

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COMBIVIR 150 mg/300 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her film tablette:

Lamivudin ..... 150 mg

Zidovudin ..... 300 mg

#### Yardımcı madde:

Yardımcı maddeler için bkz. Bölüm 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

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

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

COMBIVIR, HIV enfeksiyonu tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

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

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

#### Hematolojik advers reaksiyonları olan hastalarda doz ayarlaması:

Hemoglobin seviyeleri 9 g/dl ya da 5,59 mmol/l'nin altına veya nötrofil sayısı  $1,0 \times 10^9/l$ 'nin altına düştüğünde, zidovudin için doz ayarlaması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4). COMBIVIR kullanımında doz ayarlaması mümkün olmadığından, lamivudin ve 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. Bölüm 5.2). Bu nedenle, bu tip hastalara lamivudin ve zidovudinin ayrı ayrı preparatlarının uygulanması önerilmektedir. Bu gibi durumlarda hekim, her ilacın kendi ürün bilgisine başvurmalıdır.

##### **Karaciğer yetmezliği:**

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

##### **Pediyatrik popülasyon:**

*Vücut ağırlığı 21 kg ile 30 kg arasında olan çocuklar:*

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

*Vücut ağırlığı 14 kg ile 21 kg arasında olan çocuklar:*

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

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

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

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

#### **Geriyatrik popülasyon:**

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

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

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

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

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

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

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

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

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

#### **Fırsatçı enfeksiyonlar:**

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

#### **Hematolojik advers reaksiyonlar:**

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

HIV hastalığının erken dönemlerindeki hastalarda hematolojik advers reaksiyonlar sık değildir. Hastanın genel durumuna bağlı olarak, kan testleri daha az sıklıkla, örneğin bir ila üç ayda bir yapılabilir. COMBIVIR tedavisi sırasında şiddetli anemi ya da kemik iliği baskılanması meydana gelen ya da daha önceden kemik iliği baskılanması görülen, örneğin hemoglobin değeri <9 g/dl (5,59 mmol/l) ya da nötrofil sayısı <1,0x10<sup>9</sup>/l olan hastalarda ilave olarak zidovudin için ek doz ayarlaması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2). Bu durumda, COMBIVIR için doz ayarlaması yapılamayacağından, zidovudin ve lamivudinün ayrı ayrı preparatları kullanılmalıdır ve hekim her ilacın kendi ürün bilgisine başvurmalıdır.

#### Pankreatit:

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

#### Laktik asidoz:

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

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

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

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

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

Daha yüksek risk altında olan hastalar yakından izlenmelidir.

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

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

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

#### Lipoatrofi:

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

#### Kilo ve metabolik parametreler:

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

#### İmmün reaktivasyon sendromu:

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

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

#### Karaciğer hastalığı:

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

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

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

Kronik aktif hepatit dahil önceden karaciğer bozukluğu olan hastalarda, kombinasyon antiretroviral tedavi sırasında karaciğer fonksiyon anormallikleri frekansında artış vardır ve bu hastalar standart uygulamalara göre takip edilmelidir. Bu tip hastalarda karaciğer hastalığının kötüleşmesine dair bulgular varsa tedaviye ara verilmesi veya tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

#### Aynı zamanda hepatit B ile enfekte hastalar:

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

#### Aynı zamanda hepatit C virüsü ile enfekte olan hastalar:

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

#### Osteonekroz:

Etiyolojinin birden çok faktöre (kortikosteroid kullanımı, alkol kullanımı, şiddetli immünosupresyon, yüksek vücut kitle indeksi dahil) bağlı olduğu 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 veya hareket güçlüğü yaşamaları halinde doktora başvurmaları önerilmelidir.

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

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

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

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

#### **Lamivudinin diğer ajanların farmakokinetiği üzerindeki etkisi**

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

Lamivudin, OCT1 ve OCT2'nin *in vitro* inhibitörüdür ve IC<sub>50</sub> değerleri sırasıyla 17 ve 33 µM'dir; ancak, terapötik ilaç maruziyetlerinde (300 mg'a kadar) lamivudinin OCT1 ve OCT2 substratlarının plazma konsantrasyonlarını etkileme potansiyeli düşüktür.

## Diğer ajanların lamivudinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi

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

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

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

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

Lamivudin ve zidovudin, sitokrom P<sub>450</sub> enzimleri (örneğin; CYP 3A4, CYP 2C9 veya CYP 2D6) tarafından önemli düzeyde metabolize edilmez ya da bu enzim sistemini inhibe etmez veya indüklemeyebilir. Bu nedenle; antiretroviral proteaz inhibitörleri, nükleozit olmayan bileşikler ya da başlıca P<sub>450</sub> enzimleri tarafından metabolize olan diğer tıbbi ürünler arasında etkileşim potansiyeli düşüktür.

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

Terapötik sınıfa göre ilaçlar	Etkileşim Geometrik ortalama değişikliği (%) (Olası mekanizma)	Eş zamanlı uygulama ile ilgili öneri
<b>ANTİRETROVİRAL TIBBİ ÜRÜNLER</b>		
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.	
<b>ANTİ-ENFEKTİF ÜRÜNLER</b>		
Atovakuon/Lamivudin	Etkileşim çalışılmamıştır.	Sadece sınırlı veri mevcut olduğundan klinik önemi bilinmemektedir.
Atovakuon/Zidovudin	Zidovudin EAA ↑%33 Atovakuon EAA ↔	

(750 mg günde iki kez yemek ile/200 mg günde üç kez)		
Klaritromisin/Lamivudin	Etkileşim çalışılmamıştır.	COMBIVIR ile klaritromisinin en az 2 saat arayla ayrı uygulanması
Klaritromisin/Zidovudin (500 mg günde iki kez/100 mg 4 saatte bir)	Zidovudin EAA ↓%12	
Trimetoprim/sulfametoksazol (Ko-trimoksazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg 5 gün süreyle günde bir kez/300 mg tek doz)	Lamivudin: EAA ↑%40 Trimetoprim: EAA ↔ Sulfametoksazol: EAA ↔  (organik katyon taşıyıcı inhibisyonu)	Hastada böbrek bozukluğu yoksa COMBIVIR dozajında herhangi bir ayarlama gerekmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).  Ko-trimoksazol ile eş zamanlı uygulama şart olduğunda hastalar klinik olarak izlenmelidir. <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi (PCP) ve toksoplazmoz tedavisinde yüksek trimetoprim/sulfametoksazol dozları çalışılmamıştır ve kaçınılmalıdır.
Trimetoprim/sulfametoksazol (Ko-trimoksazol)/Zidovudin	Etkileşim çalışılmamıştır.	
<b>ANTİFUNGALLER</b>		
Flukonazol/Lamivudin	Etkileşim çalışılmamıştır.	Sadece sınırlı veri mevcut olduğundan klinik önemi bilinmemektedir. Zidovudin toksisitesi belirtilerine karşı takip önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).
Flukonazol/Zidovudin (400 mg günde bir kez/200 mg günde üç kez)	Zidovudin EAA ↑%74  (UGT inhibisyonu)	
<b>ANTİMİKOBAKTERİYELLER</b>		
Rifampisin/Lamivudin	Etkileşim çalışılmamıştır.	Veriler, dozaj ayarlaması önerisinde bulunmak için yeterli değildir.
Rifampisin/Zidovudin (600 mg günde bir kez/200 mg günde üç kez)	Zidovudin EAA ↓%48  (UGT indüksiyonu)	
<b>ANTİKONVÜLSANLAR</b>		
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
Valproik asit/Zidovudin (250 mg veya 500 mg günde üç kez/100 mg günde üç kez)	Zidovudin EAA ↑%80  (UGT inhibisyonu)	



		takip önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).
<b>ANTİHİSTAMİNLER (HİSTAMİN H<sub>1</sub> RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ)</b>		
Ranitidin/Lamivudin	Etkileşim çalışılmamıştır.  Klinik açıdan anlamlı etkileşim olası değildir. Ranitidin renal organik katyon taşıma sistemi tarafından sadece kısmen elimine edilir.	Herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir.
Ranitidin/Zidovudin	Etkileşim çalışılmamıştır	
Simetidin/Lamivudin	Etkileşim çalışılmamıştır.  Klinik açıdan anlamlı etkileşim olası değildir. Simetidin renal organik katyon taşıma sistemi tarafından sadece kısmen elimine edilir.	Herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir.
Simetidin/Zidovudin	Etkileşim çalışılmamıştır.	
<b>SİTOTOKSİKLER</b>		
<b>Kladribin/Lamivudin</b>	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.	Bu nedenle, lamivudin ile kladribinin eş zamanlı kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).
<b>OPIOİDLER</b>		
Metadon/Lamivudin	Etkileşim çalışılmamıştır.	Sadece sınırlı veri mevcut olduğundan klinik önemi bilinmemektedir. Zidovudin toksisitesi belirtilerine karşı izlem gerekir (bkz. Bölüm 4.8).
Metadon/Zidovudin (30 ila 90 mg günde bir kez/200 mg 4 saatte bir)	Zidovudin EAA ↑43% Metadon EAA ↔	Hastaların büyük çoğunluğunda metadon dozaj ayarlaması olasılıkla gerekmeyecektir; bazı durumlarda metadon dozunda yeniden titrasyon gerekli olabilir.

<b>ÜRİKOZÜRİK</b>		
Probenesid/Lamivudin	Etkileşim çalışılmamıştır.	Sadece sınırlı veri mevcut olduğundan klinik önemi bilinmemektedir. Zidovudin toksisitesi belirtilerine karşı takip önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).
Probenesid/Zidovudin (500 mg günde dört kez/2mg/kg günde üç kez)	Zidovudin EAA ↑106% (UGT inhibisyonu)	
<b>DİĞER</b>		
Sorbitol solüsyonu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudin	Tek doz lamivudin oral solüsyonu 300 mg  Lamivudin: EAA ↓ % 14, % 32, % 36 C <sub>maks</sub> ↓ % 28, % 52, % 55	Mümkünse, COMBIVIR'in sorbitol veya diğer ozmotik polialkol veya monosakkarit alkol içeren ilaçlarla kronik birlikte kullanımından kaçınınız (örneğin; ksilitol, mannitol, laktitol, maltitol). Kronik birlikte kullanımdan kaçınmak mümkün değilse, HIV-1 viral yükü izlemesini sıklıklaştırmayı düşününüz.

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

HIV için uygulanan tedavi rejimine zidovudin dahil edildiğinde, tam mekanizması henüz açıklanamamakla birlikte, anemide ribavirine bağlı alevlenme bildirilmiştir. Anemi riskindeki artış nedeniyle, ribavirin ve zidovudinin birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Böyle bir durum söz konusu ise, bir kombinasyon ART'de zidovudinin yerine başka bir ilaç kullanılması düşünülmelidir. Bu durum, özellikle zidovudin tarafından indüklenen anemi hikayesi olan hastalarda önem kazanacaktır.

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

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Özel popülasyonlarda herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonda herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

## **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

## **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

## **Gebelik dönemi**

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

COMBIVIR, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

Lamivudin ve zidovudin, Antiretroviral Gebelik Kaydında (AGK) gebelik sırasında 11.000 ve doğumdan sonra 13.000 kadında incelenmiştir. AGK'de mevcut olan insanlara yönelik veriler, arka plan oranıyla karşılaştırıldığında, lamivudin ya da zidovudin için majör doğum kusurları riskinde artış göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

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

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

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

Rahimde veya doğuma yakın dönemde nükleozit revers transkriptaz inhibitörlerine (NRTİ) maruz kalan yenidoğanlar ve bebeklerdeki serum laktat düzeylerinde, mitokondriyal işlev bozukluğuna bağlı olabilecek hafif, geçici artışlar bildirilmiştir. Serum laktat düzeyindeki geçici artışların klinik önemi bilinmemektedir. Ayrıca; gelişim geriliği, nöbet ve diğer nörolojik hastalıklar da seyrek olarak bildirilmiştir. Buna karşın, bu olaylarla rahimde ya da doğuma yakın dönemde NRTİ'lere maruz kalma arasında bir nedensellik ilişkisi tanımlanmamıştır. Bu

bulgular, hamile kadınlarda HIV'in vertikal geçişini önlemek amacıyla antiretroviral tedavi kullanımına ilişkin güncel önerileri etkilememelidir.

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

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

#### Mitokondriyal disfonksiyon:

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

#### **Laktasyon dönemi**

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

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

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

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

#### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

COMBIVIR hem lamivudin hem zidovudin içerdiğinden, ağırlık derecesi ve türü bu bileşiklerden herhangi biri ile ilişkili olan aşağıda belirtilen advers reaksiyonların ortaya çıkması beklenebilir. Bu iki bileşiğin eş zamanlı verilmesini takiben, tek başlarına kullanılmalarına göre, ilave bir toksisite bulgusu saptanmamıştır.

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

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

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

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

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

#### **Lamivudin:**

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

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

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

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Hiperlaktatemi  
Çok seyrek: Laktik asidoz

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

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

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın: Öksürme, nazal semptomlar

#### **Gastrointestinal hastalıkları**

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

#### **Hepato-bilier hastalıkları**

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

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü, alopesi  
Seyrek: Anjiyoödem

#### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Eklem ağrısı, kas bozuklukları  
Seyrek: Rabdomiyoliz

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

Yaygın: Halsizlik, kırıklık, ateş

#### **Zidovudin:**

Yetişkin ve adolesanlarda advers reaksiyon profilleri benzerlik gösterir. En şiddetli advers reaksiyonlar (transfüzyon gerektirebilen) anemi, nötropeni ve lökopeniyi içerir. Bu reaksiyonlar daha yüksek dozlarda (1200-1500 mg/gün), ileri HIV hastalığı olan hastalarda (özellikle tedavi öncesi kemik iliğı rezervi yetersiz olan hastalarda) ve özellikle CD4 hücre sayısı  $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastalarda daha sık ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Nötropeni insidansı, zidovudin tedavisinin başlangıcında nötrofil sayısı, hemoglobin ve serum B<sub>12</sub> vitamini düzeyleri düşük olan hastalarda daha yüksek olmuştur.

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

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

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

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın:	Hiperlaktatemi
Seyrek:	Hipoksemi yokluğunda laktik asidoz, iştahsızlık

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

#### **Psikiyatrik hastalıkları**

Seyrek:	Anksiyete ve depresyon
---------	------------------------

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Sersemlik hali
Seyrek:	Uykusuzluk, parestezi, uykululuk hali, zihinsel keskinlikte azalma, konvülsiyonlar

#### **Kardiyak hastalıkları**

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

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Yaygın olmayan:	Dispne
Seyrek:	Öksürük

#### **Gastrointestinal hastalıkları**

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

#### **Hepato-bilier hastalıkları**

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

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

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

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Kas ağrısı  
Yaygın olmayan: Miyopati

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Seyrek: Sık idrara çıkma

### **Üreme sistemi ve memeye ilişkin hastalıkları**

Seyrek: Jinekomasti

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**

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

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

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

COMBIVIR'in aşırı dozda kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Yan etkiler bölümünde listelenmiş istenmeyen etkiler dışında, lamivudin veya zidovudinün akut aşırı dozunu takiben spesifik bir belirti ya da bulgu tanımlanmamıştır. Ölüm meydana gelmemiş ve hastaların tümü iyileşmiştir.

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

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: HIV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlar, kombinasyonlar

ATC Kodu: J05AR01

#### **Etki mekanizması**



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

### **Farmakodinamik etkiler**

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

*In vitro* veriler, M184V gelişimine rağmen antiretroviral rejime lamivudinle devam etmenin rezidüel antiretroviral aktivite sağlayabileceğine işaret etmektedir (büyük ihtimalle viral dayanıklılığın bozulması yoluyla). Bu bulguların klinik açıdan önemi belirlenmemiştir. Mevcut klinik veri sınırlıdır ve uygulama için güvenilir sonuçlara işaret etmemektedir. Yine de, lamivudin tedavisinin devam ettirilmesi yerine duyarlı NRTİ'lerin başlanması tercih edilmelidir. Bu nedenle, M184V mutasyonunun ortaya çıkmasına rağmen lamivudin tedavisine devam kararı sadece başka aktif NRTİ bulunmayan vakalarda düşünülmelidir.

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

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

İki tip çoklu ilaç direnci mutasyonu, AZT'ye ve diğer onaylanmış nükleozit revers transkriptaz inhibitörlerine karşı fenotipik direnç gelişimi ile sonuçlanır. Bunlardan birincisi HIV RT'nin 62, 75, 77, 116 ve 151 numaralı kodonlarında gelişen mutasyonlar, ikincisi ise tipik olarak T69S

mutasyonu ile birlikte aynı konumda ortaya çıkan 6 baz çiftinin insersiyonu ile karakterize edilir. Bu iki çoklu nükleozit direnç mutasyonu gelecekteki tedavi seçeneklerini önemli ölçüde kısıtlamaktadır.

## **Klinik deneyim**

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

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

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

Klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, lamivudin-zidovudin kombinasyonunun daha önce antiretroviral tedavi uygulanmamış bireylerdeki zidovudine karşı dirençli izolatların ortaya çıkmasını geciktirdiğini göstermektedir. Lamivudin ve zidovudin beraberinde ilave antiretroviral tedavisi alan veya almayan, halihazırda M184V mutant virüsü olan hastalarda zidovudin ve stavudine karşı direnç gelişimine sebep olan mutasyonların başlangıcında gecikme görülmektedir (Timidin Analog Mutasyonları; TAM'ler).

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

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

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

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

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

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

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

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

#### Dağılım:

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

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

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

#### Biyotransformasyon:

Lamivudinin metabolizması eliminasyonun minör bir yoldur. 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.

Zidovudin 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) zidovudin metaboliti olarak belirlenmiştir.

#### Eliminasyon:

Lamivudinin eliminasyon yarılanma ömrünün 5 ila 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.

Zidovudin intravenöz yoldan verildiği araştırmalardan elde edilen verilere göre, zidovudin ortalama terminal plazma yarılanma ömrü 1,1 saat ve ortalama sistemik klerensi 1,6 l/sa/kg

olmuştur. Zidovudinin tahmini renal klerensi 0,34 l/sa/kg'dır ve bu durum böbrekler yolu ile eliminasyonda glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyonun rol oynadığını göstermektedir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Yaşlılar:

65 yaşın üzerindeki hastalarda lamivudin ve zidovudin farmakokinetiği henüz çalışılmamıştır.

#### Çocuklar:

5-6 aylıktan büyük çocuklarda zidovudinin farmakokinetik profili yetişkinlerdeki ile benzerdir. Zidovudin bağırsaklardan iyi emilir ve yetişkinlerde ve çocuklarda çalışılan tüm doz seviyelerinde biyoyararlanımı ortalama %65 (%60-74 arasında) olmuştur.  $C_{ss_{maks}}$  seviyeleri, 120 mg (solüsyon içinde)/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı dozunda zidovudin uygulamasını takiben 4,45 mikromolar (1,19 mikrogram/ml) ve 180 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı dozunda zidovudin uygulamasını takiben de 7,7 mikromolar (2,06 mikrogram/ml) bulunmuştur. Çocuklara günde 4 kez 180 mg/m<sup>2</sup> dozunda uygulandığında sağlanan sistemik maruziyet (24 saat EAA 40,0 saat mikromolar veya 10,7 saat mikrogram/ml) ile yetişkinlere günde 6 kez 200 mg dozunda uygulandığında sağlanan maruziyet (40,7 saat mikromolar veya 10,9 saat mikrogram/ml) benzer olmuştur.

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

Genel olarak, pediyatrik hastalarda lamivudinin farmakokinetiği yetişkinlerdekine benzerdir. Bununla birlikte, mutlak biyoyararlanım (yaklaşık olarak %55-65) 12 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda azalmıştır. Ayrıca, daha küçük pediyatrik hastalarda sistemik klerens değerleri daha büyük olmuştur ve bunlar yaş ile birlikte azalırken 12 yaş civarında yetişkin değerlerine ulaşmıştır. Bu farklılıklara bağlı olarak, çocuklarda (3 aylıktan 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 ( $EAA_{0-12}$ ) olacaktır. Son bulgular, diğer yaş gruplarıyla kıyaslandığında, 6 yaşından küçük çocuklarda maruziyetin yaklaşık %30 oranında azalabileceğini göstermektedir. Bu düşüncüyü destekleyecek yeni veriler beklenmektedir. Mevcut veriler lamivudinin bu yaş grubunda daha az etkili olduğunu göstermez.

#### Böbrek yetersizliği:

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

#### Karaciğer yetersizliği:

Sirozlu hastalarda yapılan sınırlı sayıda çalışma, glukuronidasyonunun azalmasına bağlı olarak, karaciğer yetersizliği bulunan hastalarda zidovudin birikimi olabileceğini göstermiştir. Ağır

karaciğer yetersizliği olan hastalara zidovudin verilirken doz ayarlaması yapılması gerekli olabilir.

#### Hamilelik:

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

#### Klinik çalışmalar:

Antiretroviral Gebelik Kaydına (AGK), gebelik sırasında lamivudin maruziyeti olan ve sonrasında canlı doğum gerçekleşen 11.000 rapor iletilmiştir. Bu raporlar; birinci trimester sırasında 4.500'den fazla maruziyet ve ikinci/üçüncü trimester sırasında 7.200'den fazla maruziyetten oluşmaktadır ve birinci ve ikinci/üçüncü trimester için sırasıyla 143 ve 207 doğum kusuru içermektedir. Kusur prevalansı (GA %95) birinci trimesterde %3,1 (%2,6, %3,7) ve ikinci/üçüncü trimesterde %2,9 (%2,5, %3,3) olmuştur. AGK'ye, gebelik sırasında zidovudin maruziyeti olan ve sonrasında canlı doğum gerçekleşen 13.000 rapor iletilmiştir. Bu raporlar; birinci trimester sırasında 4.100'den fazla maruziyet ve ikinci/üçüncü trimester sırasında 9.300'den fazla maruziyetten oluşmaktadır ve birinci ve ikinci/üçüncü trimester için sırasıyla 133 ve 264 doğum kusuru içermektedir. Kusur prevalansı (GA %95) birinci trimesterde %3,2 (%2,7, %3,8) ve ikinci/üçüncü trimesterde %2,8 (%2,5, %3,2) olmuştur. Bu oranlar, takip sistemlerine göre iki popülasyonda bildirilenlerden anlamlı düzeyde daha yüksek değildir (sırasıyla, 100 canlı doğumda 2,72 ve 100 canlı doğumda 4,17). AGK, arka plan oranıyla karşılaştırıldığında, lamivudin ya da zidovudin için majör doğum kusurları riskinde artış göstermemiştir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

#### **Mutajenisite ve karsinojenite:**

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

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

Yapılan bir pilot çalışmada, HIV-1 enfeksiyonunu tedavi etmek için veya anneden çocuğa virüs bulaşmasını engellemek için zidovudin kullanan gebe kadınlar da dahil olmak üzere, zidovudinin yetişkinlerde lökositlerdeki nükleer DNA ile birleştiği gösterilmiştir. Zidovudin, aynı zamanda zidovudin ile tedavi gören annelerden doğan bebeklerin kordon kanındaki lökositlerin DNA'sı ile de birleşmiştir. Maymunlar üzerinde yapılan bir transplasental genotoksikite çalışmasında, insanlardakine eşdeğer maruziyetlerde tek başına zidovudin ile

zidovudin ve lamivudin kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, kombinasyona rahim içinde maruz kalan fetüslerde, tek başına zidovudine maruz kalanlara kıyasla, birçok fetal organa nükleozit analogu-DNA birleşmesi daha yüksek seviyelerde olmuş ve telomer kısalmasının daha fazla olduğuna dair bulgular saptanmıştır. Bu bulguların klinik anlamı bilinmemektedir.

Lamivudin ve zidovudin kombinasyonunun karsinojenik potansiyeli test edilmemiştir.

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

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

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

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

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

### **Reproduktif toksikoloji:**

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

### **Fertilite:**

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

#### Tablet çekirdeği:

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

#### Film kaplama:

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

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

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf Ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

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

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

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

## **8. RUHSAT NUMARASI**

107/88

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 21.06.2000

Ruhsat yenileme tarihi: 22.07.2020

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**