

Combivir™ Film Tablet

Formülü

Combivir™ Film Tablet 150mg lamivudin ve 300mg zidovudin içerir.

Yardımcı maddeler: Titanyum dioksit, polietilen glikol 40, polisorbitat 80.

Farmakolojik Özellikleri

Farmakodinamik özellikleri: Lamivudin ve zidovudin HIV-1 ve HIV-2'nin güçlü ve selektif inhibitörleridir. Hücre kültüründe HIV replikasyonunun inhibisyonunda lamivudinin zidovudin ile yüksek oranda sinerjistik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Her iki aktif madde de intraselüler kinazlar aracılığı ile ardarda 5'-trifosfat'a (TP) metabolize olur. Lamivudin-TP ve zidovudin-TP HIV revers transkriptazın substratı ve kompetitif (yarışmalı) inhibitörleridir. Bununla beraber, esas antiviral etkinlikleri monofosfat formunun viral DNA zincirinin yapısına girerek DNA polimerizasyonunun, dolayısıyla zincirin sonlandırılması ile olur. Lamivudin ve zidovudin trifosfat konak hücredeki DNA polimeraza önemli oranda daha az afinite gösterir. HIV'in lamivudin ve/veya zidovudine *in vitro* duyarlılığı ile tedaviye klinik yanıt arasındaki ilişki araştırılmaktadır. *In vitro* duyarlılık testleri standardize edilmemiştir ve sonuçlar metodolojik faktörlere göre değişebilir. Lamivudin ve zidovudin kombinasyonu HIV-1 viral yükü düşürür ve CD4⁺ hücre sayısını artırır. Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar lamivudin ile zidovudin kombinasyonunun ve lamivudin/zidovudin içeren tedavi rejimlerinin hastalığın ilerleme riskinde ve mortalitede önemli ölçüde azalma ile sonuçlandığını göstermiştir. Tek başına zidovudin ve lamivudin tedavisi, maruz kaldıkları nükleozid analoguna *in vitro* duyarlılığı azalmış HIV klinik izolatları ile sonuçlanır. Bununla birlikte, *in vitro* çalışmalar zidovudine dirençli virüs izolatlarının aynı zamanda lamivudine de direnç kazandığında, zidovudine duyarlı hale gelebileceğini göstermiştir. Bunun dışında, antiretroviral tedavi almamış hastalarda lamivudin ve zidovudin kombinasyonunun zidovudine direnç gelişimini geciktirdiğini gösteren *in vivo* klinik bulgular da mevcuttur. *Maruz kalma sonrası profilaksi:* Uluslararası alanda da tanınan rehber merkezler (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi-Haziran,1998) kazara meydana gelebilecek, içinde HIV ile enfekte kan olan iğne yaralanmalarında Retrovir ile Epivir kombinasyonunun çabuk bir şekilde (1-2 saat içinde) hastaya uygulanmasını önermektedirler. Riskin arttığı durumlarda rejim tedavisi bir proteaz inhibitörü de içermelidir. Antiretroviral profilaksisine 4 hafta devam edilmesi önerilmektedir. Maruz kalma sonrası profilaksi ile ilgili kontrollü bir klinik çalışma yapılmamıştır ve bunu destekleyen bilgi sınırlıdır. Antiretrovirallerle yapılan çabuk tedaviye rağmen hala serokonversiyon gelişebilmektedir.

Farmakokinetik özellikleri: *Emilim:* Lamivudin ve zidovudin mide-bağırsak kanalından iyi absorplanır. Yetişkinlerde, oral yoldan alınan lamivudinin ortalama biyoyararlanımı %80-85, zidovudinin ise %60-70 arasındadır. Yapılan çalışmalarda yiyeceklerin Combivir emilimi üzerine bir etkisi olmadığı

TM: Combivir GlaxoSmithKline şirketler grubunun tescilli markasıdır.

gösterilmiştir. Combivir yiyecek ile ya da aç karnına alınabilir. *Dağılım:* Lamivudin ve zidovudin ile yapılan intravenöz çalışmalarda ortalama dağılım hacminin 1.3 ve 1.6 l/kg olduğu gösterilmiştir. Lamivudin terapötik dozun üzerinde bir doğrusal farmakokinetik sergilemiş ve başlıca plazma proteini olan albumine sınırlı bağlanma (*in vitro* olarak %36'dan az serum albumini) göstermiştir. Zidovudin için plazma proteinlerine bağlanma %34-%38 arasındadır. Bağlanma bölgesinde diğer medikal ürünlerle etkileşimler Combivir için beklenmemektedir.

Çeşitli veriler lamivudin ve zidovudinin santral sinir sistemine geçtiğini ve beyin-omurilik sıvısına (BOS) ulaştığını göstermiştir. Oral yoldan uygulamanın ardından 2-4 saat sonra lamivudin ve zidovudinin ortalama BOS/serum konsantrasyonları sırayla yaklaşık 0.12 ve 0.5'tir. Lamivudin için penetrasyonunun gerçek büyüklüğü veya bunun klinik etkinlikle ilişkisi bilinmemektedir. *Metabolizma:* Lamivudinin metabolizması eliminasyonun kısa bir yoludur. Lamivudin bilhassa değişmemiş ilaç şeklinde renal yoldan temizlenir. Lamivudin ile metabolik ilaç etkileşmesi ihtimali, plazma proteinlerine düşük oranda bağlanma ve karaciğerde metabolizasyonun önemsiz olması (%5-10) nedeni ile düşüktür. Zidovudinin plazma ve idrardaki başlıca metaboliti 5'-glukoroniddir ve uygulanan dozun renal yoldan atılan yaklaşık %50-80'ine karşılık gelir. İntravenöz uygulamanın ardından 3'-amino-3'deoksitimidin (AMT) de zidovudinin metaboliti olarak belirlenmiştir.

Eliminasyon: Lamivudinin gözlenmiş eliminasyon yarılanma ömrü 5-7 saattir. Lamivudinin ortalama sistemik klerensi 0.32 l/sa/kg'dır ve organik katyonik transport sistemi kullanarak öncelikle renal klerens (%70'den fazlası) ile elimine olur. Zidovudinin intravenöz yoldan verildiği araştırmalardan elde edilen verilere göre, zidovudinin ortalama terminal plazma yarılanma ömrü 1.1 saat ve ortalama sistemik klerensi 1.6 l/sa/kg'dır. Zidovudinin tahmini renal klerensi 0.34 l/sa/kg'dır ve bu böbrekler yolu ile eliminasyonda glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyonun rol oynadığını göstermektedir.

Böbrek yetmezliği: Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda yapılan çalışmalar, azalan renal klerense göre lamivudin eliminasyonunun böbrek yetmezliğinde etkileneceğini göstermiştir. Kreatinin klerensi 50ml/dakikanın altında olan hastalarda doz azaltılmalıdır. İleri derecede böbrek bozukluğu bulunan hastalarda zidovudin konsantrasyonları yükselir. *Karaciğer yetmezliği:* Sirozlu hastalardan yapılan sınırlı sayıda çalışma glukuronidasyonunun azalmasına bağlı karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda zidovudin birikimi olabileceğini göstermiştir. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalara zidovudin verilirken doz ayarlaması yapılması gerekli olabilir. *Yaşlılar:* 65 yaşın üzerindeki hastalarda lamivudin ve zidovudin farmakokinetiği henüz çalışılmamıştır.

Hamilelik: Hamilelerdeki lamivudin ve zidovudin farmakokinetiği hamile olmayan erişkinlerdekine benzerdir. İnsanlarda pasif bulaşmayla plasentaya geçen lamivudin ile doğumda yenidoğanın serumunda ölçülen lamivudin konsantrasyonları, maternal serumdaki ve kordon serumundaki ile benzerdir. Zidovudin plazmada ölçülmüştür ve lamivudin için gözlenenlerle aynı sonuçları vermiştir.

Endikasyonları

Combivir, HIV ile enfekte yetişkinlerin ve 12 yaşın üzerindeki çocukların tedavisinde endikedir.

Kontrendikasyonları

Zidovudin, lamivudin veya preparatın içindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde Combivir kullanımı kontrendikedir.

Çok düşük nötrofil sayısı ($<0.75 \times 10^9/l$) ya da çok düşük hemoglobin seviyeleri (<7.5 g/dl ya da 4.65 mmol/l) olan hastalarda zidovudin kullanımı kontrendikedir. Bu nedenle, bu hastalarda Combivir kullanımı da kontrendikedir (Bkz. Uyarılar/Önlemler).

Uyarılar/Önlemler

Bu bölüm, hem lamivudin hem zidovudin ile ilgili özel uyarı ve önlemler içermektedir. Combivir kombinasyonu ile ilgili ilave uyarı ve önlem bulunmamaktadır. Doz ayarlanması gereken durumlarda lamivudin ve zidovudinin ayrı preparatlarının kullanılması önerilmektedir. Bu gibi durumlarda hekim, ilaçların kendi kullanma talimatlarına başvurmalıdır. Hastalar Combivir ile beraber aldıkları diğer tedaviler hakkında da uyarılmalıdırlar (Bkz. İlaç etkileşimleri). Hastalar, Combivir dahil, güncel antiretroviral ajanlarla tedavinin HIV hastalığının cinsel temas ya da kan aracılığı ile diğer kişilere bulaşması riskini önlediğinin kanıtlanmadığı konusunda uyarılmalıdır. Uygun önlemlerin alınması sürdürülmelidir. Combivir ya da diğer antiretroviral tedavilerden birini alan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV hastalığının diğer komplikasyonları ilerlemeye devam edebilir. Bu nedenle, hastalar HIV enfeksiyonunun tedavisinde deneyimli doktorlar tarafından yakın klinik gözlem altında tutulmalıdır.

Hematolojik Advers Reaksiyonlar: Zidovudin alan hastalarda anemi, nötropeni ve lökopeni (genellikle nötropeniye ikincil olarak) gelişmesi beklenebilir. Bu durum, tedavi öncesi kemik iliği rezervi çok az olan ilerlemiş HIV hastalığı bulunan hastalarda yüksek dozlarda zidovudin (1200-1500mg/gün) alımıyla daha sık görülmektedir (Bkz. Yan Etkiler). Bu nedenle, Combivir alan hastalarda hematolojik parametreler dikkatle izlenmelidir (Bkz. Kontrendikasyonları). Bu hematolojik etkiler tedavi başladıktan sonra dört-altı haftadan önce görülmez. İlerlemiş semptomatik HIV hastalığı olan hastalarda, genellikle, tedavinin ilk üç ayı için en az her iki haftada bir, bundan sonra en az ayda bir kan testlerinin yapılması önerilir. HIV hastalığının erken dönemlerindeki hastalarda hematolojik advers reaksiyonlar sık değildir. Hastanın genel durumuna bağlı olarak, kan testleri daha az sıklıkla, örneğin bir-üç ayda bir yapılabilir. Combivir tedavisi sırasında şiddetli anemi ya da kemik iliği baskılanması meydana gelen ya da daha önceden kemik iliği baskılanması görülen, örneğin hemoglobin sayısı < 9 g/dl (5.59 mmol/l) ya da nötrofil sayısı $<1.0 \times 10^9/l$ olan hastalarda ilave olarak zidovudinin doz ayarlanması gerekebilir. Bu durumda Combivir için doz ayarlaması yapılamayacağından, zidovudin ve lamivudinin ayrı ayrı preparatları kullanılmalıdır (Bkz. Kontrendikasyonlar).

Çocuklar: Combivir 12 yaşın altındaki çocuklarda, çocukların ağırlığına göre uygun doz azaltılması yapılamadığından kullanılmamalıdır.

Pankreatit: Lamivudin ve zidovudin ile tedavi edilen hastalarda nadiren pankreatit vakaları meydana gelmiştir. Bununla beraber, bu vakaların tıbbi ürünlerle tedavi nedeni ile mi, yoksa HIV hastalığının altında yatan sebeplerinden mi olduğu açık değildir. Hastada karın ağrısı, bulantı, kusma ve yükselen biyokimyasal göstergelerin (marker'ların) gelişmesi pankreatit gelişimini düşündürmelidir. Pankreatit tanısı ekarte edilinceye kadar Combivir tedavisi derhal kesilmelidir.

Laktik Asidozis/Steatozlu Ağır Hepatomegali: HIV enfeksiyonu tedavisinde zidovudin ve lamivudin içeren kombine veya tek kullanılan antiretroviral nükleozid analogları ile tedavi edilen hastalarda fatal vakaları da içine alan laktik asidoz ve steatozlu ağır hepatomegali olguları bulunmaktadır. Bu vakaların çoğu kadınlarda görülmüştür. Herhangi bir hastaya Combivir verilirken karaciğer hastalığı için bilinen riskleri hakkında gerekli uyarı yapılmalıdır. Laktik asidoz veya karaciğer toksisitesini düşündüren klinik ve laboratuvar bulguları gelişen hastalarda Combivir tedavisine ara verilmelidir.

Aynı zamanda Hepatit B ile enfekte hastalar: Lamivudinün klinik çalışmalarda ve pazarda kullanımının ardından kronik HBV hastalığı olan bazı hastalarda lamivudinün kesilmesine bağlı olarak rekürren hepatit vakaları görülmüştür. Bu dekompanse karaciğer hastalığı bulunan hastalarda ciddi sonuçlara neden olabilir. Eğer aynı zamanda HBV enfeksiyonu olan bir hastada Combivir kullanımına ara verilecekse hastanın karaciğer fonksiyon testleri ve HBV replikasyon göstergeleri periyodik olarak izlenmelidir.

Araç ve makine kullanma becerisi üzerine etkileri: Lamivudin ve zidovudinün araç ve makine kullanma becerisi üzerine etkilerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Üstelik, lamivudin ve zidovudinün yalnız farmakolojik özelliklerine dayanarak bu gibi aktivitelere etkinliği tahmin edilememektedir. Buna karşılık, hastanın araç ve makine kullanma becerisi dikkate alınırken hastanın klinik durumu ve lamivudin ile zidovudinün yan etki profili akılda bulundurulmalıdır.

Gebelik ve emzirme döneminde kullanımı: Gebelik kategorisi C. Lamivudinün insan gebeliğindeki güvenilirliği ispatlanmamıştır. Hamile kadınlarda zidovudin kullanımı ve bunun ardından yenidoğan bebeğin zidovudin ile tedavisinin maternal-fetal HIV geçiş oranını azalttığı gösterilmiştir. Buna benzer veriler lamivudin için yoktur. Her iki ilacın da plasentayı geçtiği gösterilmiştir. Gebeliğin ilk üç ayı sırasında Combivir kullanımı anneye olası yararlarının fetüse olan muhtemel risklere ağır basmaması durumunda önerilmemektedir. Bununla beraber, gebelikleri süresince Combivir kullanacağı düşünülen hastalar bu bilgilerden haberdar edilmelidirler. *Emzirme:* Bazı sağlık uzmanları HIV ile enfekte kadınların HIV geçişini önlemek amacı ile hiçbir koşulda bebeklerini emzirmemelerini önermektedir. Lamivudin ve zidovudinün insanda sütte bulunan konsantrasyonları serumdakine yakındır. Lamivudin, zidovudin ve HIV virüsünün süte geçtiği bilindiği için Combivir alan annelerin bebeklerini emzirmemeleri önerilir.

Yan Etkiler/Advers Etkiler

Lamivudin ve zidovudinin HIV hastalığının tedavisinde ayrı ayrı ya da kombine olarak kullanımları sırasında çeşitli istenmeyen olaylar bildirilmiştir. Bu istenmeyen olayların çoğunun lamivudin, zidovudin ya da HIV hastalığının tedavisinde çok fazla kullanılan tıbbi ürünlere bağlı olarak mı, yoksa hastalığın altta yatan sebeplerinden mi kaynaklandığı belli değildir. Combivir, hem lamivudin hem zidovudin içerdiğinden karşılaşılan aşağıda belirtilen advers reaksiyonların tip ve şiddetinin, bileşenlerin herhangi biri ile ilişkili olabileceği beklenebilir. Bu iki bileşiğin aynı anda verilmesi durumunda tek başlarına kullanımlarına göre ilave bir toksisite bulgusu bulunmamaktadır.

Lamivudin:

Gastrointestinal Sistem: Bulantı, kusma, diyare, üst karın bölgesinde ağrı

Hematolojik: Anemi, nötropeni ve trombositopeni

Karaciğer/Pankreas: Karaciğer enzimlerinde (AST, ALT) geçici yükselmeler ve serum amilazda yükselmeler . Tedavi ile ilişkisi kesin olmayan pankreatit.

İskelet/Kas : Artralji, nadiren rabdomiyolizi de içeren kas hastalıkları

Nörolojik: Baş ağrısı , parestezi. Tedavi ile ilişkisi kesin olmamasına rağmen periferik nöropati bildirilmiştir.

Deri: Döküntü, alopesi

Diğer: Yorgunluk, kırıklık hissi, ateş

Zidovudin:

Kardiyovasküler: Kardiyomiyopati

Gastrointestinal Sistem: Bulantı, kusma, ağız mukozasında renk değişikliği, karın ağrısı, hazımsızlık, anoreksi, diyare, karın şişkinliği

Hematolojik: Anemi (transfüzyon gerekebilir), nötropeni, lökopeni. Bu istenmeyen olayların görülme sıklığı, yüksek dozlarda Combivir kullanan hastalarda (1200-1500 mg/gün), ilerlemiş HIV hastalığı bulunanlarda (özellikle tedaviden önce zayıf kemik iliği rezervi durumunda) ve daha çok CD₄+ hücre sayısı 100/mm³'ün altında olan hastalarda daha fazladır. Bu durumda doz ayarlaması ya da tedavinin kesilmesi gerekli olabilir (Bkz. Uyarılar ve Önlemler). Zidovudin tedavisine başlandığında, nötrofil sayıları, hemoglobin seviyeleri ve serumdaki B₁₂ vitamini seviyeleri düşük olan hastalarda da nötropeni insidansı artar. Trombositopeni, kemik iliği hipoplazisi ile pansitopeni

Karaciğer/Pankreas: Steatoz ile beraber şiddetli hepatomegali gibi karaciğer rahatsızlıkları, karaciğer enzimleri ve bilirubin kandaki düzeylerinde artış olan karaciğer hastalıkları, pankreatit

Metabolik/Endokrin: Hipoksemi olmadan laktik asidoz

İskelet/Kas: Miyalji, miyopati

Nörolojik/Psikiyatri: Baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, parestezi, mental yetkinlik kaybı , konvülsiyonlar, anksiyete, depresyon

Solunum Sistemi: Dispne, öksürük

Deri: Tırnak ve deride renk değişikliği, döküntü, kaşıntı, terleme

Diğer: Sık idrara çıkma, tad almada bozukluk, ateş, keyifsizlik hali, genel ağrı, titreme, göğüs ağrısı, influenza benzeri semptomlar, jinekomasti, asteni.

İlaç Etkileşmeleri ve Diğer Etkileşmeler

Combivir, lamivudin ve zidovudin içerdiğinden bu ilaçların tek başına kullanımlarında belirtilmiş olan ilaç etkileşmeleri Combivir kullanımında da meydana gelebilir. Aşağıda sıralanmış olan etkileşmeler çok ayrıntılı olarak değerlendirilmemiştir; ancak uygulamada dikkat edilmesi gereken tıbbi ürünlere örnek oluşturmaktadır.

Lamivudin ile ilgili etkileşmeler: Lamivudinin metabolik etkileşim ihtimali sınırlı oranda metabolize olmasına ve plazma proteinlerine bağlanmasına, ve hemen hemen tamamen değişmemiş lamivudin olarak renal eliminasyon ile atılması nedeniyle düşüktür. Lamivudin öncelikle aktif organik katyonik sekresyonla elimine edilir. İlaç etkileşimleri ihtimali, örneğin trimetoprim gibi, ana eliminasyon yolu özellikle organik katyonik transport sistem aracılığı ile aktif renal sekresyon olan tıbbi ürünler ve lamivudin aynı zamanda uygulandığında düşünülmelidir. Diğer aktif maddeler (örneğin; ranitidin, simetidin) bu mekanizmanın sadece bir kısmında elimine edilirler ve lamivudin ile etkileşimleri gösterilmemiştir. Öncelikle aktif organik anyonik yolla veya glomerüler filtrasyon ile atıldığı gösterilen aktif maddelerin, lamivudin ile klinik olarak önemli etkileşimleri yoktur.

Trimetoprim: Trimetoprim/sülfametoksazol 160mg/800mg uygulanması trimetoprim içeriği nedeniyle lamivudin plazma seviyesinde %40'a yakın bir artışa neden olur. Bununla birlikte, hastada renal yetmezlik yoksa, iki ilacın birarada verilmesi durumunda lamivudin doz ayarlaması gerekmez. Lamivudin, trimetoprim veya sülfametoksazol farmakokinetiği üzerinde etkili değildir. *Pneumocystis carinii* pnömonisi ve toksoplazmozis tedavisi için yüksek dozda ko-trimoksazol ile lamivudinin beraber uygulanmasının etkisi araştırılmamıştır.

Zalsitabin: Lamivudin, zalsitabinin hücre içi fosforilasyonunu her iki tıbbi üründe birlikte uygulandığında inhibe edebilir. Bu nedenle Combivir'in zalsitabin ile kombinasyon olarak kullanılması önerilmemektedir.

Zidovudin ile ilgili etkileşmeler: Zidovudin öncelikle hepatik konjugasyonla inaktif glukuronidasyona uğramış metabolitler şeklinde atılır. Herşeyden önce hepatik metabolizmada glukuronidasyonla atılan aktif maddeler zidovudin metabolizması üzerinde inhibe edici etkiye sahip olabilirler.

Lamivudin : Lamivudin ile zidovudin birlikte uygulandığında zidovudinin maruz kalma etkisinde %13 ve ortalama plazma seviyelerinde %28'e yakın bir yükselme gözlenir. Bununla birlikte zidovudine maruz kalmada (EAA) önemli bir değişme olmaz. Zidovudinin lamivudinin farmakokinetiği üzerine etkisi yoktur.

Fenitoin: Zidovudin alan bazı hastalarda fenitoin kan seviyelerinin düştüğü bildirilmiş olmakla beraber, bir hastada yüksek seviyeler kaydedilmiştir. Bu gözlemler Combivir ve fenitoin alan hastalarda fenitoin konsantrasyonlarının dikkatle izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Probenesid: Sınırlı sayıda araştırma probenesidin zidovudinin glukuronidasyonunu azaltarak plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alanı (EAA) ve ortalama yarılanma ömrünü artırdığını göstermektedir.

Probenesid mevcudiyetinde glukuronid metabolitinin (ve muhtemelen zidovudinin kendisinin) böbrek yoluyla atılımı azalır.

Ribavirin: Nükleozid analogu ribavirin zidovudinin *in vitro* antiviral etkinliğini antagonize eder ve bu tıbbi ürünün Combivir ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Rifampisin: Sınırlı sayıda araştırma zidovudin ve rifampisinin birarada kullanılmasının zidovudine ait EAA değerini %48±%34 arasında düşürdüğünü göstermektedir. Bununla birlikte bunun klinik olarak anlamı bilinmemektedir.

Stavudin: Zidovudin, zalsitabinin hücre içi fosforilasyonunu her iki tıbbi üründe birlikte uygulandığında inhibe edebilir. Bu nedenle Combivir'in zalsitabin ile kombinasyon olarak kullanılması önerilmemektedir.

Diğer: Aspirin, kodein, morfin, metadon, indometazin, ketoprofen, naproksen, oksazepam, lorazepam, simetidin, klofibrat, dapson ve izopronozin (dahil ama bunlarla sınırlı değil) gibi diğer tıbbi ürünler, glukuronidasyonu yarışmalı şekilde inhibe ederek veya hepatik mikrozomal metabolizmayı direkt olarak inhibe ederek zidovudin metabolizmasını değiştirebilir. Bu tip tıbbi ürünler, özellikle kronik tedavide Combivir ile kombine olarak kullanılmadan önce etkileşim ihtimalleri dikkate alınmalıdır. Özellikle akut tedavide potansiyel olarak nefrotoksik ya da kemik iliği baskılayıcı tıbbi ürünlerle (örneğin sistemik pentamidin, dapson, primetamin, ko-trimoksazol, amfoterisin, flusitozin, gansiklovir, interferon, vinkristin, vinblastin ve doksorubisin gibi) birlikte uygulama, zidovudinin yan etki riskini de artırabilir. Combivir'in bu ilaçlardan herhangi biri ile beraber uygulanması gerekli ise renal fonksiyonun ve hematolojik parametrelerin izlenmesine daha fazla dikkat gösterilmeli ve gerekirse bir ya da daha fazla ilacın dozu azaltılmalıdır. Combivir alan bazı hastalar fırsatçı enfeksiyon geçirmeye devam edebileceğinden Combivir tedavisi sırasında profilaktik antimikrobiyal tedavi de dikkate alınmalıdır. Bu tip profilaksi, ko-trimoksazol, aerosol halinde pentamidin, primetamin ve asiklovir içermektedir. Klinik araştırmalardan elde edilen sınırlı veriler bu ilaçların zidovudine bağlı advers reaksiyon riskini anlamlı derecede artırmadığını göstermektedir.

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE HEKİMİNİZE BAŞVURUNUZ.

Kullanım Şekli ve Dozu

(Hekim tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde)

Combivir tedavisine HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlanmalıdır. Combivir'in önerilen dozu günde iki kez bir tablettir. Combivir yiyecek ile beraber ya da aç karnına alınabilir. Combivir'in aktif bileşenlerinden birinin (lamivudin veya zidovudin) tedavisini kesmek ya da Combivir'in dozunu azaltmak gerekli ise lamivudinin (Epivir™) ve zidovudinin (Retrovir™) ayrı ayrı tablet/kapsül ve oral solüsyon formları kullanılabilir.

Böbrek yetmezliği: Kreatinin klerensi \leq 50ml/dak. olan kişilerde lamivudin için doz ayarlaması gereklidir. Bu nedenle bu tip hastalara lamivudin ve zidovudinin ayrı ayrı preparatlarının uygulanması önerilmektedir. *Karaciğer yetmezliği:* Hepatik yetmezliği olan hastalarda zidovudin için doz ayarlaması gerekebilir (Bkz. Farmakokinetik Özellikler). Bu nedenle ciddi hepatik yetmezliği olan hastalara zidovudin ve lamivudin preparatlarının ayrı ayrı uygulanması önerilir. *Hematolojik advers reaksiyonları olan hastalarda doz*

ayarlanması: 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. Kontrendikasyonlar/Uyarılar ve Önlemler). Combivir ile doz ayarlaması mümkün olmadığından, lamivudin ve zidovudinin ayrı ayrı preparatları kullanılmalıdır. *Yaşlılar:* Combivir'in yaşlılarda kullanımı ile ilgili özel bir veri bulunmamaktadır. Bununla beraber, bu yaş grubundaki hastalara, yaşa bağlı olarak meydana gelebilecek böbrek fonksiyonlardaki azalmalar ve hematolojik parametrelerdeki değişiklikler nedeni ile, özel bakım gösterilmesi önerilmektedir.

Aşırı Dozaj

Combivir'in aşırı dozda alınması ile ilgili bilgi sınırlıdır. Yan etkiler bölümünde listelenmiş istenmeyen etkileri dışında lamivudin veya zidovudinin akut aşırı dozunu takiben spesifik bir belirti ya da semptom tanımlanmamıştır. Ölüm meydana gelmemiş ve hastaların tümü iyileşmiştir. İlacın aşırı dozda alınması durumunda hasta toksisite bulguları açısından izlenmelidir (Bkz. Yan Etkiler/Advers Etkiler) ve gerekli ise standart destekleyici tedaviler uygulanmalıdır. Lamivudin diyaliz edilebildiği için aşırı dozun tedavisinde, sürekli hemodiyaliz kullanılabilir bu konuda çalışma yapılmamıştır. Hemodiyaliz ve peritoneal diyalizin zidovudinin eliminasyonu üzerine sınırlı etkisi olduğu görülmektedir; ancak, glukuronid metabolitinin eliminasyonu artar. Detaylı bilgi için uzmanlar lamivudin ve zidovudinin ayrı ayrı kullanma talimatlarına müracaat etmelidirler.

Saklama Koşulları

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Ticari Takdim Şekli ve Ambalaj Muhtevası

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

Ruhsat Sahibinin İsim ve Adresi: GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş., 1.Levent/ İstanbul.

Ruhsat Tarih ve Numarası: 21.06.2000-107/88

Üretim Yeri İsim ve Adresi: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Polonya.

Reçete ile satılır.

Prospektüs onay tarihi: 25.08.2006



© GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş.

9605 JO

06/28.01.04/03/C