

1. A GYÓGYSZER NEVE

Combivir 150 mg/300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg lamivudin és 300 mg zidovudin filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Fehér vagy csaknem fehér, hosszúkás alakú, törővonallal ellátott filmtabletta, mindkét oldalon mélynyomású „GXFC3” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Combivir az emberi immunhiány-vírus (HIV) fertőzés kombinált antiretrovirális kezelésére javallott (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében tapasztalt orvosnak kell elrendelnie.

A Combivir táplálékkal együtt vagy anélkül is bevehető.

A teljes adag bevitelének biztosítása érdekében legjobb a tablettá(ka)t egészben, nem összetörve lenyelni. Azok a betegek, akik nem képesek a tabletták lenyelésére, a tablettákat összetörhetik, és kevés pépes ételbe vagy folyadékba keverhetik, amelyet azonnal el kell fogyasztani (lásd 5.2 pont).

Felnőttek és legalább 30 kg testtömegű serdülők: A Combivir ajánlott adagja naponta kétszer 1 tablettá.

21 kg és 30 kg közötti testtömegű gyermekek: a Combivir szájon át alkalmazott ajánlott adagja fél tablettá reggel és 1 egész tablettá este bevéve.

14 kg és 21 kg közötti testtömegű gyermekek: a Combivir szájon át alkalmazott ajánlott adagja naponta kétszer fél tablettá.

A 14-30 kg testtömegű pediátriai betegeknek ajánlott adagolási séma elsősorban farmakokinetikai modellezésen alapul, és a lamivudin, illetve zidovudin komponenssel külön-külön végzett klinikai vizsgálatok adatai támasztják alá. A zidovudin túlzott farmakokinetikai expozíciója előfordulhat, ezért ezen betegek szigorú biztonságossági monitorozása szükséges. Ha a 21 kg és 30 kg közötti testtömegű betegeknél gastrointestinális intolerancia lép fel, alternatív adagolási rendként napi 3-szor fél tablettá alkalmazásával megkísérélhető a tolerancia javítása.

A Combivir 14 kg alatti testtömegű gyermekeknek nem adható, mivel a testtömegnek megfelelő dóziscsökkentés nem kivitelezhető. Ezeknek a betegeknek a lamivudin és a zidovudin két külön

gyógyszerkészítményben alkalmazandó, a megfelelő készítmények adagolási előírásának megfelelően. Számukra, illetve azon betegek számára, akik nem képesek a tablettát lenyelni, a lamivudin és a zidovudin belsőleges oldatok állnak rendelkezésre.

Olyan esetekre, amikor a Combivir valamelyik hatóanyagának alkalmazását meg kell szakítani vagy dózist csökkenteni kell, a lamivudin és zidovudin hozzáférhető külön készítményekben, tablettá/kapszula, illetve belsőleges oldat formájában.

Vesekárosodás: Vesekárosodott betegekben a clearance csökkenése miatt emelkedik a lamivudin és a zidovudin vérszintje. Mivel ilyen esetekben szükség lehet a dózis módosítására, ajánlatos a lamivudint és a zidovudint külön készítményben adni csökkent vesefunkciójú betegeknek (kreatinin-clearance ≤ 50 ml/perc). Ilyenkor az orvos vegye figyelembe az ezen gyógyszerek alkalmazási előírásában foglaltakat.

Májkárosodás: Cirrhosisos betegek körében nyert korlátozott számú megfigyelés arra utal, hogy májkárosodott betegekben a csökkent glukuronidáció miatt a zidovudin kumulálódhat. Mérsékelttől súlyosig terjedő májkárosodásban szenvedő betegek vizsgálata szerint a lamivudin farmakokinetikáját a májelégtelenség nem befolyásolja szignifikánsan. Mivel szükséges lehet a zidovudin adagolásának módosítása, súlyos májkárosodásban ajánlatos a lamivudint és zidovudint külön készítmény formájában adagolni. Ilyenkor az orvos vegye figyelembe ezen gyógyszerek alkalmazási előírásában foglaltakat.

Adagolás módosítás hematológiai mellékhatások esetén: A zidovudin adagolásának módosítására akkor lehet szükség, ha a hemoglobinszint 9 g/dl vagy $5,59$ mmol/l alá csökken, vagy ha a neutrophil granulocyták száma $1,0 \times 10^9/l$ alá esik (lásd 4.3 és 4.4 pont). Mivel Combivir-rel nem lehetséges dózismódosítás, a zidovudint és lamivudint külön-külön kell alkalmazni. Ilyenkor az orvos vegye figyelembe az ezen gyógyszerek alkalmazási előírásában foglaltakat.

Adagolás időskorban: Nincsenek ide vonatkozó konkrét adatok, de tanácsos különös gonddal eljárni ebben a korcsoportban, tekintettel az életkorral összefüggő változásokra, mint például a vesefunkció csökkenése és a hematológiai paraméterek változása.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A zidovudin ellenjavallt olyan betegek esetében, akikben kórosan alacsony a neutrophilszám ($< 0,75 \times 10^9/l$) vagy a hemoglobinszint ($< 7,5$ g/dl vagy $4,65$ mmol/l). A Combivir ezért ilyen betegeknek ellenjavallt (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

Ez a fejezet a lamivudinra és a zidovudinra vonatkozó speciális figyelmeztetésekkel és óvintézkedésekkel foglalkozik. Combivir-re vonatkozó további óvintézkedések, figyelmeztetések nincsenek.

Olyan esetekben, amikor dózismódosításra van szükség, ajánlatos a lamivudint és a zidovudint külön készítményben adni (lásd 4.2 pont). Ilyenkor az orvos vegye figyelembe az ezen gyógyszerek alkalmazási előírásaiban foglaltakat.

Sztavudin és zidovudin egyidejű alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont).

Opportunista fertőzések: Combivir kezelésben vagy bármely más retrovírus-ellenes terápiában részesülő betegekben a kezelés mellett is kialakulhatnak opportunista fertőzések, ill. a HIV-fertőzés egyéb komplikációi. Ezért a betegeket a HIV-fertőzés kezelésében jártas orvos gondos megfigyelése alatt kell tartani.

Hematológiai nem kívánt hatások: Anaemia, neutropenia és leukopenia (általában a neutropenia következményeként) alakulhat ki zidovudinnal kezelt betegekben. Ezek gyakrabban fordultak elő nagyobb zidovudin adagok (1200-1500 mg/nap) esetén és olyan betegekben, akiknek már a kezelés előtt csökkent volt a csontvelő tartaléka, különösen előrehaladott HIV-betegségben. Ezért a hematológiai paramétereket gondosan ellenőrizni kell a Combivir-t szedő betegekben (lásd 4.3 pont). Ezek a hematológiai hatások általában nem mutatkoznak a kezelés negyedik-hatodik hete előtt. Az előrehaladott, szimptomás HIV-betegségben szenvedő betegek esetében a vérvizsgálatot általában a kezelés első három hónapjában legalább kéthetenként, utána legalább havonta ajánlatos elvégezni.

Korai HIV-betegségben szenvedő betegek esetében ritkán fordulnak elő hematológiai mellékhatások. A beteg általános állapotától függően a vérvizsgálatot ritkábban, például egy-három havonta ajánlatos végezni. Ezenkívül a zidovudin dózis módosítására lehet szükség akkor, ha a Combivir-kezelés során súlyos anaemia vagy myelosuppressio lép fel, illetve olyan betegek esetében, akikben előzetes csontvelő elégtelenség állt fenn, pl. a hemoglobin szint $< 9 \text{ g/dl}$ ($5,59 \text{ mmol/l}$) vagy a neutrophil-szám $< 1,0 \times 10^9/l$ volt (lásd 4.2 pont). Mivel a Combivir-rel nem lehetséges dózismódosítás, a zidovudint és a lamivudint külön készítményekben kell alkalmazni. Ilyenkor az orvos vegye figyelembe az ezen gyógyszerek alkalmazási előírásaiban foglaltakat.

Pancreatitis: Pancreatitis ritkán előfordult lamivudinnal és zidovudinnal kezelt betegekben. Az azonban nem egyértelmű, hogy ezek az esetek antiretrovirális kezelés vagy az alapbetegség, a HIV-fertőzés következményei voltak-e. A Combivir-kezelést azonnal le kell állítani, ha a klinikai jelek, tünetek vagy a laboratóriumi eltérések pancreatitisre utalnak.

Tejsavas acidosis: Zidovudin adása során lértak tejsavas acidózist, melyhez általában hepatomegalia és hepatikus steatosis társult. A korai tünetek (szimptomás hyperlactatemia) lehetnek jóindulatú emésztőszervi tünetek (hányinger, hányás, hasi fájdalom), nem specifikus rossz közérzet, étvágyvesztés, testtömegvesztés, légzőszervi tünetek (gyors és/vagy nehéz légzés) vagy idegrendszeri tünetek (mint motoros gyengeség).

A tejsavas acidózis magas halálozással jár, és társulhat pancreatitissel, májelégtelenséggel vagy veseelégtelenséggel.

A tejsavas acidózis általában néhány vagy számos hónapos kezelés után jelentkezett.

A zidovudin-kezelést fel kell függeszteni szimptomás hyperlactatemia és metabolikus/tejsavas acidosis, progresszív hepatomegalia, vagy az aminoszén-szintek gyors emelkedése esetén.

Zidovudin csak nagy körültekintéssel adható hepatomegaliában szenvedő betegeknek (különösen túlsúlyos nőknek), hepatitisben, vagy a májbetegség és a májsteatosis más ismert kockázati tényezőinek fennállása esetén (beleértve egyes gyógyszereket és az alkoholt). A hepatitis C-vel is fertőzött és alfa-interferonnal és ribavirinnel kezelt betegek fokozott kockázatnak vannak kitéve.

A fokozottan veszélyeztetett betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Mitokondriális diszfunkció in utero expozíciót követően: A nukleozid/nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid analóg expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok

(hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid/nukleotid analóg-expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Lipoatrophia

A zidovudin-kezelés összefüggést mutat szubkután zsírréteg csökkenésével, amelyet a mitokondriális toxicitással hoztak kapcsolatba. A lipoatrophia incidenciája és súlyossága a kumulatív expozícióval áll összefüggésben. Ez a zsírvészítés, amely legkifejezettebb az arcon, a végtagokon és a farpofákon, nem feltétlenül reverzibilis a zidovudint nem tartalmazó kezelésekre történő átváltást követően. A zidovudinnal és a zidovudint tartalmazó gyógyszerekkel (Combivir és Trizivir) történő kezelés során a betegeknek folyamatosan értékelni kell a lipoatrophiára utaló jeleket. A terápiában alternatív kezelésre kell áttérni, ha felmerül a lipoatrophia kialakulásának gyanúja.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Immunreaktivációs szindróma: Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénnel szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia (amit gyakran PCP-nek neveznek). Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak.

Májbetegség: Ha a lamivudint egyidejűleg alkalmazzák HIV és HBV kezelésére, a lamivudin hepatitis B fertőzés kezelésére történő alkalmazásáról további információ a Zeffix alkalmazási előírásában található.

A zidovudin gyógyszerbiztonságát és hatékonyságát még nem igazolták olyan betegeken, akiknek valamilyen jelentős májbetegsége is volt.

A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél fokozott a májat érintő súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű nemkívánatos események kockázata. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is figyelembe kell venni.

Ha a Combivir kezelést leállítják hepatitis B-vel is fertőzött betegeknél, ajánlatos mind a májfunkciós tesztek, mind a HBV replikáció markerek időszakonkénti ellenőrzése 4 hónapon keresztül, mivel a lamivudin megvonása a hepatitis akut exacerbációját okozhatja.

Azoknál a betegeknél, akikben már előzetesen kialakult májműködési zavar, így krónikus aktív hepatitis, nagyobb gyakorisággal jelentkeznek májfunkció-rendellenességek a kombinált antiretrovirális kezelés során és ezért állapotukat a szokásos módon ellenőrizni kell. Ha az ilyen

betegek májbetegségének rosszabbodása tapasztalható, mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy leállítását.

Hepatitis C vírussal is fertőzött betegek: Anaemia kialakulásának fokozott veszélye miatt ribavirin és zidovudin egyidejű alkalmazása nem javallott (lásd 4.5 pont).

Osteonecrosis: annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

A Combivir nem szedhető együtt semmilyen más lamivudin-tartalmú gyógyszerrel vagy emtricitabin-tartalmú gyógyszerrel.

A lamivudin kladribinnel történő együttadása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölesönhatások és egyéb interakciók

A Combivir lamivudint és zidovudint tartalmaz, ezért minden, ezekre a hatóanyagokra külön-külön leírt kölcsönhatás a Combivir alkalmazásakor is előfordulhat. Klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a lamivudin és a zidovudin között nincs klinikailag jelentős interakció.

A zidovudint elsősorban az UGT enzimek metabolizálják. Az UGT enzimek induktorainak vagy inhibitorainak együttes alkalmazása módosíthatja a zidovudin expozícióját. A lamivudin vesén keresztül ürül. A lamivudin vizeletbe történő aktív renális szekréciója az organikus kation transzportereken (OCT) keresztül zajlik. A lamivudin OCT inhibitorokkal vagy nefrotikus gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása megnövelheti a lamivudin expozícióját.

A lamivudin és a zidovudin metabolizmusában nincs jelentős szerepe a citokróm P₄₅₀ enzimeknek (pl. a CYP 3A4, a CYP 2C9 vagy a CYP 2D6), és se nem gátolják, se nem indukálják ezt az enzimrendszert. Ezért csekély a kölcsönhatások lehetősége proteázgátlókkal, nem nukleozidokkal és más, a főbb P₄₅₀ enzimek által metabolizált gyógyszerekkel.

Interakciós vizsgálatokat csak felnőtteken végeztek. Az alábbi felsorolás nem tekinthető teljesnek, de jól jellemzi a vizsgált gyógyszer-csoportokat.

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölcsönhatás A változás geometriai átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus)	Együttadásra vonatkozó ajánlás
ANTIRETROVIRALIS GYÓGYSZEREK		
Didanozin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Adagmódosítás nem szükséges.
Didanozin/zidovudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Sztavudin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Kombináció nem ajánlott.
Sztavudin/zidovudin	A sztavudin és a zidovudin közötti HIV elleni aktivitás <i>in vitro</i> antagonizmusa mindkét gyógyszer hatásosságának csökkenését eredményezheti.	

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölcsönhatás A változás geometriai átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus)	Együttadásra vonatkozó ajánlás
FERTŐZÉS ELLENI GYÓGYSZEREK		
Atovakon/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Mivel csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, klinikai jelentősége nem ismert.
Atovakon/zidovudin (750 mg naponta kétszer étellel/200 mg naponta háromszor)	Zidovudin AUC ↑33% Atovakon AUC ↔	
Klaritromicin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	A Combivir-t és a klaritromicint legalább 2 óra eltéréssel kell adni
Klaritromicin/zidovudin (500 mg naponta kétszer/100 mg 4 óránként)	Zidovudin AUC ↓12%	
Trimetoprim/szulfametoxazol (ko-trimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg naponta egyszer 5 napig/300 mg egyszeri adag)	Lamivudin: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Szulfametoxazol: AUC ↔ (Organikus kation transzporter gátlás)	Nem szükséges a Combivir adagját módosítani, kivéve, ha a betegnek vesekárosodása van (lásd 4.2 pont). Ha a ko-trimoxazzal történő egyidejű alkalmazás indokolt, akkor a betegeket klinikai megfigyelés alatt kell tartani. A <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia (PCP) és a toxoplazmózis kezelésében a nagy trimetoprim/szulfametoxazol adagokat nem vizsgálták és ezeket kerülni kell.
Trimetoprim/szulfametoxazol (ko-trimoxazol)/zidovudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
GOMBAELLENES GYÓGYSZEREK		
Flukonazol/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Mivel csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, klinikai jelentősége nem ismert. A zidovudin toxicitás jeleire figyelni kell (lásd 4.8 pont).
Flukonazol/zidovudin (400 mg naponta egyszer/200 mg naponta háromszor)	Zidovudin AUC ↑74% (UGT gátlás)	
ANTIMIKOBAKTERIÁLIS GYÓGYSZEREK		
Rifampicin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Nincs elegendő adat ahhoz, hogy dózismódosítási ajánlást lehessen tenni.
Rifampicin/zidovudin (600 mg naponta egyszer/200 mg naponta háromszor)	Zidovudin AUC ↓48% (UGT indukció)	
ANTI-KONVULZÍV GYÓGYSZEREK		
Fenobarbitál/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Nincs elegendő adat ahhoz, hogy dózismódosítási ajánlást

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölcsönhatás A változás geometriai átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus)	Együttadásra vonatkozó ajánlás
Fenobarbitál/zidovudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. UGT indukció révén kissé csökkenhet az zidovudin plazmakoncentrációja.	lehessen tenni.
Fenitoin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	A fenitoin koncentrációkat figyelni kell.
Fenitoin/zidovudin	Fenitoin AUC ↑↓	
Valproinsav/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Mivel csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, klinikai jelentősége nem ismert. A zidovudin toxicitás jeleire figyelni kell (lásd 4.8 pont).
Valproinsav/zidovudin (250 mg vagy 500 mg naponta háromszor/100 mg naponta háromszor)	Zidovudin AUC ↑80% (UGT gátlás)	
ANTIHSZTAMINOK (HSZTAMIN H1 RECEPTOR ANTAGONISTÁK)		
Ranitidin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem valószínű. A ranitidint csak részben eliminálja a renális organikus kation rendszer.	Adagmódosítás nem szükséges.
Ranitidin/zidovudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	
Cimetidin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem valószínű. A cimetidint csak részben eliminálja a renális organikus kation rendszer.	Adagmódosítás nem szükséges.
Cimetidin/zidovudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	

Gyógyszerek terápiás terület szerint	Kölcsönhatás A változás geometriai átlaga (%) (Lehetséges mechanizmus)	Együttadásra vonatkozó ajánlás
CITOTOXIKUMOK		
Kladribin/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A lamivudin <i>in vitro</i> gátolja a kladribin intracelluláris foszforilációját, amely klinikai körülmények között történő együttadásuk esetén a kladribin hatásvesztésének esetleges kockázatához vezet. Egyes klinikai megfigyelések szintén alátámasztják a lamivudin és a kladribin esetleges kölcsönhatását.	A lamivudin és a kladribin egyidejű alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).
OPIOIDOK		
Metadon/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Mivel csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, klinikai jelentősége nem ismert. A zidovudin toxicitás jeleire figyelni kell (lásd 4.8 pont). A betegek többségénél nem valószínű, hogy a metadon adagját módosítani kell. Esetenként szükség lehet a metadon adagjának ismételt beállítására.
Metadon/zidovudin (30-90 mg naponta egyszer/200 mg 4 óránként)	Zidovudin AUC ↑43% Metadon AUC ↔	
URICOSURIÁS SZEREK		
Probenecid/lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.	Mivel korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, klinikai jelentősége nem ismert. A zidovudin toxicitás jeleire figyelni kell (lásd 4.8 pont).
Probenecid/zidovudin (500 mg naponta négyszer/2 mg/kg naponta háromszor)	Zidovudin AUC ↑106% (UGT gátlás)	
EGYÉB GYÓGYSZEREK		
Szorbit oldat (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	300 mg lamivudin belsőleges oldat egyszeri adag Lamivudin: AUC ↓ 14%, 32%, 36% C _{max} ↓ 28%, 52%, 55%	Amikor csak lehetséges, elkerülendő a Combivir hosszabb időtartamú egyidejű alkalmazása szorbitot vagy egyéb, ozmotikus hatású polialkoholt vagy monoszacharid cukoralkoholt tartalmazó gyógyszerekkel (pl. xilit, mannit, laktit, maltit). Amennyiben a hosszabb ideig tartó egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, mérlegelendő a HIV-1 vírusterhelés gyakoribb monitorozása.

Rövidítések: \uparrow = növekedés; \downarrow = csökkenés; \leftrightarrow = nincs jelentős változás; AUC = koncentráció vs idő görbe alatti terület; C_{max} = a megfigyelt legnagyobb koncentráció; CL/F = látszólagos orális clearance.

Az anaemia ribavirinnek tulajdonítható exacerbációját jelentették, amikor a zidovudin a HIV kezelési rezsim részét képezte, bár a hatás pontos mechanizmusa még tisztázásra vár. Az anaemia kialakulásának fokozott veszélye miatt a ribavirin és a zidovudin egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

Fontolóra kell venni a zidovudin helyettesítését a már beállított kombinált antiretrovirális kezelésben. Különösen fontos ez abban az esetben, ha a beteg kórtörténetében zidovudin indukálta anaemia szerepel.

A potenciálisan vesetoxikus vagy myelosuppressív gyógyszerekkel (például szisztémás pentamidin, dapszon, pirimetamin, ko-trimoxazol, amfotericin, flucitozin, ganciklovir, interferon, vinkrisztin, vinblasztin és doxorubicin) való együttadás, különösen akut kezelés esetén, ugyancsak fokozhatja a zidovudin mellékhatások kialakulásának a kockázatát. Ha a Combivir-t és ezek közül a gyógyszerek közül bármelyiket egyidejűleg kell alkalmazni, a veseműködést és a hematológiai paramétereket különösen gondosan kell ellenőrizni, és szükség esetén egyik vagy másik gyógyszer adagját csökkenteni kell.

A klinikai vizsgálatokból származó korlátozott mennyiségű adat nem utal arra, hogy jelentősen növekedne a zidovudin mellékhatások előfordulásának kockázata ko-trimoxazollal (lásd fentebb a lamivudin és a ko-trimoxazol közötti kölcsönhatásra vonatkozó információt), pentamidin aeroszollal, pirimetaminnal és aciklovirral profilaktikus dózisokban történő együttadáskor.

4.6. Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általános szabályként, amikor terhes nők HIV-fertőzésének kezelésére és ezzel együtt a HIV újszülöttre történő vertikális transzmissziója kockázatának csökkentésére antiretrovirális gyógyszerek alkalmazásáról döntenek, figyelembe kell venni az állatkísérletes adatokat és a terhes nőkkel kapcsolatos klinikai tapasztalatokat is. Jelen esetben azt találták, hogy a terhes nők, majd az újszülöttek zidovudinnal történő kezelése csökkenti a HIV anyáról magzatra való átvitelének lehetőségét. A lamivudint vagy zidovudint szedő terhes nőkről rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat nem utal malformatívot okozó toxicitásra (több mint 3000, az első trimeszterben történt expozíció utáni terhességi kimenetel, melyből több mint 2000 kimenetel lamivudin és zidovudin expozícióval egyaránt kapcsolatos volt)., Az említett nagy mennyiségű adatra való tekintettel a malformatív kockázat embernél nem valószínű.

A Combivir hatóanyagai gátolhatják a sejt DNS replikációját, és a zidovudin egy állatkísérletben transzplacentálisan karcinogénnek bizonyult (lásd 5.3 pont). Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Egyidejűleg hepatitisszel is fertőzött betegeknél, akiket lamivudin-tartalmú gyógyszerekkel, például Combivir-rel, kezelnek, és akik ezt követően teherbe esnek, gondolni kell a hepatitis kiújulásának lehetőségére, amikor a lamivudin-kezelést leállítják.

Mitokondriális diszfunkció: A nukleozid- és nukleotid-analógok *in vitro* és *in vivo* bizonyítottan különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak. Beszámoltak mitokondriális diszfunkcióról olyan HIV-negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid-analóg expozíciónak voltak kitéve.

Szoptatás

Mind a lamivudin, mind a zidovudin kiválasztódik az emberi anyatejbe, a szérumban mérthez hasonló koncentrációban.

Több mint 200, HIV-fertőzés miatt kezelt anya/gyermek pár vizsgálata alapján, a lamivudin szérumkoncentrációja a HIV miatt kezelt anyák szoptatott csecsemőiben nagyon alacsony (az anyai szérumszint kevesebb mint 4%-a), és folyamatosan csökken, így amikor a csecsemők elérik a 24 hetes kort, már nem kimutatható. Nem állnak rendelkezésre adatok az abakavir három hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében történő biztonságos alkalmazásáról.

Egyszeri 200 mg zidovudin adag HIV-fertőzött nőknek történő beadása után a zidovudin átlagkoncentrációja hasonló volt a humán anyatejben és a szérumban.

A HIV-fertőzés átterjedésének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Hím és nőtény patkányokon végzett vizsgálatokban sem a zidovudin, sem a lamivudin nem károsította a termékenységet. A humán női termékenység tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

Férfiakban a zidovudin nem befolyásolta a spermiumok számát, morfológiáját és motilitását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A járművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

HIV-betegek lamivudinnal és zidovudinnal külön-külön vagy kombináltan történő kezelése során előfordultak nemkívánatos reakciók. Számos ilyen eseményről nem egyértelmű, hogy azok a lamivudin-, a zidovudin-kezeléssel, a HIV-betegség kezelésében alkalmazott számos egyéb gyógyszerrel, vagy magával az alaptergységgel függenek-e össze.

Mivel lamivudint és zidovudint tartalmaz, a Combivir-től a két összetevőre jellemző súlyosságú és jellegű mellékhatások várhatók. Nincs bizonyíték arra, hogy a két gyógyszer együttes alkalmazása additív toxicitást okozna.

Leírtak tejsavas acidózist zidovudin adásakor, néha halálos kimenetellel, általában súlyos hepatomegáliához és hepatikus steatosishoz társultan (lásd 4.4 pont).

A zidovudin-kezelés összefüggést mutat a szubkután zsírréteg csökkenésével, amely legkifejezettebb az arcon, a végtagokon és a farpofákon. A Combivir-t kapó betegeket gyakran meg kell vizsgálni és rá kell kérdezni a lipotrophia jeleire vonatkozóan. Kialakulásának észlelésekor a Combivir-kezelés nem folytatható tovább (lásd 4.4 pont).

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben gyulladásoo reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Lamivudin:

Azok a mellékhatások, amelyek kapcsolata a kezeléssel legalábbis valószínű, szervrendszerenként, szervenként és az abszolút gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: neutropenia és anaemia (mindegyik néha súlyos), trombocytopenia

Nagyon ritka: tiszta vörösvértest aplasia

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nagyon ritka: tejsavas acidosis

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: fejfájás, álmatlanság

Nagyon ritka: perifériás neuropathia (vagy paraesthesia)

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Gyakori: köhögés, orrtünetek

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hányinger, hányás, hasi fájdalom vagy görcs, hasmenés

Ritka: pancreatitis, szérum amilázszint emelkedés

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem gyakori: májenzimszintek (SGOT, GTP) átmeneti emelkedése

Ritka: hepatitis

A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei és tünetei

Gyakori: bőrküetés, alopecia

Ritka: angio-oedema

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: arthralgia, izomváltozások

Ritka: rhabdomyolysis

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: fáradtság, rossz közérzet, láz

Zidovudin:

A mellékhatásprofil valószínűleg azonos felnőttekben és serdülőkben. A legsúlyosabb mellékhatások: anaemia (emiat transzfúzióra is szükség lehet), neutropenia és leukopenia. Ezek leginkább nagyobb adagok hatására (1200-1500 mg/nap) és előrehaladott HIV-betegségben szenvedő betegekben fordultak elő (különösen, ha már a kezelés előtt csökkent volt a csontvelő tartalékuk), és különösen azokban, akiknek CD4-sejtszáma $< 100/\text{mm}^3$ (lásd 4.4 pont).

A neutropenia azokban a betegekben is gyakrabban fordult elő, akiknek a zidovudin-kezelés

megkezdésekor alacsony volt a neutrophil sejtszáma, a hemoglobin és szérumb₁₂ szintje.

Azok a nemkívánatos hatások, amelyek kapcsolata a kezeléssel legalábbis valószínű, szervrendszerenként, szervenként és az abszolút gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: anaemia, neutropenia és leukopenia

Nem gyakori: thrombocytopenia és pancytopenia (csontvelő hypoplasiával)

Ritka: tiszta vörösvértest aplasia

Nagyon ritka: aplasticus anaemia

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Ritka: tejsavas acidosis hypoxaemia nélkül, anorexia

Pszichiátriai kórképek

Ritka: anxietas és depressio

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: fejfájás

Gyakori: szédülés

Ritka: álmatlanság, paraesthesia, aluszékonyság, elmeélesség veszítése, convulsiók

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Ritka: cardiomyopathia

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: dyspnoe

Ritka: köhögés

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: hányinger

Gyakori: hányás, hasi fájdalom és diarrhoea

Nem gyakori: flatulencia

Ritka: a szájnyalkahártya pigmentációja, ízlelési zavarok, dyspepsia. Pancreatitis

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Gyakori: emelkedett májenzim és bilirubin vérszintek

Ritka: májműködési zavarok mint súlyos hepatomegalia steatosissal

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem gyakori: bőrkiütés, pruritus

Ritka: a köröm és a bőr pigmentációja, urticaria, izzadás

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: myalgia

Nem gyakori: myopathia

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Ritka: gyakori vizelet inger

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

Ritka: gynaecomastia

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori: rossz közérzet

Nem gyakori: láz, generalizált fájdalom és asthenia

Ritka: hidegrázás, mellkasi fájdalom és influenzaszerű tünetcsoport

A placebo-kontrollos és nyílt elrendezésű vizsgálatok eredménye szerint a hányinger és a többi, gyakran tapasztalt nemkívánatos esemény előfordulása konzekvensen csökken a zidovudin kezelés első néhány hete alatt.

4.9 Túladagolás

A Combivir túladagolásával kapcsolatban kevés a tapasztalat. Nem lehetett kimutatni specifikus tüneteket a lamivudin és zidovudin akut túladagolását követően, a felsorolt mellékhatásokon kívül. Haláleset nem fordult elő, minden beteg felépült.

Túladagolás esetén a beteget a toxikus tünetek felismerése céljából megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.8 pont) és szükség szerint standard supportív kezelést kell alkalmazni. Mivel a lamivudin dializálható, a túladagolás kezelése során folyamatos haemodialysis alkalmazható, ilyen irányú vizsgálatok azonban nem történtek. A hemo- és peritoneális dialysis a zidovudin eliminációját csak korlátozott mértékben, a glukoronid metabolit eliminációját jelentősebben fokozza. További részletek a lamivudin és a zidovudin alkalmazási előírásaiban találhatók.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Hatástani csoport: vírusellenes szerek HIV-fertőzések kezelésére, kombinációk, ATC-kód: J05AR01

A lamivudin és a zidovudin a humán immunhiány vírussal (HIV) szemben hatékony nukleozid analóg. Ezenkívül a lamivudin a hepatitis B vírussal (HBV) szemben is hatásos. Mindkét gyógyszer intracellulárisan a hatásért felelős lamivudin-5--trifoszfáttá (TP), ill. zidovudin 5' TP-vé metabolizálódik. Elsősorban a HIV reverz transzkripció láncterminátoraként fejtik ki hatásukat. A lamivudin-TP és a zidovudin-TP *in vitro* a HIV-1 és HIV-2 replikáció szelektív inhibitorai; a lamivudin hatásos a zidovudinra rezisztens klinikai HIV izolátumok esetében is. Nem észleltek antagonistá hatást *in vitro* a lamivudin és más antiretrovirális gyógyszer között (a vizsgált gyógyszerek: abakavir, didanozin és nevirapin). Nem észleltek antagonistá hatást *in vitro* a zidovudin és más antiretrovirális gyógyszer között (a vizsgált gyógyszerek: abakavir, didanozin és alfa-interferon).

A HIV-1 lamivudinnal szembeni rezisztenciája magában foglalja az M184V aminosavcseréjének kialakulását a virális reverz transzkriptáz (RT) aktív helyének közelében. Ez a variáns mind *in vitro*, mind a lamivudin tartalmú antiretrovirális kezelésben részesülő HIV fertőzött betegekben kialakul. Az M184V mutánsok jelentősen csökkent érzékenységet mutatnak lamivudinra és csökkent replikációs kapacitást mutatnak *in vitro*. *In vitro* vizsgálatok szerint a zidovudinra rezisztens vírusizolátumok zidovudinra érzékennyé válhatnak, ha egyidejűleg a lamivudin iránt rezisztencia alakul ki. Ezeknek a megállapításoknak a klinikai jelentősége azonban nem egyértelmű.

Az *in vitro* adatok felvetik annak a lehetőségét, hogy a lamivudin adagolásának folytatása az

antiretrovirális kezelés keretében az M184V kialakulása ellenére, residualis antivirális aktivitást eredményezhet (valószínűleg a vírusok állapotának romlása következtében). Ezeknek az észleléseknek a klinikai jelentőségét még nem állapították meg. Valójában igen korlátozott mennyiségű klinikai adat áll rendelkezésre, és ezek eleve kizárják a megbízható következtetések levonását ebben a vonatkozásban. Mindenesetre, a lamivudin továbbadásával szemben mindig előnyben kell részesíteni a kezelés megindítását egy megfelelő NRTI-vel. Következésképpen a lamivudin adagolásának folytatása az M184V mutáció megjelenése ellenére, csak abban az esetben mérlegelhető, ha más aktív NRTI nem áll rendelkezésre.

A nukleozidgátló típusú antiretrovirális szereknél csekély az M184V RT által közvetített keresztrezisztencia. A zidovudin és a stavudin megtartja antiretrovirális aktivitását a lamivudin-rezisztens HIV-1 vírussal szemben. Az abakavir megtartja antiretrovirális aktivitását a lamivudin-rezisztens és csak az M184V mutánst tartalmazó HIV-1-el szemben. Az M184V RT mutáns a didanozin iránti érzékenység legalább négyszeres csökkenését mutatja. E megállapítások klinikai jelentősége nem ismert. Az *in vitro* érzékenységi tesztek nem standardizáltak, és az eredmények metodikai különbségek miatt eltérőek lehetnek.

In vitro a lamivudin citotoxicitása alacsony a perifériás limfocitákra, az érett limfocita és monocita-makrofág sejtvonalakra és a különböző csontvelő elősejtekre. A timidin analógokkal (a zidovudin is ide tartozik) szembeni rezisztencia jól ismert, és azt a HIV reverz transzkriptáz 41, 67, 70, 210, 215 és 219 kodonjain létrejövő legfeljebb hat specifikus mutáció fokozatos akkumulációja okozza. A timidin analógokkal szemben fenotípusos rezisztencia a vírusokban a 41 és 215 kodonokon lévő mutációk kombinációjával, vagy a hat mutációból legalább négynek az akkumulációjával alakul ki. Ezek a timidin analóg mutációk egyedül egyik nukleozid analóggal szemben sem okoznak nagyfokú keresztrezisztenciát, így lehetővé teszik az engedélyezett reverz transzkriptáz gátlók egymást követő alkalmazását.

A multirezisztens mutációk két típusba sorolhatók: az első a HIV reverz transzkriptáz 62, 75, 77, 116 és 151 kodonjain létrejött mutációkkal, a másik egy T69S mutációval és hat bázispár azonos helyre történt beékelődésével jellemezhető. Ezek az AZT-vel és a többi engedélyezett NRTI-vel szemben egyaránt fenotípusos rezisztenciát eredményeznek. A fenti két multinukleozid rezisztens mutáció bármelyike komolyan korlátozza a későbbi terápiás lehetőségeket.

Klinikai tapasztalatok

Klinikai vizsgálatokban a lamivudin zidovudinnal kombinálva csökkentette a HIV-1 vírusterhelést és növelte a CD4 sejtszámot. Klinikai végpontvizsgálatok azt jelzik, hogy a lamivudin zidovudinnal kombinálva szignifikánsan csökkenti a betegség előrehaladásának kockázatát, ill. az elhalálozás veszélyét.

A lamivudint és a zidovudint elterjedten alkalmazzák az antiretrovirális kombinációs terápia összetevőjeként, azonos csoportba (NRTI-k) vagy más csoportba (PI-k, nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok) tartozó vírusellenes gyógyszerekkel együtt.

A több gyógyszerrel végzett, lamivudint tartalmazó antiretrovirális terápia hatásosnak bizonyult antiretrovirális kezelésben még nem részesült betegeknél, csakúgy mint azon betegek esetében, akikben M184V mutációkat tartalmazó vírusokat mutattak ki.

Klinikai vizsgálatok igazolják, hogy a lamivudin és zidovudin kombináció késlelteti a zidovudin rezisztens izolátumok kialakulását olyan egyéneknél, akik nem kaptak még antiretrovirális kezelést. Azoknál az egyéneknél, akik lamivudint és zidovudint kapnak, más egyidejű antiretrovirális kezelés nélkül, és akikben már jelen vannak az M184V mutációkat tartalmazó vírusok, ugyancsak késik a zidovudin és stavudin rezisztenciáért felelő mutációk megjelenése (Timidin Analóg Mutációk; TAM).

A HIV *in vitro* lamivudin és zidovudin érzékenysége és a lamivudin/zidovudin terápia klinikai eredményessége közötti kapcsolat még kutatás tárgyát képezi.

A lamivudin 100 mg-os napi egyszeri dózisban hatásosnak mutatkozott felnőtt betegek krónikus HBV fertőzésének kezelésében is (a klinikai vizsgálatok részleteit lásd a Zeffix alkalmazási előírásában). A HIV-fertőzés kezelésében azonban csak a 300 mg-os napi lamivudin adag bizonyult hatásosnak (más antiretrovirális szerekkel kombinációban).

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat lamivudinnal HBV-vel is fertőzött HIV betegeken.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A lamivudin és a zidovudin jól felszívódik a gyomor-bélsatornából. Felnőttekben az orálisan alkalmazott lamivudin biohasznosulása normálisan 80-85%, a zidovudiné 60-70%.

Egy bioekvivalencia-vizsgálatban a Combivir-t 150 mg-os lamivudin és 300 mg-os zidovudin tablettával hasonlították össze. Vizsgálták azt is, hogy a gyógyszerek felszívódásának sebességét és mértékét hogyan befolyásolja az étkezés. Az eredmények azt mutatták, hogy a Combivir biológailag egyenértékű a külön tablettában bevett 150 mg lamivudinnal és 300 mg zidovudinnal, ha a kezelés éhgyomorra történik.

Egyetlen Combivir adag bevétele után egészséges önkéntesekben a lamivudin, ill. zidovudin C_{max} középértéke (CV) 1,6 $\mu\text{g/ml}$ (32%), ill. 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (40%) volt, és a megfelelő AUC érték 6,1 $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$ (20%), ill. 2,4 $\mu\text{g}\cdot\text{óra/ml}$ (29%) volt. A t_{max} átlagos értéke a lamivudin, ill. zidovudin esetében 0,75 (0,50-2,00) óra, illetve 0,50 (0,25-2,00) óra volt. A lamivudin és a zidovudin felszívódás mértéke (AUC_{∞}) és a felezési idő becslött értéke a Combivir étellel történő bevétele után hasonló volt, mint az éhgyomorra való bevétel után, az étkezés azonban lassította a felszívódást (C_{max} , t_{max}). Ezen adatok arra utalnak, hogy a Combivir-t étkezéssel együtt és anélkül is be lehet venni.

Az összetört tabletták kevés pépes étellel vagy folyadékkal történő adagolása várhatóan nem befolyásolja a gyógyszerkészítmény minőségét, és ennek következtében a klinikai hatás megváltozása sem várható. Ezt a következtetést fizikai-kémiai és farmakokinetikai adatok támasztják alá, feltételezve, hogy a beteg a tablettát 100%-ban összetöri és elkeveri, valamint azonnal elfogyasztja.

Megoszlás

Lamivudinnal és a zidovudinnal végzett intravénás vizsgálatok szerint az átlagos megoszlási térfogat 1,3, illetve 1,6 l/kg. A lamivudin lineáris farmakokinetikát mutat a terápiás dózistartományban és korlátozott mértékben kötődik a fő plazmafehérjéhez, az albuminhoz (<36% szérumban albumin *in vitro*). A zidovudin kötődése a plazmafehérjékhez 34-38%. A Combivir alkalmazása során nem várhatók a fehérjekötésből történő kizorításon alapuló kölcsönhatások.

Az adatok szerint a lamivudin és a zidovudin penetrál a központi idegrendszerbe (CNS), és bejut a cerebrospinalis folyadékba (CSF). Az átlagos CSF/szérumban lamivudin és zidovudin koncentráció arány a per os bevétel után 2-4 órával kb. 0,12, illetve 0,5. A lamivudin CNS penetrációjának tényleges mértéke és ennek összefüggése a klinikai hatással még nincs tisztázva.

Biotranszformáció

A lamivudin eliminációjában a metabolizmus csak mérsékelt szerepet játszik. A lamivudin túlnyomórészt változatlan formában, a veséken keresztül ürül. A metabolikus gyógyszerinterakciók valószínűsége a kismértékű máj metabolizmus (5-10%) és a csekély plazmaprotein kötődés miatt kicsi.

Mind a plazmában, mind a vizeletben a zidovudin fő metabolitja az 5'-glukuronid, amely az alkalmazott adag vesén át kiürülő részének mintegy 50-80%-a. Az intravénás adagolás után megjelenő

zidovudin metabolit a 3` amino-3`-deoxitimidin (AMT).

Elimináció

A lamivudin eliminációs felezési ideje 5-7 óra. A lamivudin átlagos szisztémás clearance-e kb. 0,32 l/óra/kg, döntően renális clearance-el (>70%), a szerves kation transzport rendszeren keresztül. Vesekárosodott betegekben végzett vizsgálatok szerint a veseműködés romlása befolyásolja a lamivudin eliminációját. Azokban a betegekben, akikben a kreatinin clearance ≤ 50 ml/perc, csökkenteni kell az adagot (lásd 4.2 pont).

Intravénásan alkalmazott zidovudinnal folytatott vizsgálatokban az átlagos terminális plazma felezési idő 1,1 óra és az átlagos szisztémás clearance 1,6 l/óra/kg volt. A zidovudin renális clearance mintegy 0,34 l/óra/kg, jelezve a glomeruláris filtrációt és aktív tubuláris szekréciót a vesékben. Előrehaladott veseelégtelenségben emelkedik a zidovudin plazmakoncentrációja.

Farmakokinetika gyermekeknél: 5-6 hónaposnál idősebb gyermekeknél a zidovudin farmakokinetikai profilja a felnőttekéhez hasonló. A zidovudin jól felszívódik a bélből, és biohasznosulása valamennyi vizsgált dóziszinten felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt 60-74% között van, 65%-os átlagértékkel. Egyszeri 120 mg/testfelület m^2 , illetve 180 mg/testfelület m^2 zidovudin adag (oldatban történő) bevitelét követően 4,45 μM (1,19 $\mu g/ml$) illetve 7,7 μM (2,06 $\mu g/ml$) C_{ssmax} -értékeket mértek. Gyermekeknél 180 mg/ m^2 napi négyszeri adagolása hasonló szisztémás expozíciót eredményezett (24 órás AUC 40,0 óra. μM vagy 10,7 óra. $\mu g/ml$), mint felnőtteken 200 mg napi hatszori adása (40,7 óra. μM vagy 10,9 óra. $\mu g/ml$).

A zidovudin plazma farmakokinetikai paramétereit hat, 2-13 éves korú, HIV-fertőzött gyermekek vizsgálták, naponta háromszor 120 mg/ m^2 zidovudin adagolása mellett, majd miután áttértek napi kétszer 180 mg/ m^2 alkalmazására. A plazmából meghatározott szisztémás expozíciók (napi AUC és C_{max}) a napi kétszeri adagolási séma mellett egyenértékűnek mutatkoztak azzal, amikor ugyanazt a teljes napi dózist három részletben alkalmazták [Bergshoeff, 2004].

Általában véve a lamivudin farmakokinetikai profilja pediátriai betegeknek a felnőttekéhez hasonló. Az abszolút biohasznosulás (kb. 55-65%) azonban a 12 év alatti gyermekeknél alacsonyabb. Továbbá, fiatalabb pediátriai betegekben a szisztémás clearance-értékek magasabbak voltak, és az életkor emelkedésével csökkentek, 12 éves kor körül pedig megközelítették a felnőttkori értékeket. Ezen különbségek figyelembevételével a lamivudin javasolt adagja gyermekeknek (3 hónapos kor felett és 30 kg-os testtömeg alatt) 4 mg/kg, naponta kétszer. Ezzel az adagolással kb. 3800-5300 ng.óra/ml közötti átlagos AUC_{0-12} érhető el. Újabb vizsgálati eredmények arra utalnak, hogy 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél az expozíció kb. 30%-kal alacsonyabb lehet, mint a többi korcsoportban. Erre vonatkozóan hamarosan további adatok várhatóak. A jelenleg rendelkezésre álló adatok nem engednek arra következtetni, hogy a lamivudin kevésbé hatékony lenne ebben a korcsoportban.

Farmakokinetika terhesség alatt: Mind a lamivudin, mind a zidovudin farmakokinetikája hasonló volt, mint nem terhes nők esetében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A lamivudin és zidovudin kombinációjának klinikailag fontos hatása az anaemia, a neutropenia és a leukopenia.

Mutagenitás és karcinogenitás

Bakteriális tesztekben sem a lamivudin, sem a zidovudin nem mutagén, de összhangban más nukleozid-analógokkal, gátolják a sejt DNS replikációját *in vitro* emlős tesztekben, így egér lymphoma tesztben.

A klinikainál 40-50-szer magasabb plazmakoncentrációt eredményező lamivudin adagok alkalmazása

in vivo vizsgálatokban semmiféle genotoxikus hatást nem hozott létre. Az ismételt orális dózisokban alkalmazott zidovudin klasztogén hatásokat eredményezett micronucleus tesztben egérben. A zidovudinnal kezelt AIDS-betegek perifériás véréből izolált lymphocytaiban ugyancsak megfigyelhető volt a kromoszómák fokozott töredezettsége.

Egy pilot vizsgálat szerint a zidovudin beépül a leukocita mag DNS-be olyan felnőttekben, köztük terhes nőkben, akik HIV-1 fertőzés kezelésére vagy a magzatra történő vírusátvitel megelőzésére zidovudint kapnak. Ugyancsak beépült a zidovudin a csecsemők köldökzsinór véréből származó leukociták DNS-ébe, amikor az anyát zidovudinnal kezelték. Egy majmokon végzett transzplacentális genotoxikus vizsgálatban az önmagában adott zidovudint zidovudin és lamivudin kombinációval hasonlították össze, a humán adagoknak megfelelő expozícióval. A vizsgálat azt mutatta, hogy az *in utero* a kombinációnak kitett foetusokban magasabb szinten maradt a nukleozid-analóg beépülése a DNS-be több foetális szervben, és több telomer rövidülés mutatkozott, mint azokban, melyeknél csak zidovudin expozíció volt.

A lamivudin és zidovudin kombináció karcinogén potenciálját nem vizsgálták.

A patkányokon és egereken végzett hosszútávú orális karcinogenitási vizsgálatokban a lamivudin nem mutatott karcinogén potenciált.

Orális karcinogenitási vizsgálatokban patkányban és egérben késői megjelenésű vaginális epitheliális tumorokat találtak. Az ezt követő intravaginális karcinogenitási vizsgálat megerősítette azt a feltevést, hogy a vaginális tumor oka az, hogy a rágsáló vaginális epitheliuma tartósan érintkezik a vizeletben nagy koncentrációban előforduló nem metabolizált zidovudinnal. Egyik faj nőtényeiben vagy hímjeiben sem észleltek egyéb, a zidovudinnal összefüggő tumort.

Két transzplacentális karcinogenitási vizsgálatot is végeztek egerekben. Az egyikben, amelyet a US National Cancer Institute folytatott, a zidovudint a maximális tolerált dózisban adták vemhes egereknek a gestatio 12.-től 18. napjáig. A születés után egy évvel gyakoribbak voltak a tumorok azoknak az utódoknak a tüdejében, májában és női reprodukciós szerveiben, melyek a legnagyobb dózisszintnek (420 mg/ttkg) voltak kitéve.

A másik vizsgálatban az egerek max. 40 mg/kg dózisban kaptak zidovudint 24 hónapon keresztül úgy, hogy az expozíció prenatálisan, a gestatio 10. napján kezdődött. A kezeléssel összefüggésben csak késői megjelenésű vaginális epitheliális tumorok fordultak elő, hasonló gyakorisággal és megjelenési idővel, mint a standard orális karcinogenitási vizsgálatban. A második vizsgálat nem igazolta a zidovudin transzplacentális karcinogén hatását.

Jóllehet ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert, ezek az adatok arra utalnak, hogy a potenciális klinikai haszon nagyobb, mint a karcinogenitás kockázata.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatokban igazolták, hogy a lamivudin nyulakban viszonylag alacsony szisztémás adagok alkalmazása mellett fokozta a korai magzati letalitást, de hasonló eltérés patkányokban még nagy szisztémás adagok hatására sem alakult ki. A zidovudinnak hasonló hatása volt mindkét fajban, de csak nagyon magas szisztémás expozíció esetében. A lamivudin nem volt teratogén állatokon végzett vizsgálatokban. Amikor a zidovudint patkányoknak az organogenezis idején adták, az anyára toxikus adagokban, növekedett a malformációk gyakorisága, de alacsonyabb adagoknál nem volt jele foetális rendellenességeknek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

Mikrokristályos cellulóz (E460),
karboximetil-keményítő-nátrium,
kolloid szilícium-dioxid,
magnézium-sztearát.

A tablettafilmbevonata:

Hipromellóz (E464),
titán-dioxid (E171),
makrogol 400,
poliszorbát 80.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszatlan polivinil-klorid/alumínium buborékesomagolás, dobozban.
Fehér színű, gyermekbiztos zárókupakkal ellátott nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály, dobozban.
Mindkét csomagolás 60 db filmtablettát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Nagy-Britannia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. március 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. február 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

ÉÉÉÉ/HH

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.