oral klirens

HIV için uygulanan tedavi rejimine zidovudin dahil edildiğinde, tam mekanizması henüz açıklanamamakla birlikte, anemide ribavirine bağlı alevlenme bildirilmiştir. Anemi riskindeki artış nedeniyle, ribavirin ve zidovudinin birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Böyle bir durum söz konusu ise, bir kombinasyon ART’de zidovudinin yerine başka bir ilaç kullanılması düşünülmelidir. Bu durum, özellikle zidovudin tarafından indüklenen anemi hikayesi olan hastalarda önem kazanacaktır.

Nefrotoksik veya kemik iliğini baskılama potansiyeli olan tıbbi ürünlerle (örneğin; sistemik pentamidin, dapson, primetamin, ko-trimoksazol, amfoterisin, flusitozin, gansiklovir, interferon, vinkristin, vinblastin ve doksorubisin), özellikle akut tedavi olmak üzere, birlikte uygulanan tedavi de zidovudine karşı advers reaksiyon riskini artırabilir. Eğer COMBIVIR tedavisiyle birlikte bu tıbbi ürünlerden herhangi birinin uygulanması gerekiyorsa, böbrek fonksiyonu ve hematolojik parametreler izlenirken ayrıca dikkat gösterilmeli ve gerekirse bir ya da birden çok ajanın dozajı azaltılmalıdır. Klinik çalışmalardan alınan sınırlı veriler, profilaksi için kullanılan dozlarda kotrimoksazol, aerosol pentamidin, primetamin ve asiklovir ile birlikte kullanıldığında, zidovudine karşı advers reaksiyon riskinde önemli bir artış olmadığını göstermiştir (yukarıda, lamivudin ve ko-trimoksazol ile ilgili etkileşim bilgisine bakınız).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlarda herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların COMBIVIR kullanımını sırasında uygun korunma yöntemleri kullanarak korunması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

COMBIVIR, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Genel bir kural olarak; gebe kadınlarda HIV enfeksiyonunun tedavisi ve bunun bir sonucu olarak yenidoğana vertikal HIV geçişi riskinin azaltılması amacıyla antiretroviral ajan kullanılacağı zaman, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ve gebe kadınlardaki klinik deneyimler göz önünde bulundurulmalıdır. Mevcut durumda, gebe kadınlarda zidovudin kullanımının ve dolayısıyla yenidoğan tedavisinin HIV’in maternal-fetal transmisyon oranını azalttığı gösterilmiştir. Lamivudin veya zidovudin kullanan gebe kadınlara ait çok sayıdaki veri malformasyon toksisitesi belirtmemektedir (lamivudin ve zidovudinin her biri için birinci trimesterden alınan 3000’in üzerindeki sonuca göre. Bu sonuçların 2000’den fazlası lamivudin ve zidovudinin her ikisine maruziyeti içermektedir). Bahsedilen bu büyük miktardaki verilere göre, insanlarda malformasyon riski pek mümkün görünmemektedir.

Lamivudin ve zidovudin, Antiretroviral Gebelik Kaydında (AGK) gebelik sırasında 11.000 ve doğumdan sonra 13.000 kadında incelenmiştir. AGK’de mevcut olan insanlara yönelik veriler,

arka plan oranıyla karşılaştırıldığında, lamivudin ya da zidovudin için majör doğum kusurları riskinde artış göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Lamivudin ve zidovudinün insan gebeliğinde güvenli kullanımı, konjenital anomalilerin incelendiği yeterli ve iyi kontrol edilen çalışmalarda kanıtlanmamıştır. Bu nedenle, lamivudin ve zidovudin tedavisi, gebelik sırasında yalnızca beklenen yarar fetüs için olası riskten ağır basıyorsa düşünülmelidir.

Lamivudin ve zidovudinün insanlarda plasentayı geçtiği görülmüştür (bkz. Bölüm 5.2). Zidovudinün gebe kadınlarda kullanımı ve daha sonra yenidoğanlarda tedavi uygulanmasının HIV'in maternal-fetal aktarım oranını azalttığı görülmüştür.

Lamivudin ve zidovudin, hayvanlarda yapılan üreme çalışmalarındaki bulgularla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Gebelik sırasında lamivudin-zidovudin kullanmayı düşünen kadınlara bu bulgular açıklanmalıdır.

Rahimde veya doğuma yakın dönemde nükleozit revers transkriptaz inhibitörlerine (NRTİ) maruz kalan yenidoğanlar ve bebeklerdeki serum laktat düzeylerinde, mitokondriyal işlev bozukluğuna bağlı olabilecek hafif, geçici artışlar bildirilmiştir. Serum laktat düzeyindeki geçici artışların klinik önemi bilinmemektedir. Ayrıca; gelişim geriliği, nöbet ve diğer nörolojik hastalıklar da seyrek olarak bildirilmiştir. Buna karşın, bu olaylarla rahimde ya da doğuma yakın dönemde NRTİ'lere maruz kalma arasında bir nedensellik ilişkisi tanımlanmamıştır. Bu bulgular, hamile kadınlarda HIV'in vertikal geçişini önlemek amacıyla antiretroviral tedavi kullanımına ilişkin güncel önerileri etkilememelidir.

COMBIVIR'in etkin maddeleri hücrel DNA replikasyonunu inhibe edebilir ve hayvanlarda üzerinde yapılan bir çalışmada zidovudinün transplasental karsinojen olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu bulguların klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

Hepatit ile koenfekte olan ve COMBIVIR gibi lamivudin içeren ilaçlarla tedavi edilirken gebe kalan hastalarda, lamivudin tedavisi durdurulduğunda hepatit hastalığının nüksetme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Mitokondriyal disfonksiyon:

İn vitro ve *in vivo* koşullarda, nükleozit ve nükleotit analoglarının değişken derecelerde mitokondriyal hasara yol açabileceği gösterilmiştir. Rahimde ve/veya doğum sonrasında nükleozit analoglarına maruz kalan HIV negatif bebeklerde mitokondriyal işlev bozukluğu rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

Lamivudin ve zidovudin, serumda buldukları konsantrasyonlarla benzer miktarda anne sütüne geçer.

HIV tedavisi gören 200'den fazla anne/çocuk çiftinden elde edilen verilere göre, HIV tedavisi gören annelerin emzirilen çocuklarında lamivudinün serum konsantrasyonları çok düşüktür (maternal serum konsantrasyonunun %4'ünden az) ve çocuklar 24 haftalık olana kadar tespit edilemeyecek kadar düşük seviyelere geriler. Üç aydan küçük bebeklerde lamivudin kullanımına ilişkin bir güvenilirlik verisi bulunmamaktadır.

HIV ile enfekte kadınların, hangi koşulda olursa olsun, HIV geçişini önlemek amacıyla emzirmemeleri önerilmektedir. Mama ile beslenme olanağı bulunmadığında, antiretroviral tedavi sırasında emzirme açısından yerel resmi emzirme ve tedavi prensipleri izlenmelidir.

Günde iki kez 150 mg lamivudin (günde iki kez 300 mg zidovudin ile kombine olarak verilen) veya günde iki kez 300 mg lamivudinin oral tekrar dozlarını takip eden bir çalışmada, lamivudinin insanda anne sütüne serumda bulduklarına benzer konsantrasyonda geçtiği gösterilmiştir (0,5 ila 8,2 mikrogram/ml). HIV ile enfekte olmuş kadınlarda, 200 mg'lık tek doz zidovudin verilmesini takiben ortalama zidovudin konsantrasyonunun insan sütünde ve serumda benzer olduğu gösterilmiştir. 150 mg lamivudinin (300 mg zidovudin ile kombinasyon halinde veya COMBIVIR ya da TRIZIVIR olarak) ve günde iki kez 300 mg zidovudinin (tek başına veya COMBIVIR ya da TRIZIVIR olarak) oral tekrar dozlarını takip eden diğer çalışmalarda, anne plazma:anne sütü oranları zidovudin için 0,4 ile 3,2 arasında, lamivudin içinse 0,6 ile 3,3 arasında bulunmuştur. Lamivudinin süt çocuğunda medyan serum konsantrasyonu 18 ile 28 ng/ml arasında değişirken çalışmaların birinde saptanabilir seviyelerde olmadığı görülmüştür (deney hassasiyeti 7 ng/ml). Bir çalışmada süt çocuğunda zidovudinin medyan konsantrasyonu 24 ng/ml iken bir başka çalışmada ise tahlil ölçüm sınırlarının (30 ng/ml) altında olmuştur. Anne sütü ile beslenen süt çocuklarında hücre içi zidovudin ve lamivudin trifosfat (zidovudin ve lamivudinin aktif metabolitleri) seviyeleri ölçülmemiştir. Bu nedenle, serumda ölçülen ana bileşik konsantrasyonlarının klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Erkek ve dişi sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, lamivudin ve zidovudinin fertilite bozukluğuna yol açtığına ilişkin herhangi bir bulgu tespit edilmemiştir. Lamivudin ve zidovudinin kadınlarda fertilite üzerine etkilerini gösteren bir veri bulunmamaktadır. Erkeklerde; zidovudinin sperm sayısı, morfolojisi ya da hareketliliğini etkilediği gösterilmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Lamivudin ve zidovudinin araba ve makine kullanma becerisi üzerine etkilerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Ek olarak, lamivudin ve zidovudinin yalnız farmakolojik özelliklerine dayanarak bu gibi aktiviteler üzerindeki etkisi tahmin edilememektedir. Buna karşın, makine ve araç kullanma becerisi dikkate alınırken hastanın klinik durumu ve lamivudin ile zidovudinin yan etki profili akılda bulundurulmalıdır.

COMBIVIR, hastalarda baş dönmesine ve daha az dikkatli olmaya sebebiyet verebilecek diğer yan etkilere neden olabilir. Hastalar, iyi hissetmediği sürece araç ve makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Lamivudin ve zidovudinin HIV hastalığının tedavisinde ayrı ayrı ya da kombine olarak kullanılmaları sırasında advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonların çoğu için; olayların lamivudine, zidovudine ya da HIV hastalığının tedavisinde kullanılan çok sayıdaki tıbbi ürüne mi bağlı olduğu, yoksa altta yatan hastalıktan mı kaynaklandığı belli değildir.

COMBIVIR hem lamivudin hem zidovudin içerdiğinden, ağırlık derecesi ve türü bu bileşiklerden herhangi biri ile ilişkili olan aşağıda belirtilen advers reaksiyonların ortaya

çıkması beklenebilir. Bu iki bileşiğin eş zamanlı verilmesini takiben, tek başlarına kullanılmalarına göre, ilave bir toksisite bulgusu saptanmamıştır.

Zidovudin kullanımı ile birlikte genellikle şiddetli hepatomegali ve hepatik steatoz ile birlikte görülen, bazı durumlarda ölüme sonuçlanan laktik asidoz vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Zidovudin kullanımı; kendini en çok yüz, uzuvlar ve kalçada gösteren deri altı yağ kaybı ile ilişkilendirilmiştir. COMBIVIR kullanan hastalar sık sık muayene edilmeli ve lipoatrofi bulguları açısından kontrol edilmelidir. Eğer lipoatrofi gelişimi varsa COMBIVIR tedavisi sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Antiretroviral tedavi sırasında kan lipit ve glikoz seviyeleri ile kiloda artış gerçekleşebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kombinasyon antiretroviral tedaviye (CART) başlandığında ciddi bağışıklık yetmezliği olan HIV'le enfekte hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir. İmmün reaktivasyon tablosunda otoimmün bozuklukların (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) ortaya çıktığı da bildirilmiştir, ancak bildirilen başlangıca kadar geçen süre daha değişkendir ve bu olaylar tedavi başladıktan aylar sonra görülebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Özellikle kabul edilen genel risk faktörleri, ilerlemiş HIV hastalığı veya kombinasyon antiretroviral tedavisine (CART) uzun süreli maruziyeti olan hastalarda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Bu durumun sıklığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Lamivudin:

Tedavi ile en azından potansiyel bağlantısı olduğu düşünülen istenmeyen etkiler; vücut sistemi, organ sınıfı ve mutlak sıklığa göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). İstenmeyen etkiler, her bir sıklık grubunda azalan şiddete göre belirtilmektedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Nötropeni, anemi (ikisi de bazı durumlarda şiddetli), trombositopeni
Çok seyrek: Saf eritrosit aplazisi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperlaktatemi
Çok seyrek: Laktik asidoz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, insomniya
Çok seyrek: Periferik nöropati (veya parestezi)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürme, nazal semptomlar

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, kusma, üst karın ağrısı veya kramp, ishal
Seyrek: Pankreatit, serum amilaz düzeyinde artış

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde (AST, ALT) geçici artışlar
Seyrek: Hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, alopesi
Seyrek: Anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Eklem ağrısı, kas bozuklukları
Seyrek: Rabdomiyoliz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Halsizlik, kırıklık, ateş

Zidovudin:

Yetişkin ve adolesanlarda advers reaksiyon profilleri benzerlik gösterir. En şiddetli advers reaksiyonlar (transfüzyon gerektirebilen) anemi, nötropeni ve lökopeniyi içerir. Bu reaksiyonlar daha yüksek dozlarda (1200-1500 mg/gün), ileri HIV hastalığı olan hastalarda (özellikle tedavi öncesi kemik iliği rezervi yetersiz olan hastalarda) ve özellikle CD4 hücre sayısı 100/mm³'ün altında olan hastalarda daha sık ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Nötropeni insidansı, zidovudin tedavisinin başlangıcında nötrofil sayısı, hemoglobin ve serum B₁₂ vitamini düzeyleri düşük olan hastalarda daha yüksek olmuştur.

Tedavi ile en azından potansiyel bağlantısı olduğu düşünülen istenmeyen etkiler; vücut sistemi, organ sınıfı ve mutlak sıklığa göre listelenmiştir. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). İstenmeyen etkiler, her bir sıklık grubunda azalan şiddete göre belirtilmektedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi, nötropeni ve lökopeni
Yaygın olmayan: Trombositopeni ve pansitopeni (kemik iliği hipoplazisi ile birlikte)
Seyrek: Saf eritrosit aplazisi
Çok seyrek: Aplastik anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperlaktatemi
Seyrek: Hipoksemi yokluğunda laktik asidoz, anoreksi

Zidavudin ile tedavi, deri altı yağ kaybıyla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Psikiyatrik hastalıkları

Seyrek: Anksiyete ve depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

| | |
|-------------|---|
| Çok yaygın: | Baş ağrısı |
| Yaygın: | Sersemlik hali |
| Seyrek: | İnsomnia, parestezi, somnolans, zihinsel keskinlikte azalma, konvülsiyonlar |

Kardiyak hastalıkları

| | |
|---------|-----------------|
| Seyrek: | Kardiyomiyopati |
|---------|-----------------|

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

| | |
|-----------------|---------|
| Yaygın olmayan: | Dispne |
| Seyrek: | Öksürük |

Gastrointestinal hastalıkları

| | |
|-----------------|--|
| Çok yaygın: | Bulantı |
| Yaygın: | Kusma, karın ağrısı, ishal |
| Yaygın olmayan: | Gaz şişkinliği |
| Seyrek: | Ağız mukozasında renklenme, tat duyusunda bozukluk, dispepsi, pankreatit |

Hepato-bilier hastalıkları

| | |
|---------|--|
| Yaygın: | Karaciğer enzimleri ve bilirubin kan düzeylerinde yükselme |
| Seyrek: | Steatoz ile birlikte ağır hepatomegali gibi karaciğer bozuklukları |

Deri ve deri altı doku hastalıkları

| | |
|-----------------|---|
| Yaygın olmayan: | Döküntü ve kaşıntı |
| Seyrek: | Tırnak ve ciltte pigmentasyon, ürtiker ve terleme |

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

| | |
|-----------------|----------|
| Yaygın: | Miyalji |
| Yaygın olmayan: | Miyopati |

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

| | |
|---------|------------------|
| Seyrek: | Sık idrara çıkma |
|---------|------------------|

Üreme sistemi ve memeye ilişkin hastalıkları

| | |
|---------|-------------|
| Seyrek: | Jinekomasti |
|---------|-------------|

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

| | |
|-----------------|---|
| Yaygın: | Halsizlik |
| Yaygın olmayan: | Ateş, yaygın ağrı ve güçsüzlük |
| Seyrek: | Titreme, göğüs ağrısı, grip benzeri sendrom |

Plasebo kontrollü ve açık etiketli çalışmalardan elde edilen veriler, bulantı ve diğer sıklıkla bildirilen klinik advers olayların insidansının zidovudin tedavisinin ilk haftaları boyunca zamanla giderek azaldığını göstermiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

COMBIVIR'in aşırı dozda kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Yan etkiler bölümünde listelenmiş istenmeyen etkiler dışında, lamivudin veya zidovudinin akut aşırı dozunu takiben spesifik bir belirti ya da bulgu tanımlanmamıştır.

İlacın aşırı dozda kullanımı durumunda, hasta toksisite bulguları açısından izlenmeli ve gerekli ise standart destekleyici tedaviler uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Lamivudin diyaliz ile uzaklaştırılabildiği için, aşırı dozun tedavisinde sürekli hemodiyaliz kullanılabilir, ancak bu konuda çalışma yapılmamıştır. Hemodiyaliz ve periton diyalizi zidovudinin eliminasyonu üzerinde sınırlı etki gösterir, ancak glukuronid metabolitinin eliminasyonunu artırır. Daha ayrıntılı bilgi için hekimlerin lamivudin ve zidovudinin kendi ürün bilgilerine bakmaları gerekir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: HIV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlar, kombinasyonlar
ATC Kodu: J05AR01

Etki mekanizması

Lamivudin ve zidovudin, HIV'e karşı aktivite gösteren nükleozit analoglarıdır. Ayrıca, lamivudinin hepatit B virüsüne (HBV) karşı aktivitesi de vardır. Her iki tıbbi ürün de intraselüler olarak aktif parçalarına, sırasıyla lamivudin 5'-trifosfat (TP) ve zidovudin 5'-trifosfata (TP) metabolize edilir. Temel etki mekanizmaları, viral ters transkripsiyonun zincir terminatörleri şeklindedir. Lamivudin-TP ve zidovudin-TP, *in vitro* koşullarda HIV-1 ve HIV-2 replikasyonuna karşı seçici inhibe edici aktiviteye sahiptir ve lamivudinin HIV'in zidovudin dirençli klinik izolatlarına karşı aktivitesi de vardır. Lamivudin ve diğer antiviral ajanlar (abakavir, didanozin, nevirapin) ve zidovudin ve diğer antiviral ajanlar (abakavir, didanozin, interferon alfa) ile herhangi bir *in vitro* antagonist etki görülmemiştir.

Farmakodinamik etkiler

Lamivudine karşı HIV-1 direnci, viral revers transkriptazın (RT) aktif bölgesine yakın M184V aminoasit değişikliğinin gelişmesinden kaynaklanır. Bu varyant hem *in vitro* olarak hem de lamivudin içeren antiretroviral tedavi gören HIV-1 ile enfekte hastalarda ortaya çıkar. M184V mutantları lamivudine karşı belirgin ölçüde azalmış duyarlılık ve *in vitro* olarak azalmış viral replikatif kapasite gösterir. *In vitro* çalışmalar, zidovudine karşı dirençli virüs izolatlarının eş zamanlı olarak lamivudine direnç kazandıklarında zidovudine duyarlı hale gelebildiğini göstermektedir, ancak bu bulguların klinik açıdan önemi iyi belirlenmemiştir.

In vitro veriler, M184V gelişimine rağmen antiretroviral rejime lamivudinle devam etmenin rezidüel antiretroviral aktivite sağlayabileceğine işaret etmektedir (büyük ihtimalle viral dayanıklılığın bozulması yoluyla). Bu bulguların klinik açıdan önemi belirlenmemiştir. Mevcut

klirik veri sınırlıdır ve uygulama için güvenilir sonuçlara işaret etmemektedir. Yine de, lamivudin tedavisinin devam ettirilmesi yerine duyarlı nükleozit analog ters transkriptaz inhibitörlerinin (NRTİ) başlanması tercih edilmelidir. Bu nedenle, M184V mutasyonunun ortaya çıkmasına rağmen lamivudin tedavisine devam kararı sadece başka aktif NRTİ bulunmayan vakalarda düşünölmelidir.

M184V RT'nin kazandırdığı çapraz direnç nükleozit inhibitörü antiretroviral ajan sınıfı ile sınırlıdır. Zidovudin ve stavudin, lamivudine karşı dirençli HIV-1'e karşı antiretroviral etkinliklerini korur. Abakavir, yalnızca M184V mutasyonunu taşıyan lamivudine dirençli HIV-1'e karşı antiretroviral etkinliğini korur. M184V RT mutantı didanozine karşı 4 kata kadar azalmış duyarlılık gösterir. Bu bulguların klinik açıdan önemi bilinmemektedir. *In vitro* duyarlılık testi standardize edilmemiştir ve sonuçlar metodolojik faktörlere bağılı olarak farklılık gösterebilir.

Lamivudin; periferik kan lenfositlerine, yerleşik lenfosit ve monosit-makrofaj hücre hatlarına ve kemik iliğı progenitor hücrelerinin farklı türlerine karşı düşük *in vitro* sitotoksizite gösterir. Zidovudin de dahil olduğu timidin analoglarına karşı direncin özellikleri iyi belirlenmiştir ve bu direnç HIV revers transkriptazındaki 41, 67, 70, 210, 215 ve 219 numaralı kodonlarda ortaya çıkan altı özgül mutasyonun kademeli birikimine bağılı olarak gelişmektedir. Virüsler, 41. ve 215. kodonlardaki mutasyonların kombinasyonu ya da altı mutasyonun en az dördünün birikimi yoluyla timidin analoglarına karşı fenotipik direnç kazanır. Bu timin analogu mutasyonları tek başına diğer nükleozitlerden herhangi birine karşı yüksek düzeyde çapraz direnç gelişmesine yol açmadığı için daha sonra diğer onaylanmış revers transkriptaz inhibitörlerinin kullanılmasına olanak tanır.

İki tip çoklu ilaç direnci mutasyonu, AZT'ye ve diğer onaylanmış nükleozit revers transkriptaz inhibitörlerine karşı fenotipik direnç gelişimi ile sonuçlanır. Bunlardan birincisi HIV RT'nin 62, 75, 77, 116 ve 151 numaralı kodonlarında gelişen mutasyonlar, ikincisi ise tipik olarak T69S mutasyonu ile birlikte aynı konumda ortaya çıkan 6 baz çiftinin insersiyonu ile karakterize edilir. Bu iki çoklu nükleozit direnç mutasyonu gelecekteki tedavi seçeneklerini önemli ölçüde kısıtlamaktadır.

Klinik deneyim

Klinik çalışmalarda, zidovudin ile kombinasyon halinde kullanılan lamivudinun HIV-1 viral yükünü azalttığı ve CD4 hücre sayısını artırdığı gösterilmiştir. Klinik sonuçlar noktası verileri, zidovudin ile kombinasyon halinde kullanılan lamivudinun hastalığın ilerleme riskinde ve mortalitede anlamlı azalmaya yol açtığını göstermiştir.

Lamivudin ve zidovudin, aynı sınıftan (NRTİ'ler) veya farklı sınıflardan (PI'ler, non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri) diğer antiretroviral ilaçlarla birlikte antiretroviral kombinasyon tedavilerinin bileşenleri olarak geniş ölçüde kullanılmıştır.

Lamivudin içeren çoklu antiretroviral ilaç tedavisinin, antiretroviral tedavisi görmemiş hastalarda ve M184V mutasyonları olan virüslerin bulunduğu hastalarda etkili olduğu görölmüştür.

Klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, lamivudin-zidovudin kombinasyonunun daha önce antiretroviral tedavi uygulanmamış bireylerdeki zidovudine karşı dirençli izolatların ortaya çıkmasını geciktirdiğini göstermektedir. Lamivudin ve zidovudin beraberinde ilave

antiretroviral tedavisi alan veya almayan, halihazırda M184V mutant virüsü olan hastalarda zidovudin ve stavudine karşı direnç gelişimine sebep olan mutasyonların başlangıcında gecikme görülmektedir (Timidin Analog Mutasyonları; TAM'ler).

HIV'in lamivudine ve zidovudine karşı *in vitro* duyarlılığı ve lamivudin/zidovudin içeren tedaviye klinik yanıt arasındaki ilişkinin araştırması devam etmektedir.

Günde bir kez 100 mg lamivudinin, kronik HBV enfeksiyonu olan erişkin hastaların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (klinik çalışmaların detayları için lamivudinin Kısa Ürün Bilgisine bakınız). Buna karşın, HIV enfeksiyonunun tedavisi için, diğer antiretroviral ajanlarla birlikte, yalnızca günlük 300 mg lamivudin dozunun etkili olduğu gösterilmiştir.

Lamivudinin, HBV ile koenfekte HIV hastalarında kullanımı için özel bir çalışma yapılmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Lamivudin ve zidovudin mide-bağırsak kanalından iyi emilir. Yetişkinlerde oral lamivudinin biyoyararlanımı normalde %80-85 arasında, zidovudininki ise %60-70 arasındadır.

Bir biyoeşdeğerlik çalışmasında COMBIVIR, birlikte alınan lamivudin 150 mg ve zidovudin 300 mg tablet ile karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda gıdaların absorpsiyon hızı ve yaygınlığı üzerindeki etkisi de çalışılmıştır. Açlık durumundaki gönüllülere verildiğinde, COMBIVIR'in ayrı tabletler halinde verilen lamivudin 150 mg ve zidovudin 300 mg'a biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir.

Sağlıklı gönüllülerde tek doz COMBIVIR uygulamasını takiben, ortalama (CV=Değişim Katsayısı) lamivudin ve zidovudinin maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) değerleri sırasıyla 1,6 mikrogram/ml (%32) ve 2,0 mikrogram/ml (%40), EAA için uygun değerler sırasıyla 6,1 mikrogram h/ml (%20) ve 2,4 mikrogram h/ml (%29) olmuştur. Medyan lamivudin ve zidovudinin plazmadaki maksimum konsantrasyonun görüldüğü süre (t_{maks}) değerleri sırasıyla 0,75 (0,50-2,00) saat ve 0,50 (0,25-2,00) saat olmuştur. Lamivudin ve zidovudin absorpsiyonu yaygınlığı (EAA_{∞}) ve gıdalar ile birlikte COMBIVIR uygulamasını takiben tahmini yarılanma ömrü, açlık durumundaki gönüllülerle karşılaştırıldığında benzer olmuştur, fakat absorpsiyon hızları (C_{maks} , t_{maks}) yavaşlamıştır. Bu veriler baz alındığında COMBIVIR gıdalarla birlikte veya ayrı kullanılabilir.

Kırılmış tabletlerin az miktarda yarı katı gıda veya sıvı ile uygulanmasının farmasötik kalite üzerinde etkisinin olması beklenmemektedir ve bu sebeple bu durumun klinik etkiyi değiştirmesi beklenmemektedir. Bu sonuca varılırken hastanın tabletin tamamını kırılmış halde aldığı ve hızla sindirdiğinin varsayıldığı fizikokimyasal ve farmakokinetik veriler baz alınır.

Dağılım:

Lamivudin ve zidovudin ile yapılan intravenöz çalışmalarda ortalama görünür dağılım hacminin sırasıyla 1,3 ve 1,6 l/kg olduğu gösterilmiştir. Lamivudin, başlıca plazma proteini olan albümine sınırlı bağlanma (*in vitro* olarak serum albümininin %36'dan azı) göstermiştir. Zidovudin için plazma proteinlerine bağlanma oranı %34 ile %38 arasındadır. Bağlanma bölgesinde diğer ilaçlar ile etkileşimler COMBIVIR için beklenmemektedir.

Çeşitli veriler, lamivudin ve zidovudinin merkezi sinir sistemine (MSS) geçtiğini ve beyin-omurilik sıvısına (BOS) ulaştığını göstermiştir. Oral yoldan uygulamadan 2-4 saat sonra lamivudin ve zidovudinin ortalama BOS/serum oranları sırayla yaklaşık 0,12 ve 0,5 olmuştur. Lamivudinin MSS'ye penetrasyonunun gerçek boyutu ve bunun klinik etkililikle ilişkisi bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:

Lamivudinin metabolizması eliminasyonun minör bir yoludur. Lamivudin büyük oranda değişmemiş ilaç şeklinde böbrek yoluyla atılıma uğrar. Lamivudin ile metabolik ilaç etkileşmesi ihtimali, plazma proteinlerine düşük oranda bağlanma ve karaciğerde metabolizasyonun önemsiz olması (%5-10) nedeni ile düşüktür.

Zidovudinin plazma ve idrardaki başlıca metaboliti 5'-glukuroniddir ve uygulanan dozun böbrek yoluyla atılan yaklaşık %50-80'ine karşılık gelir. İntravenöz uygulamanın ardından, 3'-amino-3'-deoksitimidin (AMT) zidovudinin metaboliti olarak belirlenmiştir.

Eliminasyon:

Lamivudinin eliminasyon yarılanma ömrünün 18 ila 19 saat olduğu gözlenmiştir. Lamivudinin ortalama sistemik klerensi 0,32 l/sa/kg'dır ve organik katyonik transport sistemi kullanarak öncelikle renal klerens yoluyla (%70'ten fazlası) elimine olur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalar lamivudinin eliminasyonunun renal disfonksiyondan etkilendiğini göstermektedir. Kreatinin klerensi ≤ 30 ml/dakika olan hastalar için doz ayarlaması gereklidir (bkz. Bölüm 4.2).

Zidovudinin intravenöz yoldan verildiği araştırmalardan elde edilen verilere göre, zidovudinin ortalama terminal plazma yarılanma ömrü 1,1 saat ve ortalama sistemik klerensi 1,6 l/sa/kg olmuştur. Zidovudinin tahmini renal klerensi 0,34 l/sa/kg'dır ve bu durum böbrekler yolu ile eliminasyonda glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyonun rol oynadığını göstermektedir. İlerlemiş böbrek yetmezliği bulunan hastalarda zidovudin konsantrasyonları artar.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Lamivudin ve zidovudin terapötik doz aralığının üzerinde bir doğrusal farmakokinetik sergilemektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

65 yaşın üzerindeki hastalarda lamivudin ve zidovudin farmakokinetiği henüz çalışılmamıştır.

Çocuklar:

5-6 aylıktan büyük çocuklarda zidovudinin farmakokinetik profili yetişkinlerdeki ile benzerdir. Zidovudin bağırsaklardan iyi emilir ve yetişkinlerde ve çocuklarda çalışılan tüm doz seviyelerinde biyoyararlanımı ortalama %65 (%60-74 arasında) olmuştur. CS_{maks} seviyeleri, 120 mg (solüsyon içinde)/m² vücut yüzey alanı dozunda zidovudin uygulamasını takiben 4,45 mikromolar (1,19 mikrogram/ml) ve 180 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda zidovudin uygulamasını takiben de 7,7 mikromolar (2,06 mikrogram/ml) bulunmuştur. Çocuklara günde 4 kez 180 mg/m² dozunda uygulandığında sağlanan sistemik maruziyet (24 saat EAA 40,0 saat mikromolar veya 10,7 saat mikrogram/ml) ile yetişkinlere günde 6 kez 200 mg dozunda

uygulandığında sağlanan maruziyet (40,7 saat mikromolar veya 10,9 saat mikrogram/ml) benzer olmuştur.

HIV enfeksiyonu olan ve yaşları 2 ile 13 arasında değişen 6 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, günde 3 kez 120 mg/m² dozunda zidovudin uygulanması sırasında ve günde 2 kez 180 mg/m²'lik doz uygulamasına geçildikten sonra zidovudinin plazma farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Zidovudinin günde 2 kez uygulandığı rejimde sağlanan plazma sistemik maruziyeti (günlük EAA ve C_{maks}) aynı toplam doz üçe bölünerek verildiğinde sağlanan maruziyete eşit olmuştur (Bergshoeff, 2004).

Genel olarak, pediyatrik hastalarda lamivudinin farmakokinetiği yetişkinlerdekine benzerdir. Bununla birlikte, mutlak biyoyararlanım (yaklaşık olarak %55–65) 12 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda azalmıştır. Ayrıca, daha küçük pediyatrik hastalarda sistemik klerens değerleri daha büyük olmuştur ve bunlar yaş ile birlikte azalırken 12 yaş civarında yetişkin değerlerine ulaşmıştır. Bu farklılıklara bağlı olarak, çocuklarda (3 aylıktan büyük ve vücut ağırlığı 30 kg'dan az) tavsiye edilen lamivudin dozu günde 2 kere 4 mg/kg'dır. Bu doz, 3.800–5.300 nanogram.saat/ml arasında değişen ortalama eğri altında kalan alan (EAA₀₋₁₂) olacaktır. Son bulgular, diğer yaş gruplarıyla kıyaslandığında, 6 yaşından küçük çocuklarda maruziyetin yaklaşık %30 oranında azalabileceğini göstermektedir. Bu düşüncüyü destekleyecek yeni veriler beklenmektedir. Mevcut veriler lamivudinin bu yaş grubunda daha az etkili olduğunu göstermez.

Böbrek yetersizliği:

Böbrek yetersizliği olan hastalarda yapılan çalışmalar, azalan renal klerense bağlı olarak lamivudin eliminasyonunun böbrek işlev bozukluğundan etkileneceğini göstermiştir. Kreatinin klerensi 50 ml/dakikanın altında olan hastalarda doz azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Ağır böbrek yetersizliği olan hastalarda zidovudin konsantrasyonları yükselir.

Karaciğer yetersizliği:

Sirozlu hastalarda yapılan sınırlı sayıda çalışma, glukuronidasyonunun azalmasına bağlı olarak, karaciğer yetersizliği bulunan hastalarda zidovudin birikimi olabileceğini göstermiştir. Ağır karaciğer yetersizliği olan hastalara zidovudin verilirken doz ayarlaması yapılması gerekli olabilir.

Hamilelik:

Hamilelerdeki lamivudin ve zidovudin farmakokinetiği hamile olmayan kadınlardakine benzer olmuştur. İnsanlarda, lamivudinin plasentadan pasif geçişiyle uyumlu olarak, doğumda yenidoğanın serumunda ölçülen lamivudin konsantrasyonları annenin serumundaki ve kordon serumundaki ile benzer olmuştur. Zidovudin plazmada ölçülmüştür ve lamivudin için gözlenenlerle benzer sonuçları vermiştir.

Klinik çalışmalar:

Antiretroviral Gebelik Kaydına (AGK), gebelik sırasında lamivudin maruziyeti olan ve sonrasında canlı doğum gerçekleşen 11.000 rapor iletilmiştir. Bu raporlar; birinci trimester sırasında 4.500'den fazla maruziyet ve ikinci/üçüncü trimester sırasında 7.200'den fazla maruziyetten oluşmaktadır ve birinci ve ikinci/üçüncü trimester için sırasıyla 143 ve 207 doğum kusuru içermektedir. Kusur prevalansı (GA %95) birinci trimesterde %3,1 (%2,6, %3,7) ve ikinci/üçüncü trimesterde %2,9 (%2,5, %3,3) olmuştur. AGK'ye, gebelik sırasında zidovudin maruziyeti olan ve sonrasında canlı doğum gerçekleşen 13.000 rapor iletilmiştir. Bu raporlar; birinci trimester sırasında 4.100'den fazla maruziyet ve ikinci/üçüncü trimester sırasında

9.300'den fazla maruziyetten oluşmaktadır ve birinci ve ikinci/üçüncü trimester için sırasıyla 133 ve 264 doğum kusuru içermektedir. Kusur prevalansı (GA %95) birinci trimesterde %3,2 (%2,7, %3,8) ve ikinci/üçüncü trimesterde %2,8 (%2,5, %3,2) olmuştur. Bu oranlar, takip sistemlerine göre iki popülasyonda bildirilenlerden anlamlı düzeyde daha yüksek değildir (sırasıyla, 100 canlı doğumda 2,72 ve 100 canlı doğumda 4,17). AGK, arka plan oranıyla karşılaştırıldığında, lamivudin ya da zidovudin için majör doğum kusurları riskinde artış göstermemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Lamivudinin ve zidovudin kombinasyonu ile yapılan çalışmalarda toksisite artışı gözlenmemiştir. Kombine kullanılan bu iki ilacın klinik ile ilişkili etkileri anemi, nötropeni ve lökopenidir.

Mutajenisite ve karsinojenite:

Lamivudin ve zidovudin bakteriyel testlerde mutajenik değildir, ancak diğer nükleozit analoglarıyla uyumlu olarak, fare lenfoma testi gibi *in vitro* memeli testlerinde DNA replikasyonunu inhibe ederler.

Lamivudin, klinik plazma değerlerinin 40-50 katına kadar daha fazla plazma konsantrasyonlarını veren dozlardaki *in vivo* çalışmalarda genotoksik aktivite göstermemiştir. Farelerde yapılan mikronükleus testlerinde zidovudin oral tekrarlayan dozlarda klastojenik etki göstermiştir. Zidovudin tedavisi gören Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS) hastalarından alınan periferik kan lenfositlerinin yüksek sayıda kromozom kırılmaları içerdiği gözlenmiştir.

Yapılan bir pilot çalışmada, HIV-1 enfeksiyonunu tedavi etmek için veya anneden çocuğa virüs bulaşmasını engellemek için zidovudin kullanan gebe kadınlar da dahil olmak üzere, zidovudinün yetişkinlerde lökositlerdeki nükleer DNA ile birleştiği gösterilmiştir. Zidovudin, aynı zamanda zidovudin ile tedavi gören annelerden doğan bebeklerin kordon kanındaki lökositlerin DNA'sı ile de birleşmiştir. Maymunlar üzerinde yapılan bir transplasental genotoksikite çalışmasında, insanlardakine eşdeğer maruziyetlerde tek başına zidovudin ile zidovudin ve lamivudin kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, kombinasyona rahim içinde maruz kalan fetüslerde, tek başına zidovudine maruz kalanlara kıyasla, birçok fetal organa nükleozit analogu-DNA birleşmesi daha yüksek seviyelerde olmuş ve telomer kısalmasının daha fazla olduğuna dair bulgular saptanmıştır. Bu bulguların klinik anlamı bilinmemektedir.

Lamivudin ve zidovudin kombinasyonun karsinojenik potansiyeli test edilmemiştir.

Fare ve sıçanlarda yapılan uzun süreli oral karsinojenisite çalışmaları, lamivudinin herhangi bir karsinojenik potansiyel oluşturmadığını göstermiştir.

Zidovudin ile yapılan oral karsinojenite çalışmalarında, fare ve sıçanlarda geç oluşan vajinal epitelyal tümörler gözlenmiştir. Devamında yapılan intravajinal karsinojenite çalışması, vajinal tümörlerin sıçanlarda vajinal epitelin idrardaki metabolize olmamış zidovudinün yüksek konsantrasyonlara uzun dönem maruz kalması sonucu oluştuğu hipotezini doğrulamıştır. Diğer cinslerde zidovudin ile ilişkili bundan daha başka bir tümöre rastlanmamıştır. Kemirgenler üzerinde yapılan karsinojenite çalışmalarının insanlar için tahmin yürütmeye yeterli olup olmadığı ve bu bulguların klinik anlamı belirsizdir.

Bu çalışmalara ek olarak, farelerde iki transplasental karsinojenite çalışması gerçekleştirilmiştir. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nde yapılan bir çalışmada, gebe fareye gebeliğin 12-18. günlerinde tolere edilen maksimum dozda zidovudin uygulanmıştır. Doğumdan bir yıl sonra, en yüksek doz seviyesine (420 mg/kg/vücut ağırlığı) maruz kalan yavruların akciğerlerinde, karaciğerlerinde ve dişilerde üreme sisteminde tümör insidansında artış olduğu görülmüştür.

İkinci bir çalışmada, farelere 40 mg/doza kadar 24 ay boyunca zidovudin uygulanmıştır. Bu uygulamaya gebeliğin 10. günü başlanarak devam edilmiştir. Çalışmadan alınan sonuçlar geç oluşan vajinal epitelyal tümörler ile sınırlı kalmıştır. Bu bulgular, standart oral karsinojenite çalışmalarından alınan sonuçlar ile tümör başlangıç zamanı ve insidans olarak benzerdir. İkinci çalışma, zidovudinin transplasental karsinojen olarak aktivite gösterdiğine dair bir kanıt sağlamamıştır.

Bu bulguların klinik açıdan ilgisi bilinmemekle birlikte veriler, insanlar için olası klinik faydanın karsinojenik riskten daha ağır bastığını göstermektedir.

Reprodüktif toksikoloji:

Hayvanlar üzerinde yapılan reprodüktif toksisite çalışmaları, lamivudinin oldukça düşük sistemik maruziyetlerde tavşanlardaki erken embriyonik ölümlerde artışa neden olduğunu göstermiştir. Bu sonuç insanlarda görülen sonuçlar ile benzerdir, ancak sıçanlarda çok yüksek sistemik maruziyetlerde bile bir embriyonik ölüm görülmemiştir. Zidovudin ise sadece çok yüksek sistemik maruziyetlerde her iki türde de aynı etkiyi göstermiştir. Lamivudin hayvanlar üzerindeki çalışmalarda teratojenik etki göstermemiştir. Anne için toksik olan dozlarda, sıçanlara organojenez sırasında zidovudin verildiğinde malformasyonların insidansında artış görülmüş, ancak daha düşük dozlarda fetal anormalliklere rastlanmamıştır.

Fertilite:

Erkek ve dişi sıçanlarda yapılan çalışmalarda, lamivudin ve zidovudin fertilite üzerinde olumsuz bir etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Mikrokristalin selüloz
Sodyum nişasta glikolat, Tip A
Kolloidal susuz silika
Magnezyum stearat

Film kaplama:

Opadry Beyaz YS-1-7706-G. Bileşimi şu şekildedir:

- Hipromelloz
- Titanyum dioksit (E171)
- Makrogol 400
- Polisorbat 80

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

COMBIVIR film tablet, 60 adet, blisterde, karton kutu içinde.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Büyükdere Cad. No.173, 1. Levent Plaza B Blok
34394 1. Levent/İstanbul
Telefon: 0 212 339 44 00
Faks: 0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

107/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.06.2000
Ruhsat yenileme tarihi: 22.07.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ