

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Combivir™ (Комбивир).

### 2. Количествен и качествен състав

Всяка филмирана таблетка Combivir съдържа 150 mg lamivudine и 300 mg zidovudine.

За помощните вещества, виж раздел 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

Филмираните таблетки са бели до светлокремави на цвят, оформени като капсули и с надпис GXFC3 на едната страна.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Combivir е предназначен за комбинирано антиретровирусно лечение на заразени с Human Immunodeficiency Virus (HIV) възрастни и подрастващи над 12-годишна възраст.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

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

##### Възрастни и подрастващи над 12-годишна възраст:

Препоръчаната дозировка на Combivir е по една таблетка два пъти дневно. Combivir може да се прилага с или без храна.


В ситуацияте, при които е необходимо прекъсване на лечението или намаляване на дозата на едно от лекарствените вещества на Combivir, могат да бъдат използвани лекарствени продукти, съдържащи lamivudine и zidovudine поотделно, под формата на таблетки/капсули и перорален разтвор.

##### Нарушена бъбречна функция:

Концентрациите на lamivudine и zidovudine се повишават при пациенти с нарушена бъбречна функция поради намаления клирънс. Ето защо, се препоръчва, пациентите с намалена бъбречна функция (креатининов клирънс  $\leq 50$  ml/min), при които е необходима промяна на дозата да приемат lamivudine и zidovudine поотделно. Лекарите трябва да направят справка в информацията за предписване на тези лекарствени продукти.

##### Нарушена чернодробна функция:

Наличните ограничени данни при пациенти с цироза предполагат, че при пациентите с нарушена чернодробна функция може да се наблюдава акумулиране на zidovudine, дължащо се на намалено глюкурониране. Данните, получени при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, показват че в резултат на чернодробната дисфункция не са установени клинично значими промени във фармакокинетиката на lamivudine. Въпреки това, при необходимост от промяна на дозата на zidovudine при пациенти с тежко чернодробно нарушение се препоръчва lamivudine и zidovudine да се приемат поотделно.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	13081/19.05
694/11.04.08	

061



Лекарите трябва да направят справка в информацията за предписване на тези лекарствени продукти.

#### **Адаптиране на дозировката при пациенти с нежелани хематологични реакции:**

Адаптиране на дозировката на zidovudine може да се окаже необходимо в случай, че нивото на хемоглобина спадне под 9 g/dl или 5,59 mmol/l, или ако броят на неутрофилите спадне под  $1,0 \times 10^9$  /l. (виж раздели 4.3. и 4.4). Тъй като не е възможно такова адаптиране на дозировката при Combivir, трябва да се използват продуктите, съдържащи lamivudine и zidovudine поотделно. За тези лекарствени продукти лекарите трябва да направят справка с информацията за индивидуално предписване.

#### **Дозировка при пациентите в напреднала възраст:**

Няма специфични данни, но при тази възрастова група се препоръчва специално внимание поради свързаните с възрастта промени, като намалена бъбречната функция и промени в хематологичните показатели.

### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към lamivudine, zidovudine или към някое от помощните вещества.

Zidovudine е противопоказан при пациенти с абнормно нисък брой неутрофили ( $< 0,75 \times 10^9$  /l) или с абнормно ниско ниво на хемоглобина ( $< 7,5$  g/dl или 4,65 mmol/l). Следователно Combivir е противопоказан при тези пациенти (виж раздел 4.4).

### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба**

Специалните предупреждения и специалните предпазни мерки за употреба, отнасящи се както до lamivudine, така и до zidovudine, се разглеждат в този раздел. Няма допълнителни предпазни мерки или предупреждения, валидни за комбинираният продукт Combivir.

При необходимост от промяна в дозата, се препоръчва lamivudine и zidovudine да се използват като отделни лекарствени продукти (виж раздел 4.2). Трябва да се използва лекарствената информация за всеки от тези продукти.

Необходимо е пациентите да бъдат предупредени да не приемат едновременно с Combivir лекарства, които са закупили сами, без лекарско предписание. (виж раздел 4.5).

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

**Предаване на HIV:** Пациентите трябва да бъдат уведомени, че няма данни съществуващото в момента антиретровирусно лечение, включително Combivir, да предотвратява риска от предаване на HIV на околните посредством полов контакт или кръвна контаминация. Пациентите трябва да продължат да вземат подходящи предпазни мерки.

**Хематологични нежелани лекарствени реакции:** При пациентите, лекувани със zidovudine, може да се развие анемия, неутропения и левкопения (обикновено в резултат на неутропенията). Най-често тези реакции се описват при прием на високи дози от zidovudine (1200-1500 mg/24 h) и при пациенти, които преди лечението са били с малък костномозъчен резерв, особено в напреднал стадий на HIV заболяване. По тази причина, когато се лекува с Combivir хематологичните показатели трябва внимателно да се проследяват (виж раздел 4.3). Тези хематологични ефекти обикновено не се наблюдават по-често от четири до



шест седмици лечение. 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 трябва да се провеждат по-рядко, например на всеки един до три месеца. Също така, може да се наложи промяна на дозировката на zidovudine, при поява на тежка анемия или миелосупресия по време на лечението с Combivir, или при пациенти с налична преди лечението компроментирана костно-мозъчна функция, напр. хемоглобин  $<9 \text{ g/dl}$  ( $5,59 \text{ mmol/l}$ ) или брой на неутрофилите  $1,0 \times 10^9/\text{l}$  (виж раздел 4.2). Тъй като не е възможно приспособяване на дозировката на Combivir, трябва да се използват lamivudine и zidovudine като отделни лекарствени продукти. За тези продукти лекарите трябва да направят справка с данните за индивидуално предписване.

**Деца:** Combivir не е показан за приложение при деца под 12-годишна възраст, тъй като е трудно да се постигне редуция в дозата в съответствие с телесното тегло на детето. Лекарите трябва да направят справка с данните за индивидуално предписване на lamivudine и zidovudine.

**Прилагане по време на бременност:** Тъй като лекарствените вещества в Combivir могат да инхибират репликацията на клетъчната ДНК, приложението на продукта по време на бременност, особено през първия триместър, представлява потенциален риск за плода (виж раздел 4.6).

**Панкреатит:** Случаите на панкреатит при пациенти, лекувани с lamivudine и zidovudine, са редки. Не е ясно, обаче, дали тези случаи се дължат на антиретровирусното лечение или на основното HIV заболяване. Лечението с Combivir трябва да се преустанови незабавно при поява на клинични симптоми или лабораторни резултати, предполагащи панкреатит.

**Лактатна ацидоза:** При пациенти, лекувани с нуклеозидни аналози 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), неспецифично неразположение, загуба на апетит, загуба на тегло, респираторни симптоми (учестено и/или дълбоко дишане) или неврологични симптоми (вкл. 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 с нуклеозидни аналози трябва да се прекрати при установяване на симптоматична хиперлактатемия и метаболитна/ лактатна ацидоза, прогресивна хепатомегалия, или бързо покачване на нивата на аминотрансферазите.

Нуклеозидните аналози трябва да се прилагат 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 (вкл. някои лекарствени продукти и алкохол). Пациентите, ко-инфектирани с хепатит С и лекувани с алфа интерферон и рибавирин могат да представляват група със специфичен риск.

Необходимо е внимателно да се проследява състоянието на пациентите с повишен риск от лактатна ацидоза.

**Митохондриална дисфункция:** В изследвания *in vitro* и *in vivo* нуклеозидните и нуклеотидните аналози причиняват различно по степен



митохондриите. Съобщавани са случаи на митохондриална дисфункция при HIV-отрицателни новородени, изложени на действието на нуклеозидни аналози *in utero* или постнатално. Основните нежелани реакции, за които се съобщава са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са временни. Съобщавани са и някои къснопоявяващи се неврологични нарушения (хипертония, гърч, абнормално поведение). Засега не е установено дали неврологичните нарушения са временни или постоянни. Всяко дете, което е било изложено *in utero* на действието на нуклеозидни или нуклеотидните аналози, дори HIV-отрицателните деца, трябва да бъде проследено клинично и с лабораторни изследвания. Цялостно проучване за възможна митохондриална дисфункция в случай на съответни признаци и симптоми трябва да бъде направено. Тези заключения не променят настоящите национални препоръки за използване на противоретровирусната терапия при бременни жени като превенция на вертикалната трансмисия на HIV.

**Липодистрофия:** Установено е, че комбинираната противоретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесните мазнини (липодистрофия) при HIV пациенти. Не са изяснени дългосрочните последици на това явление. Не е напълно установен и механизмът, по който се появява. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори (PIs), и липоатрофията и нуклеозидните аналози инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs). Повишеният риск от липодистрофия се свързва с индивидуални фактори като по-възрастни пациенти, както и с фактори, определящи се от лекарствата, като по-голяма продължителност на противоретровирусното лечение и свързани метаболитни нарушения. Клиничният преглед трябва да включва и оценка на физически белези за преразпределение на мазнините. Трябва да се обмисли измерване нивата на серумните липиди и кръвната захар нагладно. Нарушенията в липидната обмяна трябва да бъдат овладявани по клинично приетите начини (виж раздел 4.8).

**Синдром на имунната реактивация (Immune Reactivation Syndrome):** В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) при HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен 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 carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и когато е необходимо да се назначава лечение.

**Чернодробно заболяване:** В случаите, при които lamivudine се прилага едновременно за лечение на HIV и HBV инфекции, допълнителна информация за лечението на хепатит В инфекцията е налична в кратката характеристика на продукта Zeffix.

Не е установена безопасността и ефикасността на zidovudine 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 реакции 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.

Ако приемът на Combivir при пациенти, ко-инфектирани с HBV, се преустанови, се препоръчва периодично проследяване на чернодробните функционални тестове и маркерите за HBV репликация, тъй като преустановяването на приема на lamivudine може да доведе до екзацербация на хепатита (виж кратката характеристика на Zeffix).



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.

#### 4.5. Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействие

Тъй като Combivir съдържа lamivudine и zidovudine, всички установени с тези медикаменти взаимодействия, могат да се проявят при прилагането на Combivir. Вероятността за метаболитни взаимодействия с lamivudine е слаба, поради ограничените метаболизъм и свързване с плазмените протеини, и почти пълния бъбречен клирънс. Zidovudine се елиминира основно чрез конюгация в черния дроб, до неактивен глюкурониран метаболит. Лекарства, които се метаболизират в черния дроб, предимно чрез глюкурониране може да инхибират метаболизма на zidovudine.

Изброените по-долу взаимодействия не трябва да се считат за изчерпателни, но са представителни за групите на лекарствените продукти, към които трябва да се подхожда с внимание.

##### Взаимодействия, свързани с lamivudine:

Възможността за взаимодействия с други лекарствени продукти, прилагани едновременно с Combivir, трябва да се има предвид, по-специално когато основният път на елиминиране е чрез активна бъбречна секреция, особено чрез катионната транспортна система, например триметоприм. Нуклеозидните аналози (напр. zidovudine, didanosine, zalcitabine) и други лекарствени продукти (напр. ranitidine, cimetidine) се елиминират само частично чрез този механизъм и е доказано, че не взаимодействат с lamivudine.

Прием на trimethoprim/sulphamethoxazole 160 mg/800 mg води до повишаване на серумната концентрация на lamivudine с 40 %, причинено от trimethoprim. Sulphamethoxazole не взаимодейства. Ако обаче пациентът няма нарушена функция на бъбреците, не е необходимо адаптиране на дозировката на lamivudine (виж раздел 4.2). Lamivudine не променя фармакокинетиката на trimethoprim и sulphamethoxazole. Когато има основание за едновременно приложение на со-trimoxazole, пациентите трябва да се наблюдават клинично. Трябва да се избягва съвместното прилагане на Combivir с високи дози со-trimoxazole за лечение на пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii* (PCP) и токсоплазмоза.

Не се препоръчва съвместното прилагане на lamivudine с интравенозен ganciclovir или foscarnet до постъпване на нови данни.

При едновременно приложение със zalcitabine lamivudine може да инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на zalcitabine. Не се препоръчва комбинирано приложение на Combivir и zalcitabine.

Метаболизмът на lamivudine не включва СУРЗА, затова взаимодействие с лекарствените продукти, метаболизиращи се чрез тази система (напр. PIs) не се очаква.

##### Взаимодействия, свързани със zidovudine:

Ограничени данни сочат, че едновременното приложение с rifampicin понижава AUC на zidovudine с  $48 \% \pm 34 \%$ . Не е установено клиничното значение на тези факти.

Ограничени данни сочат, че probenecid повишава стойностите на средния плазмен полуживот и площта под кривата концентрация/време на zidovudine чрез забавяне на глюкуронирането. Елиминирането на глюкуронида (вероятно и на zidovudine) чрез бъбреците се забавя в присъствие на probenecid.



Наблюдава се слабо повишение на  $C_{\max}$  на zidovudine (28%) , когато се прилага с lamivudine, но общата експозиция (AUC) не се променя съществено. Zidovudine няма ефект върху фармакокинетиката на lamivudine.

При някои пациенти, лекувани със zidovudine, съобщаваните кръвни нива на phenytoin са ниски, но при един пациент е отбелязано високо ниво. Тези наблюдения предполагат, че при пациентите, лекувани едновременно с Combivir и phenytoin, концентрациите на phenytoin трябва внимателно да се мониторират.

Проведено е фармакокинетично изпитване с едновременен прием на zidovudine и atovaquone. Установява се намаляване клирънса на пероралния zidovudine, което води до повишаване на плазмената AUC на zidovudine с  $35 \% \pm 23 \%$ . Клиничното значение на тези факти не е установено.

Едновременното приложение с валпроева киселина или methadone води до повишаване AUC на zidovudine и в резултат на това до забавяне клирънса на zidovudine. Не е установено клиничното значение на тези факти.

Други лекарствени продукти, включващи, но не ограничаващи се до acetyl salicylic acid, codeine, morphine, indomethacin, ketoprofen, naproxen, oxazepam, lorazepam, cimetidine, clofibrate, dapsonе и isoprinosine могат да изменят метаболизма на zidovudine посредством конкурентно инхибиране на глюкоронирането или посредством директно инхибиране на микрозомния метаболизъм в черния дроб. Трябва внимателно да се обмисли възможността за взаимодействия преди да се прилагат такива лекарствени продукти в комбинация с Combivir, особено при продължително лечение.

При комбиниране с ribavirin или stavudine в условия *in vitro*, zidovudine проявява антагонистичен ефект. Трябва да се избягва едновременното приложение на ribavirin или stavudine с Combivir.

Едновременното лечение, по-специално при лечението на остри заболявания, с потенциални нефротоксични или миелосупресивни лекарствени продукти (напр. системен pentamidine, dapsonе, pyrimethamine, co-trimoxazole, amphotericin, flucytosine, ganciclovir, interferon, vincristine, vinblastine и doxorubicin) може също да повиши риска от нежелани реакции към zidovudine. Ако е необходимо едновременно лечение с Combivir и някои от тези лекарствени продукти, трябва да се предприемат допълнителни мерки за наблюдение на бъбречната функция и хематологичните параметри и, ако се налага, да се намали дозировката на един или повече от тези агенти.

Тъй като някои пациенти, лекувани с Combivir, може да продължават да развиват опортюнистични инфекции, трябва да се обсъди едновременно профилактично антибактериално лечение. Такава профилактика включва co-trimoxazole, аерозолиран pentamidine, pyrimethamine и aciclovir. Наличните ограничени данни от клинични изпитвания не показват значително повишен риск от нежелани реакции към zidovudine при приложение на тези лекарствени продукти.

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### Бременност:

Безопасността на lamivudine при по време на бременността при хора не е установена. Няма налични данни от комбинирана терапия с lamivudine и zidovudine при хора или животни (виж също раздел 5.3). Прилагането на zidovudine при бременни жени с последващо лечение на новородените деца показва намаление на честотата на предаване на HIV от майката на плода. Няма подобни налични данни за lamivudine.

При изследвания за репродуктивна токсичност при животни, се установява, че както lamivudine, така и zidovudine преминават през плацентата. Във връзка с масивното преминаване на lamivudine през плацентата при човека, по време на



плода се установяват концентрации на lamivudine, подобни на тези в пъпната връв и серума на майката. Изследвания на плазмените концентрации са проведени също така за zidovudine. Резултатите са подобни на тези за lamivudine (виж раздел 5.2).

Лекарствените вещества в Combivir могат да инхибират репликацията на клетъчната ДНК. Затова употребата му, особено по време на първия триместър на бременността представлява потенциален риск за плода (виж раздел 4.4). Вследствие на това, прилагането на Combivir по време на бременността трябва да се обсъжда само, ако очакваните ползи превишават възможните рискове.

Въз основа на наблюденията за канцерогенност и мутагенност при животни не може да се изключи канцерогенен риск при човека. Значението на тези данни при животни, както за инфектираните, така и за неинфектираните деца, изложени на zidovudine, не е известно. Бременните жени, за които се разглежда прилагането на Combivir по време на бременността обаче, трябва да бъдат информирани за тези наблюдения (виж раздел 5.3).

Нито zidovudine, нито lamivudine показват данни за намаляване на фертилитета при изпитвания върху мъжки и женски плъхове. Не съществуват данни за тяхното въздействие върху фертилитет при жените. При мъжете zidovudine не е показал въздействие върху броя, морфологията и подвижността на сперматозоидите.

#### **Кърмене:**

Lamivudine и zidovudine се екскретират в човешкото мляко в концентрация подобна на концентрацията им в серума. Препоръчва се майките, приемащи Combivir да не кърмят бебетата си. Препоръчва се инфектираните с HIV жени в никакъв случай да не кърмят бебетата си, за да избегнат предаването на HIV.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани изследвания за ефектите върху способността за шофиране или работа с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

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

Тъй като Combivir съдържа lamivudine и zidovudine, 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 съединения.

При приложение на нуклеозидни аналози се описват случаи, понякога фатални, при които се развива лактатна ацидоза. Обикновено те са свързани с тежка хепатомегалия и чернодробна стеатоза.

Комбинираната противоретровирусна терапия е свързана с преразпределение на телесните мазнини (липодистрофия) при HIV пациенти, включващо загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, повишена интраабдоминална и висцерална мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и натрупване на дорзоцервикална мазнина (биволска гърбица).

Комбинираната противоретровирусна терапия е свързана с метаболитни нарушения като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (виж раздел 4.4).

В началото на прилагането на комбинирана антиретровирусна терапия при HIV-инфектирани пациенти с тежък имуноен дефицит, може да се появи възпадателна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции (виж раздел 4.4).



**Lamivudine:**

Нежеланите реакции, разглеждани като възможно свързани с лечението са изброени по-долу в зависимост от телесната система, органната група и абсолютната честота. Честотите се определят като много чести (>1/10); чести (>1/100, < 1/10); не чести (>1/1000, <1/100); редки (>1/10 000 и <1/1000); много редки (<1/10 000).

**Кръвна и лимфна система**

*Не чести:* неутропения и анемия (понякога тежки), тромбоцитопения

*Много редки:* изолирана аплазия на червените кръвни клетки.

**Нервна система**

*Чести:* главоболие, безсъние

*Много редки:* периферна невропатия или парестезия.

**Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:**

*Чести:* кашлица, симптоми от страна на носа.

**Храносмилателна система:**

*Чести:* гадене, повръщане, коремна болка или спазми, диария.

*Редки:* покачавне стойностите на серумната амилаза. Съобщавани са случаи на панкреатит.

**Жлъчно-чернодробни нарушения**

*Не чести:* временно покачване стойностите на чернодробните ензими (AST, ALT)

*Редки:* хепатит.

**Нарушения от страна на кожата и подкожната тъкан:**

*Чести:* обрив, алопеция.

**Опорно-двигателна система**

*Чести:* артралгия, мускулни смущения

*Редки:* рабдомиолиза.

**Общи нарушения:**

*Чести:* умора, неразположение, треска.

**Zidovudine:**

Описаните нежелани реакции при подрастващи са подобни на тези при възрастни. Най-сериозните нежелани реакции включват анемия (при която може да се налага 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 нисък), и особено при пациенти с брой CD4 клетки < 100/mm<sup>3</sup>. Може да се наложи намаляване на дозировката или прекратяване на лечението (виж раздел 4.4).

Честотата на неутропенията също се повишава при пациентите, чиито брой на неутрофилите и нива на хемоглобина и серумния витамин B<sub>12</sub> са ниски, преди началото на лечението със zidovudine.

Нежеланите реакции, разглеждани като възможно свързани с лечението са изброени по-долу в зависимост от телесната система, органната група и абсолютната честота. Честотите се определят като много чести (>1/10); чести (>1/100, < 1/10); не чести (>1/1000, <1/100); редки (>1/10 000 и <1/1000); много редки (<1/10 000).



**Кръвна и лимфна система**

*Чести:* анемия, неутропения и левкопения

*Не чести:* тромбоцитопения и панцитопения (с костномозъчна хипоплазия)

*Редки:* изолирана аплазия на червените кръвни клетки

*Много редки:* апластична анемия

**Ендокринна система / метаболизъм**

*Редки:* лактатна ацидоза при липса на хипоксемия, анорексия.

**Психични нарушения**

*Редки:* тревожност и депресия

**Нервна 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:**

*Не чести:* задух

*Редки:* кашлица

**Храносмилателна система:**

*Много чести:* гадене

*Чести:* повръщане, коремна болка и диария.

*Не чести:* флатуленция.

*Редки:* пигментации по лигавицата на устната кухина, извратен вкус и диспепсия.  
Панкреатит.

**Жлъчно-чернодробни нарушения**

*Чести:* покачване стойностите на чернодробните ензими и билирубина в кръвта

*Редки:* нарушения в чернодробната функция, като тежка хепатомегалия със стеатоза

**Нарушения от страна на кожата и подкожната тъкан**

*Не чести:* обрив и сърбеж.

*Редки:* пигментации по ноктите и кожата, уртикария и изпотяване.

**Опорно-двигателна система**

*Чести:* миалгия

*Не чести:* миопатия

**Нарушения на пикочната система**

*Редки:* често уриниране

**Нарушения в половата система и млечните жлези**

*Редки:* гинекомастия



**Общи нарушения****Чести:** неразположение**Не чести:** 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 клинични нежелани реакции последователно намалява с течение на времето през първите няколко седмици на лечението със zidovudine

**4.9. Предозиране**

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

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

**5. Фармакологични данни****5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Нуклеозиден аналог, АТС код: **JO5A F30**.

Lamivudine и zidovudine са нуклеозидни аналози, активни срещу HIV. Освен това lamivudine е активен и срещу вируса на хепатит В (HBV). И двете лекарствени вещества се метаболизират от вътреклетъчните кинази съответно до lamivudine 5'-triphosphate (TP) и zidovudine 5'-triphosphate. Техният основен механизъм на действие е прекъсването на веригата на обратната транскрипция на HIV. Lamivudine-TP и zidovudine-TP притежават селективна инхибираща активност срещу репликацията на HIV-1 и HIV-2 *in vitro*. Lamivudine е активен и срещу резистентни на zidovudine клинични изолати на HIV. Lamivudine в комбинация със zidovudine проявява синергично анти-HIV действие срещу клинични изолати в клетъчна култура.

HIV-1 резистентността към lamivudine 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 lamivudine. M184V мутантите проявяват значително намалена чувствителност към lamivudine и отслабена вирусна репликативна способност *in vitro*. Изследванията *in vitro* показват, че резистентни на zidovudine вирусни изолати могат да станат чувствителни към zidovudine, когато едновременно придобиват резистентност към lamivudine. Не е установено клиничното значение на тези данни.



Кръстосаната резистентност, причинена от M184V RT, е ограничена в групата на антиретровирусните лекарства, инхибитори на обратната транскриптаза. Zidovudine и stavudine запазват антиретровирусното си действие срещу резистентни към lamivudine HIV-1. Abacavir запазва антиретровирусното си действие срещу резистентни към lamivudine HIV-1, само с M184V мутация. M184V RT мутантите проявяват < 4-кратно намаление на чувствителността към didanosine и zalcitabine. 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* lamivudine показва ниска цитотоксичност към периферните лимфоцити в кръвта, към зрелите лимфоцити и моноцито-макрофагеални клетъчни линии и към редица родоначални клетки в костния мозък. Резистентността към тимидиновите аналози (каквото е zidovudine) 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 останалите одобрени 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 6-базова двойка на същото място, довеждат до фенотипна резистентност към AZT, както и към останалите NRTIs. Тези две особености на мутациите, свързани с мултинуклеозидната резистентност силно ограничават бъдещите терапевтични възможности.

#### **Клиничен опит:**

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

Lamivudine и zidovudine са широко използвани като част от антиретровирусна комбинирана терапия с други антиретровирусни агенти от същия клас (NRTIs) или от различни класове (PIs, не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза).

Установена е ефективност на антиретровирусна терапия, състояща се от няколко лекарства, вкл. lamivudine, при пациенти които преди това не са лекувани с антиретровирусни продукти и при пациенти с M184V мутанти на HIV.

Резултати от клинични изпитвания показват, че комбинацията на lamivudine със zidovudine забавя появата на изолати, резистентни към zidovudine, при лица, които преди това не са лекувани с антиретровирусни продукти. При лица, приемащи lamivudine и zidovudine, 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 zidovudine и stavudine (Thymidine Analogue Mutations, TAMs).

Връзката между *in vitro* чувствителността на HIV към lamivudine и zidovudine, и клиничният отговор към терапия, включваща lamivudine/ zidovudine, продължава да бъде проучвана.



Установена е ефикасност на терапия с lamivudine 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, обаче, е установено, че само дневна доза от 300 mg lamivudine (в комбинация с други антиретровирусни агенти) е ефикасна.

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

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Резорбция:

Lamivudine и zidovudine се резорбират добре в стомашночревния тракт.

Бионаличността на пероралния lamivudine при възрастни е нормално между 80 и 85 %, а на zidovudine - 60-70 %.

Едно изпитване на биоеквивалентността сравнява Combivir с lamivudine 150 mg и zidovudine 300 mg таблетки, приемани едновременно. Ефектът на храната върху скоростта и обхвата на резорбцията също се изследва. Combivir показва, че е биоеквивалентен на 150mg lamivudine и 300 mg zidovudine, приемани поотделно в таблетна форма на гладно.

След приложение на еднократна доза Combivir при здрави доброволци средните (CV) стойности на  $C_{max}$  на lamivudine и zidovudine 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 lamivudine и zidovudine са съответно 0,75 (0,50-2,00) часа и 0,50 (0,25-2,00) часа. Обхватът ( $AUC_{\infty}$ ) на резорбцията на lamivudine и zidovudine 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 и без храна.

### Разпределение:

Изпитванията на интравенозен lamivudine и zidovudine показват, че средният явен обем на разпределение е съответно 1,3 и 1,6 l/kg. Фармакокинетиката на lamivudine в обхвата на терапевтичната дозировка е линейна и медикаментът показва ограничено свързване с основния плазмен протеин - албумин (< 36% серумен албумин *in vitro*). Свързването на zidovudine с плазмения протеин е 34 до 38 %. Взаимодействията, включващи заместване на мястото на свързване, не се очакват при Combivir.

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

### Метаболизъм:

Метаболизмът на lamivudine е по-второстепенен път на елиминиране. Lamivudine се отделя непроменен предимно чрез бъбречна екскреция. Вероятността за метаболитни лекарствени взаимодействия с lamivudine е ниска поради слабия чернодробен метаболизъм (5-10 %) и ниското ниво на свързване с плазмата.

5-глюкоронидът на zidovudine е основният метаболит в плазмата и урината, на който се падат 50-80 % от елиминирането на приложената доза посредством бъбречната екскреция. 3'-амино-3'-деокситимидин е идентифициран като метаболит на zidovudine след интравенозно приложение.

### Елиминиране:

Установеният полуживот на lamivudine е от 5 до 7 часа. Средният системен клирънс на lamivudine е приблизително 0,32 l/h/kg, предимно чрез ренална екскреция (60-70%) по



пътя на органичната катионна транспортна система. Изпитванията при пациенти с нарушена бъбречна функция показват, че елиминирането на lamivudine се повлиява от дисфункцията на бъбреците. При пациенти с клирънс на креатинина  $\leq 50$  ml/min се налага намаляване на дозировката (виж раздел 4.2).

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

#### **По време на бременност:**

Фармакокинетиките на lamivudine и zidovudine при бременни са подобни на тези при не бременни жени.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Клинически релевантните ефекти на lamivudine и zidovudine в комбинация са анемия, неутропения и левкопения.

Нито lamivudine, нито zidovudine са мутагенни при изследвания върху бактерии, но както много нуклеозидни аналози, те показват активност при изследвания *in vitro* при бозайници, като например лимфома при мишки.

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

Пилотно проучване е показало, че zidovudine се инкорпорира в ядрената ДНК на левкоцитите при възрастни, включително бременни жени, приемащи zidovudine за лечение на инфекция с HIV-1 или за предпазване от вирусна трансмисия от майката към детето. Zidovudine се инкорпорира и в ДНК на левкоцити от кръв на пъпната връв при новородени от майки, лекувани със zidovudine. Проведено е проучване на трансплацентарната генотоксичност при маймуни, сравняващо ефектите на приложен самостоятелно zidovudine и комбинация от zidovudine и lamivudine 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 zidovudine. Клиничното значение на тези факти не е изяснено.

Канцерогенният потенциал на комбинацията от lamivudine и zidovudine не е проучван.

Продължителни изпитвания за канцерогенност при перорално приложение на lamivudine при плъхове и мишки не показват никакъв карциногенен потенциал.

При проведени изследвания при мишки и плъхове за канцерогенност след перорален прием на zidovudine, след дълъг период от време се установява 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 спрямо неметаболизиран zidovudine в урината при гризачи. При двата пола са проведени изследвания вида, не се установяват други тумори, свързани със zidovudine.



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 zidovudine в максимална допустима 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 т.м.), се установява повишаване броя на туморите на белия и черния дроб, и женските полови органи.

При второто проведено изследване на мишки е прилаган zidovudine 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 е подобно на установените при изследванията за канцерогенност след перорален прием. По тази причина, при второто изследване се доказва, че zidovudine няма ефект на трансплацентарен канцерогенен фактор.

Приема се, че нарастването на честотата на туморите, установено от първото трансплацентарно изследване за канцерогенност, показва хипотетичния риск. По тази причина, по време на бременност продуктът може да се приема само в случаи, когато доказаните ползи от лечението превишават възможните рискове.

При изпитвания за репродуктивна токсичност е установено, че lamivudine 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. Zidovudine има подобно действие при двата вида, но само при много високи системни експозиции. В изследвания при животни няма данни за тератогенност на lamivudine в дози, токсични за майката, Zidovudine, 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 и техните количества

#### *Съдържание на вътрешността на таблетката:*

Microcrystalline Cellulose (E460).....	269,62 mg/tab
Sodium Starch Glycollate.....	22,50 mg/tab
Colloidal Silicon Dioxide.....	2,25 mg/tab
Magnesium Stearate.....	5,63 mg/tab

#### *Филмово покритие на таблетката:*

Opadry TMYS-1-7706-G White.....	16,9-20,6 mg/tab
- Hypromellose (E464)	
- Titanium dioxide (E171)	
- Macrogol 400	
- Polysorbate 80	

### 6.2. Физико-химични несъвместимости.

Не се съобщават.

### 6.3. Срок на годност

2 години.



**6.4. Специални условия за съхранение.**

При температура, която не надвишава 30°C.

**6.5. Данни за опаковката**

Опаковки, снабдени със защита срещу отваряне, съдържащи матови блистери от поливинилхлорид/фолио или бели бутилки от полиетилен с висока плътност и със защитена от деца запушалка. Всяка опаковка съдържа 60 филмирани таблетки.

**6.6. Препоръки при употреба**

Няма специфични указания.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Glaxo Group Ltd.  
Greenford road, Greenford,  
Middlesex UB6 0NN  
UK

**8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

9900205

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт**

*В България - 13.07.1999г.*

*Страните от Европейския Съюз EU/1/98/058/001-2 – 18/03/1998 г.*

**10. Дата на (частична) актуализация на текста**

02/2006 г.

