

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COMBIVIR Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film tablette:

Lamivudin	150 mg
Zidovudin	300 mg

Yardımcı madde:

Sodyum nişasta glikolat	22.50 mg
-------------------------	----------

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

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

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.

COMBIVIR'in aktif bileşenlerinden birini (lamivudin veya zidovudin) kesmek ya da COMBIVIR'in veya bileşenlerinden birinin dozunu azaltmak gerekirse, lamivudinin (EPIVIR™) ve zidovudinin (RETROVIR™) 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. 4.3 Kontrendikasyonlar; 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). COMBIVIR

kullanımında doz ayarlaması mümkün olmadığından, lamivudin ve zidovudinin 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. Kreatinin klerensi 50 ml/dakika ve daha az olan kişilerde, lamivudin ve zidovudin dozunun ayarlaması gereklidir (bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler). Bu nedenle, bu tip hastalara lamivudin ve zidovudinin ayrı ayrı preparatlarının uygulanması önerilmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Sirozlu hastalardan temin edilen kısıtlı veriler, hepatik bozukluğu olan hastalarda azalmış glukuronidasyondan ötürü zidovudin birikiminin meydana gelebileceğini önermektedir. 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.

Pediyatrik popülasyon:

Vücut ağırlığı 21 kg ile 30 kg arasında olan adolesanlar:

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'ın altında olan çocuklar için lamivudin (EPIVIR™) ve zidovudin (RETROVIR™) tavsiye edilen dozlarda, ayrı formülasyonlar şeklinde alınmalıdır.

Geriatrik 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 preparatın içindeki maddelerden herhangi birine 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. Uyarılar/Önlemler*).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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. Bu gibi durumlarda hekim, her ilacın kendi reçete bilgisine başvurmalıdır.

Stavudinin zidovudin ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (*bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

Hastalar COMBIVIR ile beraber aldıkları diğer tedaviler hakkında da uyarılmalıdırlar (*bkz. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

Hastalar, COMBIVIR dahil, güncel antiretroviral ajanlarla tedavinin, HIV'in cinsel temas ya da kan aracılığı ile diğer kişilere bulaşması riskini önlediğinin kanıtlanmadığı konusunda uyarılmalıdır. Bulaşmanın engellenebilmesi için uygun önlemlerin alınması sürdürülmelidir.

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

Hematolojik advers reaksiyonlar:

Zidovudin alan hastalarda anemi, nötropeni ve lökopeni (genellikle nötropeniye ikincil olarak) gelişmesi beklenebilir. Bu durum, ilerlemiş HIV hastalığı bulunan ve tedavi öncesi kemik iliği rezervi çok az olan hastalarda yüksek dozlarda zidovudin (1200-1500 mg/gün) alımıyla daha sık görülmektedir (*bkz. Yan Etkiler/Advers Etkiler*). Bu nedenle, COMBIVIR alan hastalarda hematolojik parametreler dikkatle izlenmelidir (*bkz. Kontrendikasyonları*).

Bu hematolojik etkiler tedavi başladıktan sonra dört-altı haftadan önce görülmez. İlerlemiş semptomatik HIV hastalığı olan kişilerde, genellikle, tedavinin ilk üç ayı için en az iki haftada bir, bundan sonra 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-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 $< 1.0 \times 10^9/l$ olan hastalarda ilave olarak zidovudin için ek doz ayarlaması gerekebilir. Bu durumda, COMBIVIR için doz

ayarlaması yapılamayacağından, zidovudin ve lamivudinin ayrı ayrı preparatları kullanılmalıdır (*bkz.* Kontrendikasyonları).

Pankreatit:

Lamivudin ve zidovudin ile tedavi edilen hastalarda nadiren pankreatit vakaları görülmüştür. Bununla beraber, bu vakaların antiretroviral ürünlerle tedaviye mi, yoksa altta yatan HIV hastalığına mı bağlı olduğu açık değildir. Hastada karın ağrısı, bulantı, kusma ortaya çıkması ve biyokimyasal göstergelerin yükselmesi pankreatit gelişimini düşündürmelidir. Pankreatit tanısı dışlanıncaya kadar COMBIVIR tedavisi derhal kesilmelidir.

Laktik asidoz/Steatoz ile ciddi hepatomegali:

Nükleozid analoglarının kullanımı ile genellikle hepatomegali ve hepatik steatoz ile birlikte asidoz bildirilmiştir. Erken semptomlar (semptomatik hiperlaktatemi) benign sindirim sistemi semptomları (bulantı, kusma ve karın ağrısı), spesifik olmayan kırıklık, 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 ve 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 hızla yükselen aminotransferaz düzeyleri söz konusu olduğunda nükleozid analogları ile tedavi kesilmelidir.

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

Daha yüksek risk altında olan hastalar yakinen izlenmelidir.

Mitokondriyal işlev bozukluğu:

In vitro ve *in vivo* ortamda nükleozid ve nükleotid analoglarının değişken derecelerde mitokondriyal hasara yol açabileceği gösterilmiştir. Rahimde ve/veya doğum sonrasında nükleozid analoglarına maruz kalan HIV negatif bebeklerde mitokondriyal işlev bozukluğu rapor edilmiştir. Bildirilen başlıca advers reaksiyonlar hematolojik bozukluklar (anemi, nötropeni) ve metabolik bozukluklardır (hiperlaktatemi, hiperlipasemi). Bu olaylar sıklıkla geçidir. Geç başlangıçlı bazı nörolojik bozukluklar bildirilmiştir (hipertoni, havale, anormal davranış). Nörolojik bozuklukların geçici mi yoksa kalıcı mı olduğu henüz bilinmemektedir. Rahim içinde nükleozid ve nükleotid analoglarına maruz kalan çocuklarda, HIV-negatif olsalar dahi klinik izlem ve laboratuvar izlemi yapılmalıdır. İlgili belirti ve semptomlar söz konusu olduğunda olası mitokondriyal işlev bozukluğu açısından tam muayene gerçekleştirilmelidir. Bu

bulgular, HIV'in dikey geçişinin önlenmesinde gebe kadınlarda antiretroviral tedavi kullanımına ilişkin yürürlükteki ulusal önerileri etkilemez.

Yağ dağılımında değişiklik:

Kombinasyon antiretroviral tedavi, HIV hastalarında vücut yağının yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile ilişkilendirilmiştir. Bu advers reaksiyonların uzun vadedeki sonuçları henüz bilinmemektedir. Mekanizması hakkındaki bilgi eksiktir. Viseral lipomatoz ile proteaz inhibitörleri (PI'lar) ve lipoatrofi ile nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri (NRTI'lar) arasında bağlantı olduğu hipotezi öne sürülmüştür. İleri yaş gibi ayrı faktörler ile ve daha uzun antiretroviral tedavi süresi ve bununla ilişkili metabolik bozukluklar gibi ilaç ilişkili faktörler ile daha yüksek lipodistrofi riski arasında ilişki kurulmuştur. Klinik muayene, yağ yeniden dağılımının fiziksel belirtilerinin değerlendirilmesini içermelidir. Açlık lipit ve kan glukozu ölçümlerinin yapılması düşünülmelidir.

Lipit bozuklukları, klinik duruma uygun şekilde tedavi edilmelidir.

İmmün reaktivasyon sendromu:

Kombine Antiretroviral Tedavi (CART) başlangıcında ağır bağışıklık sistemi yetersizliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir ve 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 retinitisi, genel ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*) pnömonisi yer alır. Herhangi bir enflamatuvar semptom gecikmeksizin değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedaviye başlanmalıdır.

İmmün rekonstitüsyon durumunda otoimmün hastalıkların (örneğin, Graves hastalığı, polimiyozit ve Guillain-Barre sendromu) meydana geldiği de bildirilmiştir; diğer yandan, ortaya çıkış süresi değişkendir, tedavi başlatıldıktan aylar sonra meydana gelebilir ve kimi zaman atipik bir klinik tablo sergileyebilir.

Aynı zamanda Hepatit B ile enfekte hastalar:

Lamivudin ile ilgili klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası kullanım, kronik HBV hastalığı olan bazı hastalarda lamivudinin kesilmesinden sonra yineleyen hepatite ait klinik bulguların ya da laboratuvar bulgularının ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Bu, 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 testleri ve HBV replikasyon göstergeleri 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:

Ribavirin ve zidovudinin birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir, böyle bir durum söz konusu olduğunda 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 düşünülmekle 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 ve hareket güçlüğü yaşamaları halinde doktora başvurmaları önerilmelidir.

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

COMBIVIR, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, özellikle pediyatrik dozlarda kullanılan ürünler için reçete yazanlara bilgi sağlanması ve ürünlerdeki düşük Na⁺ seviyesi ile ilgili ebeveynleri rahatlatmak için bilgi verilmesi gerekir.

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.

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

Lamivudin ve zidovudin sitokrom P₄₅₀ enzimleri (örn. CYP 3A4, CYP 2C9 or CYP 2D6) tarafından önemli düzeyde metabolize olmaz ya da bu enzim sistemini inhibe etmez veya indüklemeyebilir. Dolayısıyla, antiretroviral proteaz inhibitörleri, nükleozid dışı bileşikler ya da başlıca P₄₅₀ enzimleri tarafından metabolize olan diğer tıbbi ürünler arasında etkileşim potansiyeli düşüktür.

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

Terapötik sınıfa göre ilaçlar	Etkileşim Geometrik ortalama değişikliği (%) (Olası mekanizma)	Eşzamanlı 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 tok)	Zidovudin EAA ↑%33 Atovakuon EAA ↔	

/200 mg günde üç kez)		
Klaritromisin/Lamivudin	Etkileşim çalışılmamıştır.	Combivir ile klaritromisinin en az 2 saat arayla farklı 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 eşzamanlı 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 izlem (bkz. bölüm 4.8).
Flukonazol/Zidovudin (400 mg günde bir kez/200 mg günde üç kez)	Zidovudin EAA ↑%74 (UGT inhibisyonu)	
ANTİMİKOBAKTERİYELLER		
Rifampisin/Lamivudin	Etkileşim çalışılmamıştır.	Veriler, dozaj ayarlaması önerisinde bulunmak için yeterli değildir.
Rifampisin/Zidovudin (600mg 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 izlem (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.	Herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir.

	Ranitidin renal organik katyon taşıma sistemi tarafından sadece kısmen elimine edilir.	
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 kombinasyon kullanımı ile kladribin etkililiğinde kayıp riskine neden olmaktadır. Bazı klinik bulgular ayrıca lamivudin ile kladribin arasında olası bir etkileşime işaret etmektedir.	Dolayısıyla lamivudin ile kladribinin eşzamanlı kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.4).
OPIOİDLER		
Metadon/Lamivudin	Etkileşim çalışılmamıştır.	Sadece sınırlı veri mevcut olduğundan klinik önemi bilinmemektedir. Zidovudin toksisitesi belirtilerine karşı izlem (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 izlem (bkz. bölüm 4.8).
Probenesid/Zidovudin (500 mg günde dört kez/2mg/kg günde üç kez)	Zidovudin EAA ↑106% (UGT inhibisyonu)	

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, anemide ribavirine bağlı alevlenme bildirilmiştir, ancak mekanizması henüz kesin olarak aydınlatılmamıştır. Anemi

riskindeki artış nedeniyle ribavirin ve zidovudinun birlikte uygulanması tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

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

Başta nefrotoksisite veya kemik iliğini baskılama potansiyeli olan tıbbi ürünlerle (örn. pentamidin, dapson, primetamin, ko-trimoksazol, amfoterisin, flusitozin, gansiklovir, interferon, vinkristin, vinblastin ve doksorubisin) yapılan akut tedavi olmak üzere birlikte uygulanan tedavi de zidovudine 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 (bkz. yukarıda, lamivudin ve ko-trimoksazol ile ilgili etkileşim bilgisi) aerosol pentamidin, primetamin ve asiklovir ile birlikte kullanıldığında zidovudin advers reaksiyon riskinde önemli bir artış olmadığını göstermektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların COMBIVIR kullanımı 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. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. COMBIVIR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Lamivudinun insanlarda gebelik dönemindeki güvenliliği kanıtlanmamıştır. Hamile kadınlarda zidovudin kullanımı ve bunun ardından yenidoğan bebeğin zidovudin ile tedavisinin maternal-fetal HIV geçiş oranını azalttığı gösterilmiştir. Buna karşılık, COMBIVIR için bu tür veriler yoktur. Her iki ilacın da plasentayı geçtiği gösterilmiştir. Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları (bkz. Klinik öncesi güvenlilik verileri), insanlar için bir tahminde bulunmaya yeterli olmadığından gebeliğin ilk üç ayı sırasında COMBIVIR kullanımı, anneye olası yararları fetüse olan muhtemel risklere ağır basmadığı sürece önerilmemektedir. Bununla beraber, gebelikleri süresince COMBIVIR kullanacağı düşünülen hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir.

İntrauterin dönemde ya da doğuma yakın dönemde nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerine maruz kalan yenidoğanlar ve bebeklerdeki serum laktat düzeylerinde, mitokondriyal işlev bozukluğuna bağlı olabilecek geçici artışlar bildirilmiştir. Serum laktat düzeyindeki geçici artışların klinik önemi bilinmemektedir. Ayrıca, nadiren gelişim geriliği, konvülsif nöbetler ve diğer nörolojik hastalıklar da bildirilmiştir. Buna karşılık, bu olaylarla intrauterin ya da doğuma yakın dönemde NRTI'lara maruz kalma arasında bir nedensellik ilişkisi tanımlanmamıştır. Bu bulgular, hamile kadınlarda

HIV'in vertikal geçişini önlemek amacıyla kullanımına ilişkin güncel önerileri etkilememelidir.

Laktasyon dönemi

Lamivudin ve zidovudin serumda buldukları konsantrasyonla aynı miktarlarda sütte de bulunurlar. Sağlık uzmanları HIV ile enfekte kadınların, HIV geçişini önlemek amacı ile bebeklerini emzirmemelerini önermektedir.

Mama ile beslenme olanağı bulunmadığında, antiretroviral tedavi sırasında emzirme açısından yerel resmi emzirme ve tedavi prensipleri izlenmelidir. Bir çalışmada gerek günde iki kez 150 Lamivudin (günde iki kez 300 mg zidovudin ile kombine olarak verilen) gerekse günde iki kez verilen 300 mg lamivudinin oral tekrar dozlarını takiben insanda anne sütüne serumda bulduklarına benzer konsantrasyonda geçtikleri (0.5 ila 8.2 mikrogram/ml), HIV ile enfekte olmuş kadınlarda 200 mg'lık tek doz zidovudin verilmesini takiben ise ortalama zidovudin konsantrasyonunun insan sütü ve serumda benzer olduğu gösterilmiştir. Başka çalışmalarda ise 150 mg lamivudinin (gerek günde 300 mg zidovudin kombinasyon gerekse COMBIVIR ya da TRIZIVIR olarak) ve günde iki kez 300 mg zidovudinin (gerek tek başına gerekse COMBIVIR ya da TRIZIVIR olarak) oral tekrar dozlarını takiben, anne plazma: anne sütü oranları zidovudin için 0.4 ila 3.2 arasında, lamivudin içinse 0.6 ila 3.3 arasında bulunmuştur. Lamivudinin süt çocuğunda medyan serum konsantrasyonu 18 ila 28 ng/ml arasında değişirken çalışmaların birinde saptanabilir seviyelerde değildi (deney hassasiyeti 7 ng/ml). Bir çalışmada süt çocuğunda zidovudinin medyan konsantrasyonu 24 ng/ml idi ve bir başka çalışmada tahlil ölçüm sınırlarının (30 ng/ml) altında idi. Anne sütü ile beslenen süt çocuklarında hücre içi zidovudin ve lamivudin trifosfat (zidovudin ve lamivudinin aktif metabolitleri) seviyeleri ölçülmemiştir bu nedenle serumda ölçülen esas bileşik konsantrasyonlarının klinik olarak anlamlı olup olmadığı bilinmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Lamivudin ve zidovudinin kadınlarda fertilite üzerine etkilerini gösteren bir bilgi bulunmamaktadır. Erkeklerde zidovudinin sperm sayısı, morfolojisi ya da hareketliliği üzerine bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Lamivudin ve zidovudinin HIV hastalığının tedavisinde ayrı ayrı ya da kombine olarak kullanılmaları sırasında çeşitli istenmeyen olaylar bildirilmiştir. Bu istenmeyen olayların lamivudine ya da zidovudine mi, 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 etkilerin ortaya çıkması beklenebilir. Bu iki bileşiğin eşzamanlı verilmesi durumunda, tek başlarına kullanılmalarına göre ilave bir toksisite bulgusu saptanmamıştır.

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

Kombinasyon antiretroviral tedavi, periferik dokuda ve yüzde deri altı yağ kaybı, intraabdominal ve viseral yağ artışı, meme hipertrofisi ve dorsoservikal yağ birikimini (bufalo kamburu) içeren vücut yağının yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile ilişkilendirilmiştir.

Kombinasyon antiretroviral tedavi hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlaktatemi gibi metabolik anormallikler ile ilişkilendirilmiştir (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 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).

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

İstenmeyen etkiler, aşağıdaki sıklıklara göre sınıflandırılmıştır:

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).

Lamivudin:

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Nötropeni, anemi (ikisi de bazı durumlarda şiddetli), trombositopeni

Çok seyrek: Saf eritrosit aplazisi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperlaktatemi

Seyrek: Laktik asidoz (bkz. Uyarılar/Önlemler)

Vücut yağının yeniden dağılımı/birikimi (bkz. Uyarılar/Önlemler). Bu olayın insidansı, özel antiretroviral ilaç kombinasyonları da dahil çok sayıda etkene bağlıdır.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürme, nazal semptomlar, boğaz ağrısı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, uykusuzluk, yorgunluk
Çok seyrek: Parestezi. Tedavi ile nedensel ilişkisi belli olmamasına rağmen periferik nöropati raporlanmıştır.

Gastrointestinal hastalıklar

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

Karaciğer-safra hastalıkları

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

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın: Döküntü, alopesi
Seyrek: Anjiyo-ödem

Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları

Yaygın: Eklem ağrısı, kas bozuklukları
Seyrek: Rabdomiyoliz

Genel durum bozuklukları ve uygulama yeri ile ilgili sorunlar

Yaygın: Halsizlik, kırıklık, ateş, enfeksiyonlar (kulak, burun, boğaz)

Zidovudin:

Yetişkin ve adolesanlarda istenmeyen etki profilleri benzerlik gösterirler. Bunlar daha yüksek dozlarda (1200-1500 mg/gün) ve ileri HIV hastalığı olanlarda (özellikle tedavi öncesi kemik iliği rezervi yetersiz olan hastalarda) ve özellikle CD4 hücre sayısı 100/mm³'ün altında olan hastalarda daha sık ortaya çıkar. Dozun azaltılması ya da tedavinin kesilmesi gerekebilir (*bkz.* Uyarılar/Önlemler). Nötropeni insidansı, zidovudin tedavisinin başlangıcında nötrofil sayısı, hemoglobin ve B₁₂ vitamini düzeyleri düşük olan hastalarda daha yüksektir.

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperlaktatemi
Seyrek: Laktik asidoz (*bkz.* Uyarılar/Önlemler), iştahsızlık

Vücut yağının yeniden dağılımı/birikimi (*bkz.* Uyarılar/Önlemler). Bu olayın insidansı, özel antiretroviral ilaç kombinasyonları da dahil çok sayıda etkene bağlıdır.

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Anksiyete ve depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Sersemlik hali

Seyrek: Uykusuzluk, parestezi, uykululuk hali, zihinsel keskinlikte azalma, konvülsiyonlar, sinirlilik

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Kardiyomiyopati, çocuklarda görülen EKG anormallikleri, ödem, kalp yetmezliği, sol ventrikül dilatasyonu

Solunum sistemi, toraks mediasten ile ilgili bozukluklar

Yaygın olmayan: Dispne

Seyrek: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Kusma, karın ağrısı, ishal

Yaygın olmayan: Gaz şişkinliği

Seyrek: Ağız mukozasında renklenme, tat duyusunda bozukluk, dispepsi, pankreatit

Karaciğer-safra hastalıkları

Yaygın: Karaciğer enzimleri ve bilirubin 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 ve bağ dokusu hastalıkları

Yaygın: Kas ağrısı

Yaygın olmayan: Miyopati

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Sık idrara çıkma

Üreme sistemi ve memeye ilişkin hastalıklar

Seyrek: Jinekomasti

Genel durum bozuklukları

Yaygın: Halsizlik

Yaygın olmayan: Ateş, yaygın ağrı ve güçsüzlük

Seyrek: Titreme, göğüs ağrısı, grip benzeri sendrom

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 alınması ile ilgili bilgi sınırlıdır. Yan etkiler bölümünde listelenmiş istenmeyen etkiler dışında, lamivudin veya zidovudinin akut aşırı dozunu takiben spesifik bir belirti ya da semptom tanımlanmamıştır. Ölüm meydana gelmemiş ve hastaların tümü iyileşmiştir.

İlacın aşırı dozda alınması durumunda, hasta toksisite bulguları açısından izlenmeli (*bkz.* 4.8 İstenmeyen etkiler) ve gerekli ise standart destekleyici tedaviler uygulanmalıdır. Lamivudin diyaliz ile uzaklaştırılabildiği için aşırı dozun tedavisinde sürekli hemodiyaliz kullanılabilir; ancak bu konuda çalışma yapılmamıştır. Hemodiyaliz ve periton diyalizi, görünüme göre zidovudinin eliminasyonu üzerinde sınırlı etki gösterir; ancak, glukuronid metabolitinin eliminasyonunu artırır. Daha ayrıntılı bilgi için hekimlerin, lamivudin ve zidovudinin prospektüs bilgilerine müracaat etmeleri gereklidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Nükleozid analogları
ATC Kodu: J05AR01

Etki mekanizması

Lamivudin ve zidovudin HIV-1 ve HIV-2'nin güçlü ve selektif inhibitörleridir. Her iki aktif madde de intraselüler kinazlar aracılığı ile sırayla 5'-trifosfata (TP) metabolize olur. Lamivudin-TP ve zidovudin-TP, HIV revers transkriptazın substratı ve kompetitif (yarışmalı) inhibitörleridir. Bununla beraber, esas antiviral etkinlikleri, monofosfat formunun viral DNA zincirinin yapısına girerek DNA polimerizasyonunu, dolayısıyla zinciri sonlandırması yoluyla gerçekleşir. Lamivudin trifosfat ve zidovudin trifosfat konak hücredeki DNA polimeraza önemli ölçüde düşük afinite gösterir.

Lamivudin ve diğer antiviral ajanlar ile herhangi bir *in vitro* antagonist etki görülmez.

Lamivudin, *in vitro* koşullarda periferik kan lenfositlerine, kültürdeki lenfosit ve monosit-makrofaj hücre serisine ve çeşitli kemik iliği progenitör hücrelerine karşı düşük sitotoksisite gösterir. Bu nedenle lamivudin *in vitro* olarak yüksek terapötik indekse sahiptir.

Farmakodinamik etkiler

Lamivudine HIV-1 direnci, viral revers transkriptazın (RT) aktif bölgesinde M184V aminoasit değişikliğinin gelişmesinden kaynaklanır. Bu varyant hem *in vitro* olarak hem de lamivudin içeren antiretroviral tedavi alan 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 dirençli virüs izolatlarının eşzamanlı olarak lamivudine direnç kazandıklarında zidovudine duyarlı

hale gelebildiğini göstermektedir. Ancak bu bulguların klinik açıdan önemi iyi belirlenmemiştir.

M184V RT'nin kazandırdığı çapraz direnç, nükleozid inhibitörü antiretroviral ajan sınıfı ile sınırlıdır. Zidovudin ve stavudin, lamivudine dirençli HIV-1'e karşı antiretroviral etkinliklerini korurlar. Abakavir, yalnızca M184V mutasyonu taşıyan lamivudine dirençli HIV-1'e karşı antiretroviral etkinliğini korur. M184V RT mutantının didanozin ve zalsitabine karşı duyarlılığı yaklaşık 4 kat azalmıştır; bu bulguların klinik açıdan önemi bilinmemektedir.

Zidovudinin de dahil olduğu timidin analoglarına karşı direncin özellikleri daha iyi belirlenmiştir ve bu tip direnç, HIV revers transkriptazındaki 41, 67, 70, 210, 215 ve 219 numaralı kodonlarda ortaya çıkan altı özgül mutasyonun birikimine bağlı olarak gelişmektedir. Virüsler, 41. ve 215. kodonlardaki mutasyonların kombinasyonu ya da altı mutasyonun en azından dördünün birikimi yoluyla timidin analoglarına karşı fenotipik direnç kazanır. Bu timin analogu mutasyonları tek başına, diğer nükleozidlerden 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, zidovudin ile birlikte diğer onaylanmış nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerine karşı fenotipik direnç gelişimi ile sonuçlanır. Bunlardan birincisi, HIV RT'nin 62, 75, 77, 116 ve 151 numaralı kodonlarında gelişen mutasyonlara; ikincisi ise tipik olarak T69S mutasyonu ile birlikte aynı konumda ortaya çıkan 6 baz çiftinin insersiyonuna bağlıdır. Bu iki çoklu nükleozid direnç mutasyonu gelecekteki tedavi seçeneklerini önemli ölçüde kısıtlamaktadır.

Klinik çalışmalarda, zidovudin ile kombinasyon halinde kullanılan lamivudinin HIV-1 viral yükünü azalttığı ve CD4 hücre sayısını artırdığı gösterilmiştir. Klinik son nokta verileri, tek başına zidovudin ile ya da zidovudin içeren tedavi rejimleri ile kombinasyon halinde kullanılan lamivudinin, hastalığın ilerleme riskinde ve mortalitede anlamlı azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.

Lamivudin ve zidovudin ayrı ayrı kullanıldığında, tedavinin, maruz kalınan nükleozid analoguna karşı *in vitro* duyarlılıkta azalma gösteren HIV klinik izolatları ile sonuçlandığı belirlenmiştir. Klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, lamivudin-zidovudin kombinasyonunun, daha önce antiretroviral tedavi uygulanmamış bireylerdeki zidovudine dirençli izolatların ortaya çıkmasını geciktirdiğini göstermektedir.

In vitro duyarlılık testleri standardize edilmemiştir ve sonuçlar metodolojik faktörlere göre değişebilir. HIV'in lamivudin ve/veya zidovudine *in vitro* duyarlılığı ile tedaviye klinik yanıt arasındaki ilişki araştırılmaktadır.

Lamivudin ve zidovudin, aynı sınıftan (nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri) ya da farklı sınıflardan (proteaz inhibitörleri, nükleozid dışı revers transkriptaz inhibitörleri) diğer antiretroviral ajanlarla uygulanan antiretroviral kombinasyon tedavisinin bileşenleri olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır.

Lamivudin içeren antiretroviral çoklu ilaç tedavisinin, M184V mutasyonu taşıyan virüs ile başvuran hastaların yanı sıra, hiç antiretroviral tedavi almamış hastalarda da etkili olduğu gösterilmiştir.

Maruz kalma sonrası profilaksi:

Uluslararası alanda tanınan kılavuzlar (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi-Haziran, 1998) kazara meydana gelebilecek, içinde HIV ile enfekte kan olan iğne yaralanmalarında RETROVIR ile EPIVIR kombinasyonunun olabildiğince erken (1-2 saat içinde) uygulanmasını önermektedir. Riskin daha yüksek olduğu durumlarda tedavi rejimi bir proteaz inhibitörü de içermelidir. Antiretroviral profilaksiye 4 hafta devam edilmesi önerilmektedir. Maruz kalma sonrası profilaksi ile ilgili kontrollü bir klinik çalışma yapılmamıştır ve bunu destekleyen bilgi sınırlıdır. Antiretrovirallerle erken dönemde yapılan tedaviye rağmen serokonversiyon gelişebilmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

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

Bir biyoeşdeğerlik çalışmasında COMBIVIR ve birlikte alınan lamivudin 150 mg ve zidovudin 300 mg tablet karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda gıdaların absorpsiyon hızı ve yaygınlığı üzerindeki etkisi de çalışılmıştır. Açlık durumundaki deneklere ayrı ayrı verildiğinde, COMBIVIR'in, 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)'dir. 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) saattir. Lamivudin ve zidovudin absorpsiyonu yaygınlığı (EAA_{∞}) ve gıdalar ile birlikte COMBIVIR uygulamasını takiben tahmini yarılanma ömrü, açlık durumundaki deneklerle karşılaştırıldığında benzerdir, fakat absorpsiyon hızları (C_{maks} , t_{maks}) yavaşlamıştır. Bu veriler baz alındığında COMBIVIR gıdalarla birlikte veya ayrı kullanılabilir.

Ezilmiş tabletlerin az miktarda yarı katı gıda veya sıvı ile uygulanmasının farmasötik kalite üzerinde etkisi olması beklenemez ve bu sebeple klinik etkinin değişmesi de beklenemez. Bu sonuca varılırken hastanın tabletin tamamını ezilmiş halde aldığı ve hızla sindirdiğinin varsayıldığı fizikokimyasal ve farmakokinetik veriler baz alınır.

Dağılım:

Lamivudin ve zidovudin ile yapılan intravenöz çalışmalarda ortalama dağılım hacminin sırasıyla 1.3 ve 1.6 l/kg olduğu gösterilmiştir. Lamivudin terapötik doz aralığının üzerinde bir doğrusal farmakokinetik sergilemiş ve başlıca plazma proteini olan albümine sınırlı bağlanma (*in vitro* olarak serum albümininin %36'dan azı) göstermiştir. Zidovudin için plazma proteinlerine bağlanma oranı %34-%38 arasındadır. Bağlanma bölgesinde diğer ilaçlar ile etkileşimler COMBIVIR için beklenmemektedir.

Çeşitli veriler lamivudin ve zidovudinin merkezi sinir sistemine 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'tir.

Lamivudinin penetrasyonunun gerçek boyutu veya 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 5-7 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.

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'dır. Zidovudinin tahmini renal klerensi 0.34 l/sa/kg'dır ve bu, böbrekler yolu ile eliminasyonda glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyonun rol oynadığını göstermektedir.

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 barsaklardan iyi emilir ve çalışılan tüm doz seviyelerinde hem yetişkinlerde hem de çocuklarda biyoyararlanımı ortalama % 65'tir (% 60 - 74 arasında). $C_{ss,max}$ seviyeleri, 120 mg (solüsyon içinde)/m² vücut yüzey alanı dozunda zidovudin uygulamasını takiben 4.45 mikromolar (1.19 mikrogram/ml), 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) benzerdir.

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 (EAA ve C_{maks}) aynı toplam doz üçe bölünerek verildiğinde sağlanan maruziyete eşittir.

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 büyüktür ve yaş ile birlikte azalır, 12 yaş civarında yetişkin değerlerine ulaşılır. Bu farklılıklara bağlı olarak çocuklarda (3 aylıktan 12 yaşa kadar; yaklaşık 6 – 30 kg) 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 2 - <6 yaş aralığındaki çocuklarda maruziyetin % 30 oranında azalabileceğini göstermektedir. Bu düşünceyi destekleyecek yeni veriler beklenmektedir. Mevcut veriler lamivudin 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 bozukluğunda etkileneceğini göstermiştir. Kreatinin klerensi 50 ml/dakikanın altında olan hastalarda doz azaltılmalıdır. Ağır böbrek yetersizliği olan hastalarda zidovudin konsantrasyonları yükselir.

Karaciğer yetersizliği:

Sirozlu hastalarda yapılan sınırlı sayıda çalışma, glukuronidasyonunun azalmasına bağlı 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 erişkinlerdekine benzerdir. İnsanlarda lamivudin plasentadan pasif geçişiyle uyumlu olarak, doğumda yenidoğanın serumunda ölçülen lamivudin konsantrasyonları, annenin serumdaki ve kordon serumundaki ile benzerdir. Zidovudin plazmada ölçülmüştür ve lamivudin için gözlenenlerle aynı sonuçları vermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Karsinojenez, mutajenite:

Fare ve sıçanlarda uzun süreli oral karsinojenisite çalışmaları lamivudin herhangi bir karsinojenik potansiyel oluşturmadığını göstermiştir.

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

Ayrıca farelerde iki transplasental karsinojenite çalışması gerçekleştirilmiştir. Amerika Ulusal Kanser Enstitüsünde yapılan bir çalışmada gebe fareye gebeliğin 12-18. günlerinde tolere edilen maksimum doz zidovudin uygulanmıştır. Doğumdan bir yıl

sonra yüksek doz seviyelerine (420 mg/kg/vücut ağırlığı) maruz kalan yavruların akciğerlerinde, karaciğerlerinde ve dişilerde üreme sisteminde tümör insidansında artış olduğu görülmüştür.

İkinci 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 bezerdir. İkinci çalışma zidovudinin transplasental karsinojen olarak aktivite gösterdiğine dair bir kanıt sağlamamıştır.

İlk çalışmadan sağlanan transplasental karsinojenite verileri hipotetik risk olduğunu düşündürmektedir. Bu durum terapötik faydaları ile dengelenmelidir.

Lamivudin ve zidovudin bakteriyel testlerde mutajenik bulunmamakla beraber, diğer nükleozit analogları gibi, bir *in vitro* fare lenfoma deneyinde aktivite göstermiştir. Lamivudin, beklenen klinik plazma değerlerinden 40-50 misli daha fazla plazma konsantrasyonlarını veren dozlarda *in vivo* olarak genotoksik değildir.

Farelerde yapılan mikronükleus testlerinde zidovudin oral tekrarlayan dozlarda klastojenik etki göstermiştir. Zidovudin tedavisinde olan AIDS hastalarından alınan periferik kan lenfositlerinin yüksek sayıda kromozom kırılmaları içerdiği gözlenmiştir. HIV-1 enfeksiyonunu tedavi etmek için veya anneden çocuğa virüs bulaşmasını engellemek için zidovudin alan hamile kadınlar dahil yetişkinler üzerinde yapılan bir pilot çalışmada zidovudinin lökositlerdeki DNA ile birleştiğini gösterilmiştir. Zidovudin aynı zamanda tedavi gören annelerden doğan bebeklerin kordon kanındaki lökositlerin DNA'sı ile de birleşmiştir. Bu bulguların klinik anlamı bilinmemektedir.

Reprodüktif toksikoloji:

Hayvanlarda yapılan reprodüktif çalışmalarda lamivudinin de zidovudinin de plasentaya geçtiği ve bu durumun insanlarda da geçerli olduğu ispatlanmıştır. İnsanlara uygulanan doz ile mukayese edilebilir seviyede gebe tavşanlara uygulandığında lamivudine bağlı erken embriyonik ölüm oluşturmaktadır. Bununla beraber, dozun daha fazlası uygulanan sıçanlarda herhangi bir embriyonik ölüm oluşmamıştır. Zidovudin ise sadece yüksek sistemik uygulamalarda her iki türde de aynı etkiyi göstermiştir.

Lamivudin hayvanlar üzerindeki çalışmalarda teratojenik etki göstermemiştir. Zidovudin annede toksik dozlarda farelere organojenez sırasında verildiğinde malformasyonların insidansında artışa neden olmuştur. Ancak daha düşük dozlarda fetal anormalliklere rastlanmamıştır.

Fertilite:

Çalışmalarda ne lamivudin ne de zidovudin dişi veya erkek fertilitesi üzerinde olumsuz etki göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı Maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz

Sodyum nişasta glikolat

Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat
Saf su (İşlem sırasında uzaklaştırılır.)
Opadry Beyaz YS-1-7760-G* (bileşimi aşağıdaki gibidir.)
Hidroksipropil Metil Selüloz, Avr.Farm.
Titanyum dioksit (E171), Avr.Farm.
Polietilen Glikol 400 Avr.Farm.
Polisorbat 80 Avr.Farm.

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf Ömrü

24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Adresi: Büyükdere cad. No.173 1.Levent Plaza B Blok 34394-İstanbul.

Tel no : 0212 – 339 44 00

Faks no : 0212 – 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

107/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

21.06.2000

10. KÜB'ÜN REVİZYON TARİHİ