

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Combivir 150 mg/300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 150 mg ламивудин (lamivudine) и 300 mg зидовудин (zidovudine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до почти бели филмирани таблетки, с формата на капсула, делителна черта и гравирани надпис "GXFC3" на двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Combivir е показан за комбинирано антиретровирусно лечение на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (Human Immunodeficiency Virus-HIV) (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на HIV инфекцията.

Combivir може да се приема с или без храна.

С цел осигуряване прилагането на цялата доза най-добре е таблетката(ите) да се поглъщат без да се разтрошават. При пациентите, които не могат да поглъщат таблетки, таблетките може да се разтрошават и да бъдат добавяни към малко количество полутвърда храна или течност, като всичко това трябва да бъде прието незабавно (вж. точка 5.2).

Възрастни и юноши с тегло най-малко 30 kg: препоръчителната доза Combivir е една таблетка два пъти дневно.

Деца с тегло между 21 kg и 30 kg: препоръчителната доза Combivir е половин таблетка сутрин и една цяла таблетка вечер.

Деца с тегло от 14 kg до 21 kg: Препоръчителната доза Combivir е половин таблетка два пъти дневно.

Схемата на приложение при деца с тегло 14-30 kg се базира основно на фармакокинетичното моделиране и е подкрепена от данните от клинични изпитвания, при които са използвани отделните съставки ламивудин и зидовудин. Може да настъпи фармакокинетична свръхекспозиция на зидовудин и това дава основание за внимателно проследяване на безопасността при тези пациенти. Ако при пациенти с тегло от 21-30 kg се появи стомашно-чревна непоносимост, като опит за подобряване на поносимостта може да се използва алтернативна схема с прием на половин таблетка три пъти дневно.

Не се препоръчва употребата на Combivir при деца с тегло под 14 kg, тъй като не може да се направи подходяща корекция на дозата в съответствие с телесното тегло на детето. При такива пациенти лекарствените продукти, съдържащи ламивудин и зидовудин трябва да бъдат използвани поотделно, съгласно препоръките за предписване и дозиране на тези продукти. За тези пациенти и за пациенти, които не могат да преглъщат таблетките, съществуват ламивудин и зидовудин под формата на перорални разтвори.

В случаите, при които се налага лечението с една от активните съставки на Combivir да се прекрати или да се намали дозата, съществуват отделни препарати на ламивудин и зидовудин под формата на таблетки/капсули и перорални разтвори.

Бъбречно увреждане: Концентрациите на ламивудин и зидовудин се повишават при пациенти с бъбречно увреждане поради намаления клирънс. Поради тази причина се препоръчва, пациентите с намалена бъбречна функция (креатининов клирънс ≤ 50 ml/min), при които е необходима промяна на дозата, да приемат ламивудин и зидовудин поотделно. Лекарите трябва да направят справка в информацията за предписване на тези лекарствени продукти.

Чернодробно увреждане: Ограничените данни при пациенти с цироза предполагат, че при пациентите с чернодробно увреждане може да се наблюдава акумулиране на зидовудин, дължащо се на намалено глюкурониране. Данните, получени при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, показват че фармакокинетиката на ламивудин не се повлиява значително от чернодробната дисфункция. Въпреки това, тъй като може да се наложи промяна на дозата на зидовудин, при пациенти с тежко чернодробно нарушение се препоръчва ламивудин и зидовудин да се приемат поотделно. Лекарите трябва да направят справка в информацията за предписване на тези лекарствени продукти.

Адаптиране на дозата при пациенти с нежелани хематологични реакции: Може да се наложи промяна на дозата на зидовудин, ако нивото на хемоглобина се понижи под 9 g/dl или 5,59 mmol/l, или ако броят на неутрофилите спадне под $1,0 \times 10^9/l$ (вж. точки 4.3 и 4.4). Тъй като не е възможно такова адаптиране на дозировката при Combivir, трябва да се използват продуктите, съдържащи ламивудин и зидовудин поотделно. За тези лекарствени продукти лекарите трябва да направят справка с информацията за тяхното предписване.

Дозиране при пациенти в напреднала възраст: Няма специфични данни, но при тази възрастова група се препоръчва специално внимание поради свързаните с възрастта промени, като намалена бъбречна функция и промени в хематологичните показатели.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Зидовудин е противопоказан при пациенти с абнормално нисък брой неутрофили ($< 0,75 \times 10^9/l$) или с абнормално ниска нива на хемоглобина ($< 7,5$ g/dl или 4,65 mmol/l). Следователно Combivir е противопоказан при тези пациенти (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

В този раздел са включени специалните предупреждения и специалните предпазни мерки за употреба, отнасящи се както до ламивудин, така и до зидовудин. Няма допълнителни предпазни мерки или предупреждения за комбинирания продукт Combivir.

При необходимост от промяна в дозата, се препоръчва ламивудин и зидовудин да се използват като отделни лекарствени продукти (вж. точка 4.2). В тези случаи лекарят трябва да направи справка с лекарствената информация за всеки един от тях.

Едновременната употреба на ставудин и зидовудин трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Опортюнистични инфекции: Пациентите, приемащи Combivir или друга антиретровирусна терапия, могат да продължават да развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Поради тази причина пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на HIV инфекцията.

Хематологични нежелани лекарствени реакции : При пациентите, лекувани със зидовудин, може да се развият анемия, неутропения и левкопения (обикновено вторично в резултат на неутропенията). Най-често тези нежелани ефекти се описват при прием на високи дози зидовудин (1200-1500 mg/24 h) и при пациенти, които преди лечението са били с малък костномозъчен резерв, особено в напреднал стадий на HIV болестта. По тази причина, по време на лечение с Combivir, трябва внимателно да се проследяват хематологичните показатели (вж. точка 4.3). Тези хематологични ефекти обикновено не се наблюдават по-рано от четири до шест седмици от началото на лечението. При пациенти с напреднало симптоматично HIV заболяване, обикновено се препоръчва провеждането на кръвни изследвания най-малко на всеки две седмици през първите три месеца на лечението и най-малко един път месечно след това.

При пациентите с начално HIV заболяване нежеланите хематологични реакции не са чести. В зависимост от общото състояние на пациента, кръвните изследвания може да се провеждат по-рядко, например на всеки един до три месеца. Също така, може да се наложи промяна на дозировката на зидовудин, при поява на тежка анемия или миелосупресия по време на лечението с Combivir, или при пациенти с налична преди лечението компроментирана костномозъчна функция, напр. хемоглобин < 9 g/dl (5,59 mmol/l) или брой на неутрофилите < $1,0 \times 10^9/l$ (вж. точка 4.2). Тъй като не е възможно адаптиране на дозировката на Combivir, трябва да се използват ламивудин и зидовудин като отделни лекарствени продукти. За тези продукти лекарите трябва да направят справка с информацията за тяхното предписване.

Панкреатит: Случаи на развитие на панкреатит при пациенти, лекувани с ламивудин и зидовудин, са наблюдавани рядко. Не е ясно обаче дали тези случаи се дължат на антиретровирусното лечение или на основното заболяване. Лечението с Combivir трябва да се преустанови незабавно при поява на клинични симптоми или лабораторни данни, предполагащи панкреатит.

Лактатна ацидоза: При приложение на зидовудин са съобщавани случаи на лактатна ацидоза, придружена обикновено от хепатомегалия и чернодробна стеатоза. Ранните симптоми (симптоматична хиперлактатемия) включват доброкачествени симптоми от страна на гастроинтестиналния тракт (гадене, повръщане и коремна болка), общо неразположение, загуба на апетит, загуба на тегло, респираторни симптоми (учестено и/или дълбоко дишане) или неврологични симптоми (включително двигателна слабост).

Лактатната ацидоза е свързана с висока смъртност и може да бъде придружена от панкреатит, чернодробна или бъбречна недостатъчност.

Лактатната ацидоза обикновено се наблюдава след няколко месеца лечение.

Лечението със зидовудин трябва да се прекрати при установяване на симптоматична хиперлактатемия и метаболитна/лактатна ацидоза, прогресивна хепатомегалия или бързо покачване на нивата на аминотрансферазите.

Зидовудин трябва да се прилага с повишено внимание при всички пациенти (особено при жени със затлъстяване) с хепатомегалия, хепатит или други известни рискови фактори за развитие на чернодробно заболяване и чернодробна стеатоза (включително някои лекарствени продукти и алкохол). Пациентите, коинфектирани с хепатит С и лекувани с алфа интерферон и рибавирин, могат да представляват група със специфичен риск.

Пациентите с повишен риск е необходимо да се проследяват внимателно.

Митохондриална дисфункция след експозиция in utero: Нуклеозидните и нуклеотидните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV отрицателни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са били изложени на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те са се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са били преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези открития трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е било изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични находки. Тези открития не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Липоатрофия: Лечението със зидовудин се свързва със загуба на подкожна мастна тъкан, което се свързва с митохондриална токсичност. Честотата и тежестта на липоатрофията са свързани с кумулативната експозиция. Тази загуба на мастна тъкан, която е най-видима по лицето, крайниците и хълбоците, може да не е обратима при преминаване към терапия без зидовудин. Пациентите трябва да се оценяват редовно за признаци на липоатрофия по време на терапия със зидовудин и продукти, съдържащи зидовудин (Combivir и Trizivir). При съмнение за развитие на липоатрофия трябва да се назначи алтернативно лечение.

Тегло и метаболитни параметри: По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Синдром на имунната реактивация: В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имуноен дефицит, може да се появи възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични патогени и това да причини сериозно влошаване на клиничното състояние или отежняване на симптомите. Обикновено такива реакции са били наблюдавани през първите няколко седмици или месеци от започването на комбинираната антиретровирусна терапия (CART). Такива примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (често наричана PCP). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се назначава лечение. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението.

Чернодробно заболяване: В случаите, при които ламивудин се прилага едновременно за лечение на HIV и инфекции, причинени от вируса на хепатит В (HBV), допълнителна информация за приложението на ламивудин при лечение на хепатит В инфекцията е налична в кратката характеристика на продукта Zeffix.

Не е установена безопасността и ефикасността на зидовудин при пациенти със съпътстващо значително увреждане на чернодробната функция.

Пациентите с хроничен хепатит В или С, и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са с повишен риск за тежки и потенциално фатални нежелани ефекти от страна на черния дроб. В случай че се прилага едновременно противовирусно лечение на хепатит В и С, моля, потърсете също съответна информация за лекарствените продукти, които се използват.

Преустановяване на приема на Combivir при пациенти, ко-инфектирани с вируса на хепатит В (HBV), налага периодично проследяване на чернодробните функционални тестове и маркерите за репликация на вируса на хепатит В (HBV) в продължение на 4 месеца, тъй като преустановяването на приема на ламивудин може да доведе до екзацербация на хепатита.

При пациентите с вече съществуваща чернодробна дисфункция, включително с хроничен активен хепатит, отклоненията в чернодробните функционални тестове по време на комбинирана антиретровирусна терапия са по-чести. Чернодробните функционални тестове трябва да се проследяват съгласно стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обсъжда прекъсване или преустановяване на лечението.

Пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит С: Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишения риск от анемия (вж. точка 4.5).

Остеонекроза: Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Combivir не трябва да се приема с други лекарствени продукти, съдържащи ламивудин или емтрицитабин.

Не се препоръчва комбиниране на ламивудин с кладрибин (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Combivir съдържа ламивудин и зидовудин и всички взаимодействия, установени при тях поотделно могат да бъдат наблюдавани при Combivir. Клинични проучвания са показали, че няма клинично значими взаимодействия между ламивудин и зидовудин.

Зидовудин се метаболизира основно от UGT ензимите. Едновременното приложение с индуктори или инхибитори на UGT ензимите може да промени експозицията на зидовудин. Ламивудин се елиминира през бъбреците. Активната бъбречна екскреция на ламивудин в урината се медира от транспортери на органични катиони (ОСТ). Едновременното приложение на ламивудин с инхибитори на ОСТ или нефротоксични лекарства може да повиши експозицията на ламивудин.

Ламивудин и зидовудин не се метаболизират значимо от цитохром P₄₅₀ ензимите (каквито са CYP 3A4, CYP 2C9 или CYP 2D6), нито инхибират или индуцират тази ензимна система. Поради това, има малка вероятност за взаимодействия с антиретровирусни протеазни

инхибитори, нуклеозиди и други лекарствени продукти, които се метаболизират от основни ензими на P₄₅₀ системата.

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни. Даденият по-долу списък не трябва да се приема за изчерпателен, но е представителен за проучваните класове.

Лекарства по терапевтична област	Взаимодействие Промяна на средната геометрична стойност (%) (възможен механизъм)	Препоръка относно едновременен прием
АНТИРЕТРОВИРУСНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ		
Диданозин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Не е необходимо коригиране на дозата
Диданозин/Зидовудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Ставудин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Не се препоръчва комбиниране.
Ставудин/Зидовудин	<i>In vitro</i> антагонизъмът на анти-HIV активността между ставудин и зидовудин може да доведе до намалена ефикасност на двете лекарства.	
ПРОТИВОИНФЕКЦИОЗНИ ПРОДУКТИ		
Атоваквон/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Тъй като наличните данни са ограничени, клиничната значимост не е известна.
Атоваквон/Зидовудин (750 mg два пъти дневно с храна/200 mg три пъти дневно)	Зидовудин AUC ↑33% Атоваквон AUC ↔	
Кларитромицин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Отделно приложение на Combivir и кларитромицин с интервал от най-малко 2 часа.
Кларитромицин/ Зидовудин (500 mg два пъти дневно/100 mg на всеки 4 часа)	Зидовудин AUC ↓12%	
Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Ламивудин (160 mg/800 mg веднъж дневно за 5 дни/300 mg еднократна доза)	Ламивудин: AUC ↑ 40% Триметоприм: ↔ Сулфаметоксазол: ↔ (инхибиране на транспортера на органични катиони)	Не е необходимо коригиране на дозата на Combivir, освен ако пациентът има бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Когато се налага едновременно приложение с ко-тримоксазол,

Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Зидовудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	пациентите трябва да се проследяват клинично. Високи дози триметоприм/сулфаметоксазол за лечение на пневмония, причинена от <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP), и за токсоплазмоза не са проучвани и трябва да се избягват.
ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА		
Флуконазол/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Тъй като наличните данни са ограничени, клиничната значимост не е известна. Да се следи за признаци на токсичност на зидовудин (вж. точка 4.8).
Флуконазол/Зидовудин (400 mg веднъж дневно/200 mg три пъти дневно)	Зидовудин AUC ↑74% (инхибиране на UGT)	
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифампицин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата.
Рифампицин/Зидовудин (600 mg веднъж дневно/200 mg три пъти дневно)	Зидовудин AUC ↓48% (индукция на UGT)	
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Фенобарбитал/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Няма достатъчно данни, за да се препоръча коригиране на дозата.
Фенобарбитал/Зидовудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Потенциал за слабо понижаване на плазмените концентрации на зидовудин поради индукция на UGT.	
Фенитоин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Да се проследяват концентрациите на фенитоин.
Фенитоин/Зидовудин	Фенитоин AUC ↑↓	
Валпроева киселина/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Тъй като наличните данни са ограничени, клиничната значимост не е известна. Да се проследява за признаци на токсичност на зидовудин (вж. точка 4.8).
Валпроева киселина/Зидовудин (250 mg или 500 mg три пъти дневно/100 mg три пъти дневно)	Зидовудин AUC ↑80% (инхибиране на UGT)	
АНТИХИСТАМИНИ (АНТАГОНИСТИ НА H1 ХИСТАМИНОВИТЕ РЕЦЕПТОРИ)		
Ранитидин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Клинично значими взаимодействия са малко	Не е необходимо коригиране на дозата.

	вероятни. Ранитидин се елиминира само частично от бъбречната система за транспорт на органични катиони.	
Ранитидин/зидовудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
Циметидин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. Клинично значими взаимодействия са малко вероятни. Циметидин се елиминира само частично от бъбречната система за транспорт на органични катиони.	Не е необходимо коригиране на дозата.
Циметидин/Зидовудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	
ЦИТОТОКСИЧНИ СРЕДСТВА		
Кладрибин/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия. <i>In vitro</i> ламивудин инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на кладрибин. Това води до потенциален риск от загуба на ефикасността на кладрибин при комбиниране в клинични условия. Някои клинични данни също са в подкрепа на възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин.	Поради това, не се препоръчва едновременното приложение на ламивудин и кладрибин (вж. точка 4.4).
ОПИОИДИ		
Метадон/Ламивудин	Няма проучвания за лекарствени взаимодействия.	Тъй като наличните данни са ограничени, клиничната значимост не е известна.
Метадон/Зидовудин (30 до 90 mg веднъж дневно/200 mg на всеки 4 часа)	Зидовудин AUC ↑43% Метадон AUC ↔	Да се проследява за признаци на токсичност на зидовудин (вж. точка 4.8). Малко вероятно е да се налага промяна на дозата при по-голяма част от пациентите; понякога може да се наложи обратно титриране на дозата на метадона.
УРИКОЗУРИЧНИ СРЕДСТВА		
Пробенцид/Ламивудин	Няма проучвания за	Клиничната значимост не е ясна

	лекарствени взаимодействия.	поради ограниченото количество налични данни.
Пробенецид/Зидовудин (500 mg четири пъти дневно/2mg/kg три пъти дневно)	Зидовудин AUC ↑106% (инхибиране на УГТ)	Да се проследява за признаци на токсичност на зидовудин (вж. точка 4.8).
ДРУГИ		
Разтвор на сорбитол (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Ламивудин	Единична доза ламивудин перорален разтвор 300 mg Ламивудин: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Когато е възможно трябва да се избягва продължително едновременно приложение на Combivir с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол или други осмотично-действащи поливалентни алкохоли или алкохоли, производни на монозахариди (напр. ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Когато продължително едновременно приложение не може да се избегне, трябва да се обмисли по-често проследяване на вирусния товар на HIV-1.

Съкращения: ↑=повишаване; ↓=понижаване; ↔ = без значима промяна; AUC=площ под кривата концентрация спрямо време; C_{max}=максимална наблюдавана концентрация; CL/F=привиден перорален клирънс

Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на рибавирин, когато зидовудин е част от схема, използвана за лечение на HIV, въпреки че точният механизъм не е изяснен. Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради увеличаване на риска от анемия (вж. точка 4.4).

Ако това вече е факт, трябва да се обмисли замяна на зидовудин в комбинираната АРТ схема. Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, индуцирана от зидовудин.

Рискът от развитие на нежелани лекарствени реакции към зидовудин нараства при едновременно лечение, особено при остро лечение, с потенциално нефротоксични или миелосупресивни лекарствени продукти (напр. системно приложен пентамидин, дапсон, приметамин, ко-тримоксазол, амфотерицин, флуцитозин, ганцикловир, интерферон, винкристин, винбластин и доксорубин). При необходимост от едновременен прием на Combivir с някои от тези лекарствени продукти, трябва да се полагат допълнителни грижи за проследяване на бъбречната функция и хематологичните параметри, и ако е необходимо дозата на някои от тях трябва да бъде намалена.

Ограничените данни от клинични проучвания не показват значимо повишаване на риска от нежелани лекарствени реакции към зидовудин при едновременното му приложение с ко-тримоксазол (виж информацията по-горе относно взаимодействието между ламивудин и ко-тримоксазол), пентамидин аерозол, приметамин и ацикловир при дозите, използвани за профилактика.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило, когато се решава да се използват антиретровирусни средства за лечение на инфекция с HIV при бременни жени и съответно за намаляване на риска от вертикална трансмисия на HIV на новороденото, под внимание трябва да се вземат данните при животни,

както и клиничния опит при бременни жени. В този случай зидовудин, прилаган при бременни жени с последващо лечение на новородените кърмачета, е показал намаляване на честотата на предаване на HIV от майката на плода. Голямо количество данни от бременни жени, приемащи ламивудин или зидовудин, не показват малформативна токсичност (повече от 3 000 случая на експозиция през първия триместър за всяко от активните вещества, от които над 2 000 случая са включвали експозиция и на двете активни вещества, ламивудин и зидовудин). Рискът за малформативна токсичност при хора е малък въз основа на споменатия голям обем данни.

Активните вещества в Combivir могат да инхибират клетъчната ДНК репликация, като в едно проучване при животни е показано, че зидовудин е трансплацентарен карциноген (вж. точка 5.3). Клиничната значимост на тези открития не е известна.

При пациентите, които имат ко-инфекция хепатит и са на лечение с лекарствени продукти, съдържащи ламивудин, като Combivir, при забременяване, трябва да се има предвид възможността за рецидив на хепатита при спиране на приема на ламивудин.

Митохондриална дисфункция: *In vitro* и *in vivo* е установено, че нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен увреждане на митохондриите. Съобщавани са случаи на митохондриална дисфункция при HIV-негативни кърмачета, изложени на действието на нуклеозидни аналози *in utero* и/или постнатално (вж. точка 4.4).

Кърмене

Ламивудин и зидовудин се екскретират в кърмата в концентрации близки до серумните.

Въз основа на данни за повече от 200 двойки майка/дете, лекувани за HIV, серумните концентрации на ламивудин при кърмачета на майки, лекувани за HIV, са много ниски (< 4% от серумните концентрации при майката) и прогресивно намаляват до неустановими нива, когато кърмачетата достигнат 24-седмична възраст. Липсват данни за безопасност на ламивудин при приложение при бебета под тримесечна възраст.

След прием на единична доза от 200 mg зидовудин при жени, инфектирани с HIV, средната концентрация на зидовудин в кърмата е подобна на тази в серума.

Препоръчва се майки, инфектирани с HIV, да не кърмят децата си при никакви обстоятелства, за да се избегне предаването на HIV.

Фертилитет

Нито зидовудин, нито ламивудин са показали данни за влошаване на фертилитета в проучвания при мъжки и женски плъхове. Няма данни за влиянието им върху фертилитета при жени. При мъжете зидовудин не е показал въздействие върху броя, морфологията и подвижността на сперматозоидите.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При лечение на HIV инфекцията с ламивудин и зидовудин поотделно или в комбинация се съобщават нежелани реакции. При много от тях не е ясно дали са свързани с ламивудин, зидовудин или с голямото разнообразие лекарствени продукти, прилагани за лечение на HIV болестта, или са резултат на протичане на основното заболяване.

Тъй като Combivir съдържа ламивудин и зидовудин, видът и тежестта на нежеланите реакции, свързани с всяка от тези съставки, може да се очакват. Няма доказателства за допълнителна токсичност след едновременно приложение на двете съставки.

При приложение на зидовудин се описват случаи, понякога фатални, при които се развива лактатна ацидоза. Обикновено те са свързани с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза (вж. точка 4.4).

Лечението със зидовудин се свързва със загуба на подкожна мастна тъкан, което е по-видимо по лицето, крайниците и хълбоците. Пациентите, приемащи Combivir, трябва редовно да бъдат прегледани и питани за признаци на липоатрофия. Ако се установи развитие на липоатрофия, лечението с Combivir не трябва да се продължава (вж. точка 4.4).

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имуен дефицит, може да се появи възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. При прояви на имунна реактивация се съобщава и за развитие на аутоимунни нарушения (като болест на Graves и аутоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (CART). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Ламивудин:

Нежеланите реакции, разглеждани като възможно свързани с лечението са изброени по-долу в зависимост от телесната система, вида орган и абсолютната честота. Честотите се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Неутропения и анемия (поякога тежки), тромбоцитопения

Много редки: Изолирана аплазия на червения кръвен ред

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: Лактатна ацидоза

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие, безсъние

Много редки: Периферна невропатия (или парестезии)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: Кашлица, симптоми от страна на носа

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене, повръщане, коремна болка или спазми, диария

Редки: Панкреатит, покачване стойностите на серумната амилаза

Хепато-билиарни нарушения

Чести: Преходно покачване стойностите на чернодробните ензими-АСАТ, АЛАТ (AST, ALT)

Редки: Хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Обрив, алопеция

Редки: Ангиоедем

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Артралгия, мускулни смущения

Редки: Рабдомиолиза

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Умора, неразположение, треска

Зидовудин:

Профилът на нежеланите реакции при юноши е подобен на този при възрастните. Най-сериозните нежелани реакции включват анемия (която може да наложи кръвопреливане), неутропения и левкопения. Тези реакции се проявяват по-често при по-високи дози (1200-1500 mg дневно) и при пациенти с напреднала HIV болест (по-специално, когато преди лечението костномозъчният резерв е малък), и особено при пациенти с брой на CD4 клетките < 100/mm³ (вж. точка 4.4).

Честотата на неутропенията също се повишава при пациентите, чиито брой на неутрофилите и нива на хемоглобина и серумния витамин В₁₂ са ниски преди началото на лечението със зидовудин.

Нежеланите реакции, разглеждани като възможно свързани с лечението са изброени по-долу в зависимост от телесната система, вида на органа група и абсолютната честота. Честотите се определят като много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести : Анемия, неутропения и левкопения

Нечести: Тромбоцитопения и панцитопения (с костномозъчна хипоплазия)

Редки: Изолирана аплазия на червения кръвен ред

Много редки: Апластична анемия

Нарушения на метаболизма и храненето

Редки: Лактатна ацидоза при липса на хипоксемия, анорексия

Психични нарушения

Редки: Тревожност и депресия

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие

Чести: Замаяност

Редки: Безсъние, парестезия, сънливост, загуба на остротата на мисленето, гърчове

Сърдечни нарушения

Редки: Кардиомиопатия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Задух

Редки: Кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: Гадене

Чести: Повръщане, коремна болка и диария

Нечести: Флатуленция

Редки: Пигментации по лигавицата на устната кухина, променен вкус и диспепсия. Панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения

Чести: Повишени стойности на чернодробните ензими и билирубина в кръвта

Редки: Нарушения в чернодробната функция, като тежка хепатомегалия със стеатоза

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Обрив и сърбеж

Редки: Пигментации по ноктите и кожата, уртикария и изпотяване

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Миалгия

Нечести: Миопатия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: Често уриниране

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: Гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Неразположение

Нечести: Фебрилитет, генерализирана болка и астения

Редки: Втрисане, болка в гърдите и грипоподобен синдром

Наличните данни от плацебо-контролирани изпитвания и открити клинични изпитвания показват, че честотата на гаденето и другите често съобщавани нежелани клинични ефекти последователно намалява с течение на времето през първите няколко седмици на лечението със зидовудин.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +359 2 890 34 17

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Опитът в предозирането на Combivir е ограничен. Не са установявани специфични симптоми след остро предозиране със зидовудин и ламивудин, различни от изброените нежелани ефекти. Не са регистрирани фатални последици и всички пациенти са се възстановили.

В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава за токсични прояви (вж. точка 4.8.) и ако е необходимо да се приложи стандартното поддържащо лечение. Тъй като ламивудин може да се диализира, при лечението на предозиране може да се приложи продължителна хемодиализа, въпреки че този аспект не е проучен. Хемодиализата и перитонеалната диализа, изглежда имат ограничен ефект за елиминиране на зидовудин, но подобряват елиминирането на глюкуронирания метаболит. За повече подробности лекарите могат да направят справка с информацията за предписване на ламивудин и зидовудин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за лечение на HIV инфекции, комбинации, АТС код: J05AR01

Ламивудин и зидовудин са нуклеозидни аналози, активни срещу HIV. Освен това ламивудин е активен и срещу вируса на хепатит В (HBV). И двете лекарствени вещества се метаболизират вътреклетъчно до техните активни метаболити, които са съответно ламивудин 5'-трифосфат (TP) и зидовудин 5'-TP. Техният основен механизъм на действие е прекъсването на веригата на обратната транскрипция на HIV. Ламивудин-TP и зидовудин-TP притежават селективна инхибираща активност срещу репликацията на HIV-1 и HIV-2 *in vitro*. Ламивудин е активен и срещу резистентни на зидовудин клинични изолати на HIV. Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* с ламивудин и други проучвани антиретровирусни средства (абакавир, диданозин и невирапин). Не са наблюдавани антагонистични ефекти *in vitro* със зидовудин и други проучвани антиретровирусни средства (абакавир, диданозин и алфа интерферон).

HIV-1 резистентността към ламивудин е свързана с развитието на M184V аминокиселинна промяна в близост до активния център на вирусната обратна транскриптаза. Този вариант се появява както *in vitro*, така и при HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани с антиретровирусна терапия, включваща ламивудин. M184V мутантите проявяват значително по-малка чувствителност към ламивудин и отслабена вирусна репликативна способност *in vitro*. Изследванията *in vitro* показват, че резистентни на зидовудин вирусни изолати могат да станат чувствителни към зидовудин, когато едновременно развият резистентност към ламивудин. Не е установено клиничното значение на тези данни.

In vitro данните насочват към предположението, че продължаването на приема на ламивудин като част от антиретровирусния режим, въпреки развитието на M184V, може да осигури остатъчна антиретровирусна активност (вероятно поради увреждане на състоянието на вируса). Клиничното значение на тези находки не е установено. Всъщност, наличните клинични данни са много ограничени и правят невъзможно всяко надеждно заключение по този въпрос. Във всеки случай започването на терапия с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), към които има чувствителност, трябва винаги да бъде предпочитано пред поддържане на лечението с ламивудин. Затова поддържането на лечението с ламивудин, въпреки появата на M184V мутация, трябва да се обмисля само при случаи, когато няма други активни NRTI.

Кръстосаната резистентност, причинена от M184V RT, е ограничена в групата на антиретровирусните лекарства, инхибитори на обратната транскриптаза. Зидовудин и ставудин запазват антиретровирусното си действие срещу резистентни към ламивудин HIV-1. Абакавир запазва антиретровирусното си действие срещу резистентни към ламивудин HIV-1, само с M184V мутация. M184V RT мутантите проявяват < 4-кратно намаление на чувствителността към диданозин. Не е установено клиничното значение на тези данни. *In vitro* изследванията за чувствителност не са стандартизирани и резултатите могат да варират в зависимост от методологични фактори.

In vitro ламивудин показва ниска цитотоксичност към периферните лимфоцити в кръвта, към зрелите лимфоцити и моноцит-макрофагеални клетъчни линии и към редица родоначални клетки в костния мозък. Резистентността към тимидиновите аналози (каквото е зидовудин) е добре характеризирана и се причинява от стъпаловидно акумулиране на до шест специфични мутации в обратната транскриптаза на HIV в кодони 41, 67, 70, 210, 215 и 219. Вирусите придобиват фенотипна резистентност към тимидиновите аналози чрез комбинация от мутации в кодони 41 и 215 или чрез акумулация на най-малко четири от шестте мутации. Тези тимидин аналогови мутации сами по себе си не предизвикват високо ниво на кръстосана резистентност към някой от другите нуклеозиди. Това позволява последваща употреба на някой от другите инхибитори на обратната транскриптаза.

Две особености на мутациите, водещи до мулти-лекарствена резистентност, първата характеризираща се с мутации в обратната транскриптаза на HIV в кодони 62, 75, 77, 116 и 151 и втората, свързана с T69S мутация заедно с включване б-базова двойка на същото място, довеждат до фенотипна резистентност към AZT, както и към останалите нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Тези две особености на мутациите, свързани с мултинуклеозидната резистентност силно ограничават бъдещите терапевтични възможности.

Клиничен опит

В клинични изпитвания е установено, че комбинацията ламивудин със зидовудин намалява HIV-1 вирусното натоварване и повишава броя на CD4 клетките. Окончателните данни от клиничните изпитвания показват, че ламивудин в комбинация със зидовудин значително намалява риска от прогресиране на болестта и смъртността.

Ламивудин и зидовудин са широко използвани като част от антиретровирусна комбинирана терапия с други антиретровирусни средства от същия клас (NRTIs) или от различни класове (протеазни инхибитори, не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза).

Установена е ефикасност на антиретровирусна терапия, състояща се от няколко лекарства, вкл. ламивудин, при пациенти които преди това не са лекувани с антиретровирусни продукти и при пациенти с M184V мутантни щамове на HIV.

Резултати от клинични изпитвания показват, че комбинацията на ламивудин със зидовудин забавя появата на изолати, резистентни към зидовудин, при лица, които преди това не са лекувани с антиретровирусни продукти. При лица, приемащи ламивудин и зидовудин, с или без едновременно приложение на допълнителна антиретровирусна терапия, и които вече са с M184V мутантен вирус, също е установено забавяне в появата на мутациите, водещи до резистентност към зидовудин и ставудин (Thymidine Analogue Mutations, TAMs).

Връзката между *in vitro* чувствителността на HIV към ламивудин и зидовудин, и клиничния отговор към терапия, включваща ламивудин/ зидовудин, продължава да бъде проучвана.

Установена е ефикасност на терапия с ламивудин в доза 100 mg веднъж дневно при възрастни пациенти с хронична HBV инфекция (за подробни данни от клиничните изпитвания, виж лекарствената информация на Zeffix). За лечението на HIV инфекцията е установено, че само дневна доза от 300 mg ламивудин (в комбинация с други антиретровирусни агенти) е ефикасна.

Ламивудин не е проучван специално при HIV пациенти, ко-инфектирани с HBV.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Ламивудин и зидовудин се резорбират добре в стомашно-чревния тракт. Бионаличността на пероралния ламивудин при възрастни е нормално между 80 и 85 %, а на зидовудин е 60-70 %.

Едно изпитване на биоеквивалентността сравнява Combivir с ламивудин 150 mg и зидовудин 300 mg таблетки, приемани едновременно. Ефектът на храната върху скоростта и степента на резорбцията също са изследвани. Combivir показва, че е биоеквивалентен на 150 mg ламивудин и 300 mg зидовудин, приемани поотделно в таблетна форма на гладно.

След приложение на еднократна доза Combivir при здрави доброволци средните (CV) стойности на C_{max} на ламивудин и зидовудин са съответно 1,6 $\mu\text{g/ml}$ (32 %) и 2,0 $\mu\text{g/ml}$ (40 %). Съответстващите стойности на AUC са 6,1 $\mu\text{g h/ml}$ (20 %) и 2,4 $\mu\text{g h/ml}$ (29 %) съответно. Средните стойности на t_{max} на ламивудин и зидовудин са съответно 0,75 (0,50-2,00) часа и 0,50 (0,25-2,00) часа. Степента (AUC_{∞}) на резорбцията на ламивудин и зидовудин и оценките на елиминационния полуживот след приложението на Combivir с храна са сходни с приложението на гладно, въпреки че скоростта на резорбция (C_{max} , t_{max}) е забавена. На основата на тези данни Combivir може да се прилага с или без храна.

Прилагането на разтрошени таблетки с малко количество полутвърда храна или течност не се очаква да окаже влияние върху качеството на лекарството и затова не се очаква да промени клиничния ефект. Това заключение се основава на физикохимичните и фармакокинетичните данни, приемайки, че пациентът разтрошава и прехвърля 100 % от таблетката и незабавно я поглъща.

Разпределение

Изследванията върху ламивудин и зидовудин, въведени интравенозно показват, че средният явен обем на разпределение е съответно 1,3 и 1,6 l/kg. Фармакокинетиката на ламивудин в обхвата на терапевтичната дозировка е линейна и медикаментът показва ограничено свързване с основния плазмен протеин - албумин (< 36 % серумен албумин *in vitro*). Свързването на зидовудин с плазменния протеин е от 34 до 38 %. Взаимодействията, включващи изместване от мястото на свързване, не се очакват при Combivir.

Данните показват, че ламивудин и зидовудин проникват в централната нервна система и достигат цереброспиналната течност. Средните съотношения между концентрациите на ламивудин и зидовудин в цереброспиналната течност и серума, 2-4 часа след перорално приложение са съответно приблизително 0,12 и 0,5. Реалната степен на проникването на ламивудин и връзката му с клиничната ефикасност не са известни.

Биотрансформация

Метаболизмът на ламивудин е чрез второстепенен път на елиминиране. Ламивудин се отделя предимно непроменен чрез бъбречна екскреция. Вероятността за метаболитни лекарствени взаимодействия с ламивудин е ниска поради слабия чернодробен метаболизъм (5-10 %) и ниската степен на свързване с плазмените белтъци.

5-глюкоронидът на зидовудин е основният метаболит в плазмата и урината, възлизащ на около 50-80 % от приложената доза, елиминирана посредством бъбречната екскреция. 3'-амино-3'-деокситимидин е идентифициран като метаболит на зидовудин след интравенозно приложение.

Елиминиране

Установеният елиминационен полуживот на ламивудин е от 5 до 7 часа. Средният системен клирънс на ламивудин е приблизително 0,32 l/h/kg, предимно чрез ренална екскреция (> 70 %) с помощта на органичната катионна транспортна система. Изпитванията при пациенти с нарушена бъбречна функция показват, че елиминирането на ламивудин се повлиява от дисфункцията на бъбреците. При пациенти с клирънс на креатинина $\leq 50 \text{ ml/min}$ се налага намаляване на дозировката (вж. точка 4.2).

От изпитванията със зидовудин, приложен интравенозно, се установява среден терминален плазмен елиминационен полуживот 1,1 часа и среден системен клирънс 1,6 l/h/kg. Бъбречният клирънс на зидовудин се оценява на 0,34 l/h/kg, което показва гломерулна филтрация и активна тубулна секреция от бъбреците. Концентрациите на зидовудин се повишават при пациенти с напреднала бъбречна недостатъчност.

Фармакокинетика при деца: При деца на възраст над 5-6 месеца фармакокинетичният профил на зидовудин е подобен на този при възрастни. Зидовудин се резорбира добре в червата и при всички дозови нива, проучвани при възрастни и деца, бионаличността е между 60-74 %, средно 65 %. Нивото на $C_{ss,max}$ е 4,45 μM (1,19 $\mu\text{g/ml}$) след доза от 120 mg зидовудин (в разтвор)/ m^2 телесна повърхност и 7,7 μM (2,06 $\mu\text{g/ml}$) при 180 mg/ m^2 телесна повърхност. При деца доза от 180 mg/ m^2 четири пъти дневно води до системна експозиция (24-часова AUC 40,0 h μM или 10,7 h $\mu\text{g/ml}$), подобна на тази при 200 mg шест пъти дневно при възрастни (40,7 h μM или 10,9 h $\mu\text{g/ml}$).

Плазмената фармакокинетика на зидовудин е оценявана при шест HIV-инфектирани деца на възраст от 2 до 13 години, докато са приемали 120 mg/ m^2 зидовудин три пъти дневно и отново след преминаване на 180 mg/ m^2 два пъти дневно. Системната експозиция (дневна AUC и C_{max}) в плазмата в резултат на схемата на приложение два пъти дневно изглежда еквивалентна на тази при същата обща дневна доза, разделена на три приема [Bergshoeff, 2004].

В общи линии фармакокинетиката на ламивудин при педиатрични пациенти е подобна на тази при възрастни. Обаче, абсолютната бионаличност (приблизително 55-65 %) е намалена при деца на възраст под 12 години. Освен това, стойностите на системния клирънс са по-високи при по-малки деца и намаляват с възрастта, доближавайки се до стойностите при възрастни около 12-годишна възраст. Поради тези разлики препоръчителната доза ламивудин при деца (на възраст над три месеца и с телесно тегло по-малко от 30 kg) е 4 mg/kg два пъти дневно. Тази доза води до средна AUC₀₋₁₂ в диапазона от приблизително 3 800 до 5 300 ng h/ml. Скорошни находки показват, че експозицията при деца на възраст < 6 години може да бъде намалена с около 30 %, сравнена с други възрастови групи. По този въпрос се очакват допълнителни данни. Наличните понастоящем данни не показват ламивудин да е по-малко ефикасен при тази възрастова група.

Фармакокинетика по време на бременност: Фармакокинетиките на ламивудин и зидовудин при бременни са подобни на тези при не бременни жени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Клинично значимите ефекти на ламивудин и зидовудин в комбинация са анемия, неутропения и левкопения.

Мутагенност и карциногенност

Нито ламивудин, нито зидовудин са мутагенни при изследвания върху бактерии, но както други нуклеозидни аналози, те инхибират клетъчната ДНК репликация при изследвания *in vitro* при бозайници, като например при тест с миши лимфом.

Ламивудин не показва генотоксичност при изпитвания *in vivo* при дозировки, които дават плазмени концентрации до 40-50 пъти по-високи от клиничните плазмени нива. Зидовудин показва кластогенен ефект при микронуклеарно изследване при многократно перорално приложение при мишки. Наблюдава се, също така, че периферните кръвни лимфоцити на пациенти с HIV, лекувани със зидовудин, съдържат по-висок брой хромозомни разкъсвания.

Пилотно проучване е показало, че зидовудин се инкорпорира в ядрената ДНК на левкоцитите при възрастни, включително бременни жени, приемащи зидовудин за лечение на инфекция с HIV-1 или за предпазване от вирусна трансмисия от майката към детето. Зидовудин се

инкорпорира и в ДНК на левкоцити от кръв на пъпната връв при новородени от майки, лекувани със зидовудин. Проведено е проучване на трансплацентарната генотоксичност при маймуни, сравняващо ефектите на приложен самостоятелно зидовудин и комбинация от зидовудин и ламивудин при експозиция, еквивалентна на тази при хората. Проучването е показало, че фетусите, подложени *in utero* на действието на комбинацията, са с повишено ниво на инкорпориране на нуклеозидните аналози в ДНК при множество от органите им. При тях е наблюдавано и по-голямо скъсяване на теломерите в сравнение с фетусите, подложени само на действието на зидовудин. Клиничното значение на тези факти не е изяснено.

Канцерогенният потенциал на комбинацията от ламивудин и зидовудин не е проучван.

Продължителни изпитвания за канцерогенност при перорално приложение на ламивудин при плъхове и мишки не показват канцерогенен потенциал.

Проведени изследвания при мишки и плъхове за канцерогенност след перорален прием на зидовудин, установяват след дълъг период от време развитие на вагинални епителни тумори. В резултат от тези данни са проведени изследвания на генезата на интравагиналните тумори. Доказва се хипотезата, че развитието на вагинални тумори е в резултат от продължителната експозиция на епитела на влагалището на високи дози неметаболизиран зидовудин в урината при гризачи. При двата пола на двата изследвани вида не се установяват други тумори, свързани със зидовудин.

При мишки са проведени две изследвания за трансплацентарна канцерогенност. При едно от изследванията, проведено от Националния Онкологичен Институт на САЩ (US National Cancer Institute), се прилага зидовудин в максимална поносима доза при бременни мишки между 12 и 18 гестационен ден. Една година след раждането, при поколението на лекувани с най-високи дози мишки (420 mg/kg телесно тегло), се установява повишаване броя на туморите на белия дроб, черния дроб и женските полови органи.

При второто проведено изследване на мишки е прилаган зидовудин в дози 40 mg/kg от 10 гестационен ден в продължение на 24 месеца. В резултат от терапията се установява късно развитие на епителни вагинални тумори. Честотата и времето на развитие на тези състояния са подобни на установените при изследванията за канцерогенност след перорален прием. По тази причина, при второто изследване се доказва, че зидовудин няма ефект на трансплацентарен канцерогенен фактор.

От тези данни може да се предположи, че потенциалната клинична полза надвишава карциногенния риск при хора, въпреки че клиничното значение на тези резултати не е известно.

При изпитвания за репродуктивна токсичност е установено, че ламивудин предизвиква повишаване честотата на случаите на ранна ембрионална смърт при зайци при относително ниски системни експозиции, сравнени с тези при хора. Не са установени подобни данни при плъхове дори при много високи системни експозиции. Зидовудин има подобно действие при двата вида, но само при много високи системни експозиции. В изследвания при животни няма данни за тератогенност на ламивудин в дози, токсични за майката, Зидовудин, приложен при плъхове в дози, токсични за майката, по време на органогенезата води до повишена честота на малформациите. Няма данни за фетални малформации при приложение на ниски дози.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза (E460),

Натриев нишестен гликолат,

Колоиден силициев диоксид,
Магнезиев стеарат

Филмово покритие на таблетката:
Хипромелоза (Е464),
Титанов диоксид (Е171),
Макрогол 400,
Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки, съдържащи непрозрачни блистери от поливинилхлорид/фолио. Опаковки, съдържащи бяла бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка. Всеки вид опаковка съдържа 60 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Великобритания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 март 1998 г.
Дата на подновяване на разрешението за употреба: 13 февруари 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>